

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Evidenztabelle der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms

Version 1.0 - Januar 2019
AWMF-Registernummer: 017/076OL

Evidenztabelle

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu den Evidenztabelle	5
1.1.	Autoren	5
1.2.	Herausgeber	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie.....	5
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.5.	Kontakt.....	5
1.6.	Zitierweise des Dokumentes	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	6
1.8.	Hinweise zur Evidenzbewertung	7
2.	Evidenzbewertungen nach Schlüsselfragen geordnet	8
2.1.	Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1–2). Bei T3–4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität.....	8
2.1.1.	Aggregierte Evidenz.....	8
2.1.2.	Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 1	13
2.1.3.	Retrospektive Fallserien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 1	21
2.2.	Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte	68
2.2.1.	Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 2	68
2.2.2.	Retrospektive Fallserien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 2	84
2.2.3.	Primärliteratur: Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien	101
2.3.	Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumetomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke	113
2.3.1.	Retrospektive Fallserien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 3	113
2.4.	Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens, der Funktionalität und der Lebensqualität gleichwertig?	133

2.4.1. Aggregierte Evidenz.....	133
2.4.2. Primärliteratur	137
2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität und der Lebensqualität gleichwertig?.....	183
2.5.1. Aggregierte Evidenz.....	183
2.5.2. Primärliteratur	198
2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie	214
2.6.1. Aggregierte Evidenz.....	214
2.6.2. Primärliteratur	220
2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie	248
2.7.1. Aggregierte Evidenz.....	248
2.7.2. Primärliteratur	259
2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie	278
2.8.1. Aggregierte Evidenz.....	278
2.8.2. Primärliteratur	287
2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie.....	305
2.9.1. Leitlinien.....	305
2.9.2. Primärstudien	308
2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung.....	322
2.10.1. Aggregierte Evidenz	322
2.10.2. Primärstudien.....	325
2.11. Evidenztabelle Schlüsselfrage 5 (Regressionsgrading): Welches Regressionsgrading sollte von Pathologen für die Rezivid-/Residualtumorsicherung nach Induktionschemo- bzw. Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie herangezogen werden?	349
2.11.1. Primärliteratur	349
2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung	354
2.12.1. Narrative Reviews	354

2.12.2. Primärstudien.....	361
2.13. Evidenztablette Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?.....	384
2.13.1. Aggregierte Evidenz, Narrative Reviews	384
2.13.2. Primärliteratur	396
2.14. Evidenztablette Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?	409
2.14.1. Spezifische Leitlinien.....	409
2.14.2. Aggregierte Evidenz, systematische Reviews	411
2.15. Evidenztablette Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)	421
2.15.1. Teil A) Untersuchung der Primärlokalisierung.....	421
2.15.2. Teil B) Distant Metastasen und Zweitkarzinome	443
2.16. Evidenztablette Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor	456
2.16.1. Primärliteratur: Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien	456
2.16.2. Retrospektive Fallserien und Fallreports mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 12.....	457
2.17. Evidenztablette Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie.....	464
2.17.1. Primärliteratur: prospektive Fallserien oder Kohortenstudien	464
2.17.2. Primärliteratur: Retrospektive Fallserien	467
2.18. Evidenztablette: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen).....	471
2.18.1. Aggregierte Evidenz, systematische Reviews	471
2.18.2. Primärliteratur	473
3. Literaturverzeichnis.....	489

1. Informationen zu den Evidenztabellen

1.1. Autoren

Prof. Dr. Susanne Singer
Oliver Bayer, MSc Epidemiologie
Ulrike Scheidemann-Wes, Dipl.-Biol., MSc Epidemiologie
Mira Tulla, PhD
Katherine Taylor, MSc Epidemiologie
Britta Büchler, MSc Epidemiologie

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Dokumentes

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Evidenztabellen Version 1.0 ,2019, AWMF Registernummer: 017/076OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/> (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Dieses Dokument führt als eine gesonderte Anlage zum Leitlinienreport der S3-Leitlinie Diagnose, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf, welche auf Grundlage der im Leitlinienreport ausführlich dargelegten De-novo-Recherchen erfolgte. Die Bewertung der Evidenz findet sich hier in den Evidenztabelle ab Kapitel 2.

Neben der Langversion der Leitlinie wird es die folgenden ergänzenden Dokumente geben:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Dokument mit Evidenztabelle zur Leitlinie (dieses Dokument)
- Kurzversion der Leitlinie (wird erarbeitet)
- Patientenleitlinie (wird erarbeitet)
- themenspezifische Foliensätze

Alle Dokumente zur Leitlinie werden über die folgenden Seiten zugänglich sein:

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

1.8. Hinweise zur Evidenzbewertung

Die in dieser Leitlinie als Evidenzgrundlage herangezogenen Studien wurden gemäß des „Oxford Level of Evidence“-Schemas in der Version von 2009 extrahiert und bewertet (<http://www.cebm.net/ocebmllevels-of-evidence/>). Die dabei verwendeten ‚Levels of Evidence‘ sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis
1a	SR (with homogeneity of RCTs)	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good Reference standards; or CDR tested within one clinical centre
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or Validated only on split-sample or databases
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research	
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or Without consistently applied reference standards
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard
5	Expert opinion without Explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit Critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit Critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

2. Evidenzbewertungen nach Schlüsselfragen geordnet

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
----------	--	--	----------------------------------	-----------------	---	---

2.1.1. Aggregierte Evidenz

<p>Alicandri-Ciu-felli, M., et al. (2013). Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 270(10): 2603–2609.</p> <p>(Alicandri-Ciu-felli et al., 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Einschluss von 15 Publikationen, davon 4 zu Larynx, 1 zu mehreren Lokalisationen inkl. Larynx - Einschlusskriterien: Aspekt des OP-Randes in Abstract erwähnt; Artikel, die sich mit dem prognostischen Wert von ‚close‘ margins befassen; Sprache englisch, italienisch, französisch, spanisch - Ausschlusskriterien: nur Erwähnung Positivität oder Negativität des Randes, präoperative Bestimmung, molekulare 	<ul style="list-style-type: none"> - Literatursuche in Pubmed mit Begriffen für “close surgical margin” und verschiedenen HNSCC bis Juli 2011 (Details s. Publikation) - Von 348 Fundstellen final 15 Fundstellen eingeschlossen 	<p>Studienziel: Evaluation der Definition von ‘close’ bei HNSCC und der Evidenz der damit verbundenen möglichen prognostischen Signifikanz.</p> <p>Eingeschlossene Publikationen bezüglich Larynx-CA: Sessions 2002, Spector 2004, Hartl 2007, Ansarin 2009, und Ravasz 1991 (letztere zu mehreren Lokalisationen) – alle 5 auch in Suchergebnis für diese Leitlinie und bis auf Ravasz 1991 weiter unten dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="1003 1056 1646 1305"> <thead> <tr> <th>Quelle</th> <th>OP-Technik</th> <th>Abs-tand</th> <th>Prognostischer Ein-fluss</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ses-sion 2002</td> <td>Totale oder partielle Laryn-gektomie</td> <td>≤ 5 mm</td> <td>Verschlechterung im 5-J-DSS und kumu-lierten 5-J-DSS</td> </tr> </tbody> </table>	Quelle	OP-Technik	Abs-tand	Prognostischer Ein-fluss	Ses-sion 2002	Totale oder partielle Laryn-gektomie	≤ 5 mm	Verschlechterung im 5-J-DSS und kumu-lierten 5-J-DSS	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klare Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergebnis der Literaturrecherche erscheint unvollständig - Frage nicht spezifisch genug definiert; problematisch alle H&N gemeinsam abzubilden und alle Interventionen 	<p>Studientyp: Systematisches Review weitgehend historischer Kohortenstudien</p> <p>Level of Evidence: 2a</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>
Quelle	OP-Technik	Abs-tand	Prognostischer Ein-fluss										
Ses-sion 2002	Totale oder partielle Laryn-gektomie	≤ 5 mm	Verschlechterung im 5-J-DSS und kumu-lierten 5-J-DSS										

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																
	Studien, Schnellschnittuntersuchungen von Rändern, nicht H&N, nicht SCC, Fall-reports, Tierstudien, Literaturreviews, keine Trennung von positive und ‚close‘, irrelevante oder ungenügende Informationen		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1001 432 1099 571">Spector 2004</td> <td data-bbox="1099 432 1267 571">Totale Laryngektomie</td> <td data-bbox="1267 432 1368 571">≤ 5 mm</td> <td data-bbox="1368 432 1644 571">Verschlechterung im 5-J-DSS und mittleren Überleben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1001 571 1099 710">Hartl 2007</td> <td data-bbox="1099 571 1267 710">Laser-Chordektomie</td> <td data-bbox="1267 571 1368 710">≤ 2 mm</td> <td data-bbox="1368 571 1644 710">nicht signif. Verschlechterung bez. lokalem Rezidiv</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1001 710 1099 884">Ansarin 2009</td> <td data-bbox="1099 710 1267 884">Laser-Chordektomie</td> <td data-bbox="1267 710 1368 884">≤ 1 mm</td> <td data-bbox="1368 710 1644 884">Verschlechterung im 5-J-OS mit und ohne adj. RT und 8-J-DSS ohne RT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1001 884 1099 1023">Ravasz 1991</td> <td data-bbox="1099 884 1267 1023">Radikale OP</td> <td data-bbox="1267 884 1368 1023">≤ 5 mm</td> <td data-bbox="1368 884 1644 1023">nicht signif. Verschlechterung bez. lokalem Versagen</td> </tr> </table>	Spector 2004	Totale Laryngektomie	≤ 5 mm	Verschlechterung im 5-J-DSS und mittleren Überleben	Hartl 2007	Laser-Chordektomie	≤ 2 mm	nicht signif. Verschlechterung bez. lokalem Rezidiv	Ansarin 2009	Laser-Chordektomie	≤ 1 mm	Verschlechterung im 5-J-OS mit und ohne adj. RT und 8-J-DSS ohne RT	Ravasz 1991	Radikale OP	≤ 5 mm	nicht signif. Verschlechterung bez. lokalem Versagen	<p>DSS: disease-specific-survival, OS: overall survival, RT: Radiotherapie</p> <p>Die Definition von ‚close‘ margins hing von der Art der Intervention ab und vom Tumorstadium. Sessions (2002) stellte bei T3N0M0 fest, dass Rezidiv, Komplikation und Survival nicht von Behandlungsmodalitäten, sondern von Kategorie der surgical margins abhingen – klare Ränder im Vergleich zu close (≤ 5 mm) oder beteiligten Rändern bedeutet signifikanter Überlebensvorteil. Auch durch Spector (2004)</p>	<p>- Keine Details wie Studiendesign, Studiengröße etc. oder Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien</p> <p>Kommentar: leider vergleichen die eingeschlossenen Arbeiten nicht alle die Prognose eines ‚close‘ margin mit dem eines freien/klaren/negativen Randes, sondern fassen ‚close‘ mit positiv/ beteiligt zusammen. Daher ist dies zwar eine systematische Zusammenstellung von Publikationen zum Thema, wie der Sicherheitsabstand angesetzt war, für die finale Analyse der Prognose von ‚close‘ margins aber</p>	
Spector 2004	Totale Laryngektomie	≤ 5 mm	Verschlechterung im 5-J-DSS und mittleren Überleben																			
Hartl 2007	Laser-Chordektomie	≤ 2 mm	nicht signif. Verschlechterung bez. lokalem Rezidiv																			
Ansarin 2009	Laser-Chordektomie	≤ 1 mm	Verschlechterung im 5-J-OS mit und ohne adj. RT und 8-J-DSS ohne RT																			
Ravasz 1991	Radikale OP	≤ 5 mm	nicht signif. Verschlechterung bez. lokalem Versagen																			

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp / Level of Evidence / Qualität												
				für Stadium T4 wurde der Einfluss der Margins unabhängig von der Art der Behandlung festgestellt. Schlussfolgerung (Autoren): (bezogen auf Larynx:) Basierend auf der in der Literatur vorhandenen Evidenz könnte bei Larynx-SCC ein surgical margin von ≤ 5mm bei chirurgischen Eingriffen erwogen werden. Bei den Abmessungen eines ‚close‘ margin sollte der generellen Zustand des Patienten, das Tumorstadium, funktionelle Gesichtspunkte, und auch eine angemessene adjuvante Therapie berücksichtigt werden.	ungeeignet, auch wegen unterschiedlicher Interventionen.													
Bernier, J., et al. (2005). 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). <u>Head</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =334 (EORTC-Studie) plus n=414 analysierte von 459 (RTOG-Studie) - Rekrutierungszeitraum: hier nicht angegeben - Basischarakteristika: hier nicht angegeben - Einschlusskriterien: in beiden Studien Patienten mit Hoch-Risiko HNSCC; (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx); Larynx bei 22% in EORTC und 21% in RTOG-Studie - EORTC: Hochrisiko-Fälle definiert als Tumorpräsenz an 	<p>Vergleichende Analyse von zwei Studien</p> <p>(1) EORTC (Europa) und (2) RTOG (USA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgische Therapie - Dann randomisiert für Behandlung a) oder b) - a) RT: Radiotherapie mit 66Gy - fraktionierte Gabe an 5 Tagen/Woche (1) bzw. 60 Gy plus teilweise Boost von 6 Gy (2) 	<p>Primäre Endpunkte bei (1): progressionsfreies Überleben (PFS), bei (2): lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Vergleich von 3 Endpunkten: lokoregionale Kontrolle, disease free/ progression-free survival (DFS) und overall survival (OS)</p>	<p>Ergebnis der basierenden Studien: EORTC (1) und RTOG (2)-Studien zeigten eine überlegene Effektivität von CERT vs. postop. RT bezüglich LRC (hier Prozentangaben des lokoregionalen Versagens), DFS und OS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(1) CERT vs. RT</th> <th>(2) CERT vs. RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LRC</td> <td>18% vs. 31%*</td> <td>22% vs. 33%*</td> </tr> <tr> <td>DFS</td> <td>47% vs. 36%*</td> <td>47% vs. 36%*</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>53% vs. 40%*</td> <td>56% vs. 47%</td> </tr> </tbody> </table>		(1) CERT vs. RT	(2) CERT vs. RT	LRC	18% vs. 31%*	22% vs. 33%*	DFS	47% vs. 36%*	47% vs. 36%*	OS	53% vs. 40%*	56% vs. 47%	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durch Poolen der Daten Erhöhung der Fallzahl - Sorgfältige Durchführung - Statistisch einwandfrei <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine systematische Meta-Analyse mit gepoolter Re-Analyse im eigentlichen Sinne, da nur die Zusammenführung dieser beiden Studien geplant war 	<p>Studientyp: gepoolte Analyse von zwei RCTs</p> <p>Level of Evidence: 1b</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
	(1) CERT vs. RT	(2) CERT vs. RT																
LRC	18% vs. 31%*	22% vs. 33%*																
DFS	47% vs. 36%*	47% vs. 36%*																
OS	53% vs. 40%*	56% vs. 47%																

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
Neck 27(10): 843–850. (Bernier et al., 2005)	<p>OP-Rändern (bei ≤ 5 mm Abstand), extrakapsuläre Ausweitung (ECE) von Lymphknotenmetastasen, klinische Lymphknotenbeteiligung Level 4–5 bei CA der Mundhöhle und Oropharynx, perineurale Erkrankung und/oder vaskuläre Embolie.</p> <p>RTOG: Hochrisiko-Fälle definiert als Tumorpräsenz an OP-Rändern und Beteiligung von ≥ 2 Lymphknoten</p> <p>- Ausschlusskriterien: hier nicht angegeben</p> <p>- Setting: Zusammenführung der Daten bei am RTOG-Headquarter; Daten aus Europa und USA</p>	<p>- b) Adjuvant chemotherapy-enhanced radiation therapy (CERT): RT plus Cisplatin (100 mg/m^2 i.v. am 1., 22., und 43. Tag)</p> <p>- Follow-up: Median 60 Monate (1) bzw. 46 Monate (2)</p>	Bestimmung der Risikofaktoren bei Patienten, die am meisten von CERT profitieren	<p>* CERT mit $p = < 0,05$ signifikant besser.</p> <p>Ergebnisse der gepoolten Analyse zu Risikofaktoren: Die einzigen in der gepoolten Analyse signifikanten Risikofaktoren, bei denen Patienten von CERT profitierten, waren ECE und/oder mikroskopisch beteiligte OP-Ränder.</p> <p>Ein Trend für einen Vorteil von CERT zeigte sich außerdem bei Patienten mit Stadium III–IV, perineuraler Infiltration, vaskulärer Embolie und/oder klinisch vergrößerten Level IV–V Lymphknoten, die sekundär bei Tumoren der Mundhöhle und Oropharynx auftraten. Patienten mit ≥ 2 histopathologisch beteiligten Lymphknoten ohne ECE als einziger Risikofaktor schienen nicht von der adjuvanten Chemotherapie zu profitieren.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Im Bewusstsein allgemeiner Bedenken von retrospektiven Subgruppen-Analysen, zeigen die Ergebnisse, dass bei lokal fortgeschrittenen H&N Karzinomen, mikroskopisch beteiligte OP-</p>	<p>- Gewisse Unterschiede der beiden Studien nicht auszuschließen. Z.B. Basischarakteristika nicht verglichen</p> <p>- Vom Evidenzniveau des Studientyps entspricht es eher einer einzelnen RCT mit dem Nachteil evtl. unterschiedlicher Basischarakteristika</p>	

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
----------	--	--	----------------------------------	-----------------	---	---

Ränder und eine ECE von Lymphknotenmetastasen die wichtigsten prognostischen Faktoren für ein schlechtes Ergebnis sind. Die adjuvante Gabe von Cisplatin zur post-OP RT verbessert das Ergebnis bei Patienten mit einem oder beiden Risikofaktoren, wenn sie eine Chemotherapie verkraften können.

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
----------	--	--	----------------------------------	-----------------	---	--

2.1.2. **Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 1**

<p>Cooper, J. S., et al. (2012). 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. <u>Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys.</u> 84(5): 1198-1205. (Cooper et al., 2012a)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =410 analysierbare Fälle - Rekrutierungszeitraum: in dieser Publikation nicht angegeben - Basischarakteristika in dieser Publikation nicht angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit Hoch-Risiko HNSCC; (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) mit Totalresektion, histologisch nachgewiesene Invasion von mindestens 2 Lymphknoten, extrakapsulärer Ausweitung (ECE) oder positiven Resektionsrändern - Ausschlusskriterien: in dieser Publikation nicht angegeben. - Setting: RTOG, the Eastern Cooperative Oncology 	<ul style="list-style-type: none"> - Randomisierte Behandlungsgruppen für - RT: Radiotherapie mit 60Gy in 6 Wochen oder - RT/CT: RT plus Chemotherapie mit Cisplatin (100 mg/m² i.v. am 1., 22., und 43. Tag) - Follow-up: Median 9,4 Jahre (0,2 - 14 Jahre) 	<p>Primärer Endpunkt: Lokales-regionales (LR) Versagen; sekundäre Endpunkte: disease-free survival (DFS), overall survival (OS) im Vergleich zwischen RT und RT/CT Subgruppen-Analyse bei Patienten mit mikroskopisch beteiligten Resektionsrändern und/ oder extrakapsulärer Ausweitung (ECE)</p>	<p>Nach medianem Follow-up der Überlebenden von 46 Monaten verbesserte die RT/CT-Therapie die lokale-regionale Kontrolle und DFS bei Hoch-Risiko-Patienten. Auswertung nun nach Follow-up von rund 10 Jahren Tab.: Lokales-regionales (LR) Versagen, DFS und OS nach einem medianen Follow-up der Überlebenden von 9,4 Jahren:</p> <table border="1" data-bbox="1227 863 1653 1310"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>RT</th> <th>RT/CT</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle Patienten (n=410)</td> <td>n=208</td> <td>n=202</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LR Versagen</td> <td>28,8 %</td> <td>22,3 %</td> <td>0,10</td> </tr> <tr> <td>DFS</td> <td>19,1 %</td> <td>20,1 %</td> <td>0,25</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>27,0 %</td> <td>29,1 %</td> <td>0,31</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	RT	RT/CT	p-Wert	Alle Patienten (n=410)	n=208	n=202		LR Versagen	28,8 %	22,3 %	0,10	DFS	19,1 %	20,1 %	0,25	OS	27,0 %	29,1 %	0,31	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr lange Follow-up-Zeit - Große Stichprobe mit fortgeschrittenem CA - Geringer loss-of-follow-up (hohe Vollständigkeit) - Rezidive und andere Folgen detailreich dokumentiert <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H&N insgesamt, keine Auswertungen zu Larynx-CA - Bezüglich Schlüsselfrage wenig nützlich, da Margin Status als Risikofaktor nicht getrennt untersucht. 	<p>Studientyp: Prospektive, bezüglich Hauptfragestellung randomisierte Studie Post-hoc Analyse Level of Evidenz : 4</p>
Endpunkte	RT	RT/CT	p-Wert																							
Alle Patienten (n=410)	n=208	n=202																								
LR Versagen	28,8 %	22,3 %	0,10																							
DFS	19,1 %	20,1 %	0,25																							
OS	27,0 %	29,1 %	0,31																							

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																
	Group (ECOG) and the Southwest Oncology Group (SWOG)			<table border="1" data-bbox="1229 459 1653 826"> <tr> <td>Patienten mit pos. Margins oder ECE</td> <td>n=13</td> <td>n=120</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LR Versagen</td> <td>33,1 %</td> <td>21,0 %</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>DFS</td> <td>12,3 %</td> <td>18,4 %</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>19,6 %</td> <td>27,1 %</td> <td>0,07</td> </tr> </table> <p data-bbox="1229 837 1653 1129">Schlussfolgerung (Autoren): Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Endpunkten zwischen RT und RT/CT bei Analyse aller Patienten gefunden. Die Analyse der Subgruppe von Patienten mit beteiligten Rändern oder ECE zeigte jedoch eine verbesserte lokale Kontrolle und DFS bei der kombinierten Therapie.</p>	Patienten mit pos. Margins oder ECE	n=13	n=120		LR Versagen	33,1 %	21,0 %	0,02	DFS	12,3 %	18,4 %	0,05	OS	19,6 %	27,1 %	0,07	- (In dieser Publikation keine Basischarakteristika, Rekrutierungszeitraum, Ausschlusskriterien angegeben)	
Patienten mit pos. Margins oder ECE	n=13	n=120																				
LR Versagen	33,1 %	21,0 %	0,02																			
DFS	12,3 %	18,4 %	0,05																			
OS	19,6 %	27,1 %	0,07																			

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)				
<p>Ansarin, M., et al. (2009). Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. <u>Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg.</u> 135(4): 385–390. (Ansarin et al., 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =274 Eingeschlossene - Rekrutierungszeitraum: 01/1999–10/2005 - 250 Männer, 24 Frauen; Alter: Median/Reichweite 65 Jahre (28–88) - Einschlusskriterien: Patienten mit Glottis-CA Stadium cTis (8%), cT1a/b (84%), cT2 (7,3%), T0 (0,7%); alle cN0; bei n=3 vorangegangene Chordektomie, 63% Stimmbandbiopsiert; alle ohne Kontraindikationen für Vollnarkose; alle ohne vorhergegangene OP oder RT für Larynx-CA mit kurativer Absicht - Ausschlusskriterien: vorangegangene Behandlung n=38 RT und n=6 offene OP. - Setting: H&N Surgery Division des European Institute of Oncology - Region: Mailand, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - European Laryngological Society Laser-Chordektomie - Sicherheitsabstand 1mm - a) Patienten mit negativem Rand (>1mm) wurden nachbeobachtet mit klinischer Evaluation (flexible Laryngoskopie, Videostrobolaryngoskopie), beginnend alle 3 Monate - b) Patienten mit close margins (≤ 1mm) oder präkanzerösen Läsionen engmaschig untersucht, über 6 Monate monatlich, dann reduzierter - c) Patienten mit 1 positiven Randstelle wurden nachbehandelt mit Laser-OP, 	<p>Einfluss von ‚Margin Status‘ auf 8-Jahres-disease-free survival (DFS), 5-Jahres overall survival (OS), und Organerhaltung bei frühem Glottis-CA</p>	<p>Margin Status: a) negativ bei n=180 Patienten, b) ‚close‘ bei n=40, c) positiv bei n=54 (1 Stelle n=24, >1 n=30). DFS insgesamt: 88,2%. OS insgesamt: 90,9%. Larynxerhaltung: 97,1%. Lokale Rezidive insgesamt bei n=28. Weiterbehandlung b) und c): Zweite Laser-OP bei n=36; RT direkt oder in Folge insgesamt bei n=36. In Gruppe a) ebenfalls post-OP-RT bei n=5. Patienten mit close margins oder positiver Rändern ohne weitere Behandlung hatten ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv (Hazard-Ratio 2,53, 95% CI: 0,97–6,59; p=0,06) vs. denen mit negativen Rändern.</p> <table border="1" data-bbox="1220 1217 1646 1321"> <tr> <td>Gruppen (n)</td> <td>Re-zidiv</td> <td>DFS</td> <td>OS</td> </tr> </table>	Gruppen (n)	Re-zidiv	DFS	OS	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektiver Behandlungsplan - Lange Follow-up-Zeit - Große Stichprobe mit klar definierten Patienten - Detailreiche Dokumentation - Multivariate Cox-Regression mit Berücksichtigung von Basischarakteristika <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protokollabweichungen bei n=30 von 274 Patienten. Alle Patienten blieben in Analyse - Keine Fallzahlplanung <p>Bezüglich Weiterbehandlung leider keine</p>	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie Level of Evidenz: 2b Studienqualität: hoch</p>
Gruppen (n)	Re-zidiv	DFS	OS							

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität																								
		falls dann negativ weiter wie oben, Patienten mit >1 positiver Randstelle und erfolglos nachbehandelte erhielten eine Post-RT - Follow-up: Median 58 Monate (7 - 104 Monate)		<table border="1"> <tr> <td>Alle Patienten (n=274)</td> <td>10,2%</td> <td>88%</td> <td>90,9%</td> </tr> <tr> <td>Kontinuierlich a) negativ (n=175)</td> <td>8,6%</td> <td>89,3%</td> <td>96,8%</td> </tr> <tr> <td>b) 'close' oder c) positiv plus n=5 von a):</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- mit Zweit-OP (n=33)</td> <td>6,1%</td> <td>93,9%</td> <td>89,0%</td> </tr> <tr> <td>- ohne Zweit-OP, mit RT (n=33)</td> <td>12,1%</td> <td>87,3%</td> <td>84,3%</td> </tr> <tr> <td>- ohne Zweit-OP, ohne RT(n=30) *</td> <td>23,3%</td> <td>76,7%</td> <td>67,1%</td> </tr> </table>	Alle Patienten (n=274)	10,2%	88%	90,9%	Kontinuierlich a) negativ (n=175)	8,6%	89,3%	96,8%	b) 'close' oder c) positiv plus n=5 von a):				- mit Zweit-OP (n=33)	6,1%	93,9%	89,0%	- ohne Zweit-OP, mit RT (n=33)	12,1%	87,3%	84,3%	- ohne Zweit-OP, ohne RT(n=30) *	23,3%	76,7%	67,1%	Unterscheidung zwischen 'close' und positiven Margins	
Alle Patienten (n=274)	10,2%	88%	90,9%																											
Kontinuierlich a) negativ (n=175)	8,6%	89,3%	96,8%																											
b) 'close' oder c) positiv plus n=5 von a):																														
- mit Zweit-OP (n=33)	6,1%	93,9%	89,0%																											
- ohne Zweit-OP, mit RT (n=33)	12,1%	87,3%	84,3%																											
- ohne Zweit-OP, ohne RT(n=30) *	23,3%	76,7%	67,1%																											

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)				
				<table border="1" data-bbox="1223 451 1644 608"> <tr> <td data-bbox="1223 451 1406 608">- mit Zweit-OP, mit RT (n=3)</td> <td data-bbox="1406 451 1491 608">0</td> <td data-bbox="1491 451 1570 608">N/A</td> <td data-bbox="1570 451 1644 608">N/A</td> </tr> </table> <p data-bbox="1223 608 1659 1023">*lokales Rezidiv bei 6 von 8 mit positiven Rändern, die nicht protokollgemäß behandelt werden konnten. Schlussfolgerung (Autoren): Die Laser-Resektion bei frühem Glottis-CA ist mit einem Sicherheitsabstand von > 1mm vom Tumorrand eine adäquate onkologische Behandlung. Positive Ränder erfordern eine weitere Behandlung, bei ‚close‘ margins sind weitere Tumorcharakteristika zu berücksichtigen.</p>	- mit Zweit-OP, mit RT (n=3)	0	N/A	N/A		
- mit Zweit-OP, mit RT (n=3)	0	N/A	N/A							
<p>Kutter, J., et al. (2007). Transoral laser surgery for pharyngeal and pharyngolaryngeal carcinomas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =55 - Rekrutierungszeitraum: 09/1999-08/2004 - 35 Männer, 20 Frauen; Alter: Median/Reichweite 60 Jahre (46-87) - Einschlusskriterien: konsekutive Patienten mit Pha- 	<p>- Transorale Laserchirurgie (TLS) bei kleinen Tumoren in einem Stück, ansonsten Schnitt durch den Tumor zur Bestimmung der Infiltrationstiefe und Entfernung in Teilen</p>	<p>Lokale Kontrollrate (LC) und Overall Survival (OS) zur medianen Follow-up-Untersuchung. Evaluation von Komplikationen,</p>	<p>Zum medianen Follow-up-Zeitpunkt lag LC bei 90%, OS bei 78%, die lokale regionale Kontrolle bei 72%, das onkologische ereignisfreie Überleben (DFS) bei 59%, ein Hinweis auf die hohe Inzidenz eines zweiten metachronen Primärtumors. Frühe postoperative Komplikationen n=16, Ernährungs sonden waren erforderlich bei n=37, selbige entfernt nach</p>	<p>Stärken: - Sorgfältige Dokumentation Schwächen: - Gemischtes Patientengut - Relative kleine Fallzahl</p>	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie Inzeptionskohorte Level of Evidenz: 4</p>				

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. 133(2): 139-144. (Kutter et al., 2007)	<p>ryn- oder pharyngolaryngealem SCC: Epiglottis (n=7), Stimmritze (n=18), piriformer Sinus (n=15), Oropharynx (n=15); T1: n=24, T2: n=28, T3: n=3; Eligibilität für offene funktionelle Chirurgie, adäquate Exposition in der Suspensionsmikropharyngoskopie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Lausanne, Schweiz 	<ul style="list-style-type: none"> - Bei n=15 wegen positiver oder zweifelhafter (<2 mm) Ränder zweite TLS, bei n=6 endoskopische Biopsie - Neck-Dissektion in Folge bei n=43 Patienten, nicht bei N0 und schweren Komorbiditäten (n=6), mikroinvasivem Krebs (n=3), Verweigerung (n=1), inoperabler N3 (n=1) und schnellem lokalem Rezidiv (n=1) - Adjuvante RT bei n=18: wegen Neck Disease (n=12) oder positiven OP-Rändern (n=6) - Follow-up: Median 24 Monate 	Schmerz, Rehabilitation des Schluckens.	<p>medianer Zeit von 7 Tagen. Medianer Schmerz-Score 4 von 10 während der ersten postoperativen Woche und 0 von 10 nach 4 Wochen.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): TLS ist bei pharyngealen und pharyngolaryngealen SCC eine sichere und akzeptable Therapiemöglichkeit bei ausgewählten Fällen. Ein gute lokale Kontrolle und Verhinderung von Tracheotomie ist in den meisten Fällen zu erwarten. Um Gewichtsverluste zu vermeiden, werden Ernährungs sonden über einige Tage postoperativ benötigt. Häufige frühe Probleme umfassen transiente postoperative Bronchoinhalationen und Schmerz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relativ kurzes Follow-up - Sehr viele angepasste unterschiedliche Vorgehensweisen, die eine zusammenfassende Analyse erschweren <p>Keine Analysen zur Schlüsselfrage 1 vorhanden</p>	Studienqualität: niedrig

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
<p>Muriel, V. P., et al. (2001). Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. <u>Radiother.Oncol.</u> 60(2): 137-145. (Muriel et al., 2001)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=214 - Rekrutierungszeitraum: 01/1985 - 12/1995 - 210 Männer, 4 Frauen; Alter: Median/Reichweite 58,1 Jahre (28-75) - Einschlusskriterien: Patienten mit histologisch nachgewiesenen HNSCC. Von n=537 Patienten, die für eine RT evaluiert waren, nur Einschluss von Mundhöhlen-CA, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Supraglottis (darunter laryngeale Tumoren zu 82%); Alter ≤75, keine distanten Metastasen zu Therapiebeginn erkennbar, radikale OP oder single Tumorresektion vor RT, Minimum Follow-up: 3 Jahre - Ausschlusskriterien: keine weiteren angegeben. - Setting: Universitätsklinik - Region: Granada, Spanien 	<ul style="list-style-type: none"> - Radikale OP oder Einzeltumorresektion - RT: Radiotherapie mit Dosen von 50 bis 75 Gy auf den Primärtumor und 42 - 56 Gy auf Hals mit Fraktionierungen von 1,7 - 2 Gy pro Tag über im Mittel 59 Tage - Mittleres Intervall zwischen OP und RT: 81 Tage, gesamte Behandlungsdauer im Mittel 139 Tage - Eine Subgruppe mit Chemotherapie vor Bestrahlung (n=61), auch diejenigen mit positiven OP-Margins - Positiver Margin definiert als invasives CA am OP-Rand 	<p>Endpunkt: Lokale-regionale Tumorkontrollrate (LRC) in Primärlokalisation und Hals über einen Zeitraum von 5 Jahren ab Beginn der RT</p> <p>Univariate und multivariate Analysen zur Bestimmung von Indikatoren für das Versagen, u.a. Tumormargin</p>	<p>Insgesamt n=59 Versager bei LRC, 95% innerhalb von 3 Jahren nach Therapieende. Von n=156 mit vorhandener LRC waren 92% krankheitsfrei Überlebende nach 5 Jahren.</p> <p>Die 5-Jahres-LRC in Gesamtgruppe betrug 72%.</p> <p>LRC-Abhängigkeit von in univariater Analyse signifikanten Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Margin Status (positiv vs. negativ): 85% vs. 64% (p=0,005) - T-Klassifikation (T2 vs. T3/T4): 84% vs. 62% (p=0,001) - N-Klassifikation (N0 vs. N1-3): 78% vs. 49% (p=0,001) - Neck Dissektion (nicht radikal vs. radikal): 75% vs. 47% (p=0,001) - Totale Behandlungszeit (≤150 vs. >150 Tage): 77% vs. 63% (p=0,015) <p>Nur Tumormargin, N-Klassifikation und Behandlungszeit erwiesen sich in multivariater Analyse als unabhängige prognostische Faktoren für lokales Versagen (Hazard Ratio für Tumormargin: 2,24, 95% CI: 1,15 - 4,39)</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Große Fallzahl - Definiertes Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht nur Larynx, aber Schwerpunkt laryngeale Tumoren - Langer Rekrutierungszeitraum <p>Nicht eindeutig ausgesagt, ob Studie prospektiv oder retrospektiv war. Gute Dokumentation aller Variablen spricht für Prospektivität, Beobachtungscharakter für Retrospektivität. Als retrospektive Fallserie wäre die Studienqualität aufgrund der Dokumentation hoch.</p>	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: schlecht</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
		<p>des Primärtumors – bei n=58 von 214. Bei allen Invasion auf mikroskopischem Niveau - Minimum Follow-up: 3 Jahre</p>		<p>Auch wenn keine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden wurde, legen die Ergebnisse nahe, dass eine postoperative Bestrahlung bei HNSCC nicht übermäßig ausgedehnt werden sollte, um die Menge an Tumorzellproliferation zu minimieren. Die wichtigsten prognostischen Faktoren waren eine Lymphknotenbeteiligung, positive OP-Ränder der entnommenen Gewebe und das zeitliche Intervall zwischen OP und Bestrahlung.</p>		

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
2.1.3. Retrospektive Fallserien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 1						
<p>Tomifuji, M., et al. (2014). Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 271(3): 589–597. (Tomifuji et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =60 - Rekrutierungszeitraum: 09/2004–12/2010 - 54 Männer, 6 Frauen; Alter: Median/Reichweite 64 Jahre (50–81) - Einschlusskriterien: konservative Patienten mit SCC von Supraglottis (n=9), Oropharynx (n=18) oder Hypopharynx (n=26); T1 – T3 - Ausschlusskriterien: Tumoren mit Invasion in Schildknorpel, Hyoidknorpel oder Cricoidknorpel oder Tumoren, die sich in mehr als der Hälfte des Ösophagus-Eingangs ausgebreitet hatten. - Setting: Arnee Medical College - Region: Saitama, Japan 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale Videolaryngoskopische Chirurgie (TOVS) - 1,5% Iodlösung zur Darstellung der Tumorausbreitung und Tumorsektion en bloc - Gewählter Sicherheitsabstand 5–10 mm - Bei Lymphknotenmetastasen Neck-Dissektion am gleichen Tag oder innerhalb von 2 Wochen (n=31) - Bei Patienten mit multiplen Lymphknotenmetastasen, extrakapsulärer Ausbreitung oder positiven OP- 	<p>Overall Survival (OS), disease-specific survival (DSS), Lokale Kontrollrate (LC), lokoregionale Kontrollrate (LRC) und Organerhaltungsrate. (Weitere funktionelle Endpunkte, insbesondere zum Schlucken (Functional Outcome Swallowing Scale))</p>	<p>Über alle Patienten betragen 5-Jahres OS 76%, DSS 90%, LC 91%, LRC 76%, Organerhaltungsrate 94%. Nur initiale TOVS-Behandlung (n=53): OS 77%, DSS 95%, LC 94%, LRC 76%, Organerhaltungsrate 96%. Patienten mit Salvage-OP (n=7): OS 75%, DSS 75%, LC 71%, LRC 71% und Organerhaltungsrate 80%. Bei supraglottischen bzw. hypopharyngealen SCC betrug die 5-Jahres-Organerhaltungsrate 89% bzw. 96%. Positiver Margin bei n=5. Keine getrennte Auswertung der Endpunkte für diese Gruppe. Weitere Ergebnisse zu funktionellen Endpunkten in Publikation Schlussfolgerung (Autoren): TOVS ist eine befriedigende und minimal invasive Behandlungsoption für laryngeale und pharyngeale Karzinome.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige Dokumentation des Vorgehens - Relativ große Gruppe für OP-Technik <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemischtes Patientengut - Sehr viele angepasste unterschiedliche Vorgehensweisen - relativ langer Zeitraum <p>Sicherheitsabstand und Anteil positive Margins angegeben, aber keine Analysen zur Schlüsselfrage 1</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
		<ul style="list-style-type: none"> Rändern postoperative RT (n=17), oder Chemo-RT (n=7) - Follow-up: mindestens 24 Monate oder Tod; Median 48 Monate 				
<p>Succo, G., et al. (2014). Direct autofluorescence during CO2 laser surgery of the larynx: can it really help the surgeon? <i>Acta Otorhinolaryngol.Ital.</i> 34(3): 174–183. (Succo et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =73 eingeschlossene unter 286 mit Autofluoreszenz untersuchten Patienten mit Verdacht auf Larynx und Hypopharynx SCC - Rekrutierungszeitraum: 01/2005–12/2009 - 65 Männer, 8 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 63 Jahre (48–79) - Einschlusskriterien: Patienten mit unbehandeltem frühem Glottis SCC; T1 – T2 - Ausschlusskriterien: Tumoren mit fortgeschrittenem 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale Laser-Chirurgie (TLS): Chordektomie bevorzugt en bloc, mit CO2-Laser unter Mikrolaryngoskopie mit kontinuierlicher Superpuls-Abgabe verbunden mit Acu-Blade Mikromanipulator - Gewählter Sicherheitsabstand 1 mm, bei Differenz zwischen Weißlichtergebnis und Autofluoreszenz 	<p>3-Jahres disease-specific survival (DSS), 3-Jahres lokale Kontrollrate (LC), (Weitere Ergebnisse zum Effekt der Autofluoreszenz)</p>	<p>DSS und LC für Lasertherapie alleine bei den einzelnen Tumorklassifikationen (keine signifikanten Unterschiede: T1a: 97,5% und 100%, T1b: 86,7% und 86,7%, T2: 88,9% und 88,9%.</p> <p>Margin Status der Resektionen: negativ: n=65, positiv: n=5 (superficial n=0, tief n=5), close (<1mm): n=3 (superficial n=2, tief n=1). Tab.: DSS und LC in Abhängigkeit von Margin Status:</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige Dokumentation des Vorgehens - Relativ große Gruppe für die OP-Technik - Einheitliches Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine wesentlichen Schwächen 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: hoch</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)												
	<p>Stadium oder anderer Lokalisation als Glottis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Setting: Universitätsklinik - Region: Turin, Italien 	<p>Erweiterung auf 2 mm.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei positiven, tiefen Margins: endoskopische Nachbehandlung 30–60 Tage nach erster OP - Bei close Margins (< 1 mm): im ersten Jahr post-OP monatliches endoskopisches Follow-up. - Follow-up: mindestens 36 Monate; Mittelwert 50 Monate (36–70) 		<table border="1"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Margin negativ (n=65)</td> <td>Margin positiv, tief (n=5)</td> <td>Margin 'close' (n=3)</td> </tr> <tr> <td>3-J-DSS</td> <td>96,9 %</td> <td>40%</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>3-J-LC</td> <td>96,9 %</td> <td>60%</td> <td>100 %</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die direkte Autofluoreszenz hilft bei der Identifizierung positiver OP-Ränder und hat damit einen positiven Einfluss auf die DSS und LC.</p>	Endpunkte	Margin negativ (n=65)	Margin positiv, tief (n=5)	Margin 'close' (n=3)	3-J-DSS	96,9 %	40%	100 %	3-J-LC	96,9 %	60%	100 %		
Endpunkte	Margin negativ (n=65)	Margin positiv, tief (n=5)	Margin 'close' (n=3)															
3-J-DSS	96,9 %	40%	100 %															
3-J-LC	96,9 %	60%	100 %															
<p>Karatzanis, A. D., et al. (2014). Management of locally advanced laryngeal cancer. <u>J.Otolaryngol.Head</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =384 - Rekrutierungszeitraum: 1980 – 2007 - 354 Männer, 30 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 59 Jahre (31–91) 	<p>Mehrere Gruppen nach Art der Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alleinige chirurgische Therapie - Chirurgie plus Radiotherapie (RT) 	<p>5-Jahres disease-specific survival (DSS), 5-Jahres lokale Kontrollrate (LC), Overall Survival (OS).</p>	<p>278 (86,6%) der 321 primär chirurgisch behandelten Patienten hatten negative OP-Ränder (R0-Status), 27 (8,4%) positive Ränder (R+-Status) und erhielten weiter eine adjuvante Therapie, bei 16 Patienten (5%) war Status nicht bestimmbar.</p> <p>Tab.: DSS, OS und LC in jeweilig betrachteten Gruppen:</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erneute einheitliche Begutachtung der Pathologie-Berichte, insbesondere auch Re-Assessment zur Unterscheidung zwischen T4a und 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p>												

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																																				
Neck Surg. 43: 4. (Karatzanis et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: alle Patienten mit fortgeschrittenem T4a Larynx-SCC, die im Zeitraum primär chirurgisch behandelt wurden. Supraglottis (n=208), Glottis (n=142), Subglottis (n=15), nicht zuordenbar (n=19) - Ausschlusskriterien: Patienten mit Rezidiv, second primary Tumor oder systemischer Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, andere Histologie als SCC - Setting: Universitätsklinik - Region: Erlangen, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie plus Radiochemotherapie (RT/CT) - RT mit oder ohne Salvage OP - RT/CT mit oder ohne Salvage OP - Follow-up: Mittelwert 4,7 Jahre (0,2-26,1), Median 2,2 Jahre 		<table border="1"> <tr> <td>Gruppe (n)</td> <td>DSS</td> <td>OS</td> <td>LC</td> </tr> <tr> <td>OP alleine (88)</td> <td>53,9 %</td> <td>31, 1%</td> <td>81,7 %</td> </tr> <tr> <td>OP + RT (199)</td> <td>62,6 %</td> <td>42, 0%</td> <td>88,8 %</td> </tr> <tr> <td>OP + RT/CT (34)</td> <td>80,8 %*</td> <td>64, 3%</td> <td>93,5 %*</td> </tr> <tr> <td>R0-Status</td> <td>64,2 %</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>R+-Status</td> <td>50,0 %*</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>RT +/- salvage OP (35)</td> <td>21,5 %</td> <td>11, 7%</td> <td>73,9 %*</td> </tr> <tr> <td>RT/CT +/- salvage OP (28)</td> <td>28,8 %</td> <td>23, 1%</td> <td>94,7 %*</td> </tr> <tr> <td>Total (n=384)</td> <td>56,2 %</td> <td>37, 2%</td> <td>87,4 %</td> </tr> </table>	Gruppe (n)	DSS	OS	LC	OP alleine (88)	53,9 %	31, 1%	81,7 %	OP + RT (199)	62,6 %	42, 0%	88,8 %	OP + RT/CT (34)	80,8 %*	64, 3%	93,5 %*	R0-Status	64,2 %	N/A	N/A	R+-Status	50,0 %*	N/A	N/A	RT +/- salvage OP (35)	21,5 %	11, 7%	73,9 %*	RT/CT +/- salvage OP (28)	28,8 %	23, 1%	94,7 %*	Total (n=384)	56,2 %	37, 2%	87,4 %	<p>T4b, der vor 2002 nur als T4 klassifizierten Fälle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl - Relativ einheitliches Patientengut (alle T4) - Eigenes Aufzeigen der Probleme und keine Überinterpretation <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Zeitraum und damit verbundenen Änderungen der Behandlungsweise im Laufe der Zeit - Vergleich der Gruppen schwierig wegen fehlender Dokumentation von Komplikationen oder funktionellen Outcomes <p>OP-Ränder nur in positiv und negativ aufgeteilt</p>	Studienqualität: moderat
Gruppe (n)	DSS	OS	LC																																							
OP alleine (88)	53,9 %	31, 1%	81,7 %																																							
OP + RT (199)	62,6 %	42, 0%	88,8 %																																							
OP + RT/CT (34)	80,8 %*	64, 3%	93,5 %*																																							
R0-Status	64,2 %	N/A	N/A																																							
R+-Status	50,0 %*	N/A	N/A																																							
RT +/- salvage OP (35)	21,5 %	11, 7%	73,9 %*																																							
RT/CT +/- salvage OP (28)	28,8 %	23, 1%	94,7 %*																																							
Total (n=384)	56,2 %	37, 2%	87,4 %																																							
				*: kleine Gruppen																																						

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
				<p>Neben der LC-Rate wurden bei der Gesamtzahl der Patienten die regionale Kontrolle mit 90,3% und distante Kontrolle mit 88,3% bestimmt.</p> <p>Die Prognose war signifikant besser bei Fällen mit primärer Chirurgie als bei den anderen Gruppen. Positive OP-Ränder und regionale Ausbreitung verschlechterten die Prognose.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Studie legt nahe, dass eine primäre chirurgische Behandlung eine Schlüsselrolle bei der Behandlung von fortgeschrittenem Larynx-CA spielt. Weitere prospektive, randomisierte Studien werden benötigt.</p>	Keine Angabe zu Sicherheitsabstand	
Mannelli, G., et al. (2014). Subtotal supracricoid laryngectomy: changing in indications, surgical techniques and use of new surgical	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 129 in primärer Behandlungsgruppe eingeschlossen; Gruppe A: n=90, Gruppe B: n=39 - Rekrutierungszeitraum: A: 1995 - 2004, B: 2005 - 2010 	<ul style="list-style-type: none"> - Supracricoide partielle Laryngektomie (SCPL) - Gruppe A: Behandlung mit "kalten" Instrumenten. - Gruppe B Behandlung mit harmonischem Skalpell 	Hauptfragestellung Vergleich von Ergebnissen mit 2 OP-Techniken wie Komplikationsraten, funktionelle und onkologische Ergebnisse.	Trotz eines höheren Anteils von 'close' oder positive Margins in Gruppe B wurde insgesamt keine höhere Inzidenz lokaler Rezidive in Gruppe B (20,5%) gefunden als in Gruppe A (18,9%).	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe A relative große Stichprobe - Einheitliches Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Differenzen in Zeitraum, Alter der Patienten 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																														
<p>devices. <u>Am.J.Otolaryngol.</u> 35: 719–726. (Mannelli et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht: männlich: A: 92,4%, B: 100% (p=0,11) - Alter: Mittelwert/Reichweite A: 57,4; B: 61,2 (p= 0,02) - Einschlusskriterien: Patienten mit T3 Larynx-CA und durchgeführter SCPL - Ausschlusskriterien: T4, Karnofsky-Status ≤ 80, verschiedene definierte Begleiterkrankungen. n=17 salvage SCPL-Patienten von vorliegender Analyse ausgeschlossen - Setting: Universitätsklinik - Region: Florenz, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - Re-Evaluation histopathologischer Reports und Re-Klassifikation des Margin Status in Kategorien nach Abstand vom markierten Rand: negativ: ≥5 mm, ‚close‘: 1–5 mm, positiv: < 1 mm. - Follow-up: mindestens 2 Jahre; Mittelwert 45 Monate (6–180) 	<p>Auch histopathologische Analyse zur Verteilung des Margin Status und lokale Rezidive abhängig vom Status. Hier sind nur diese Ergebnisse dargestellt.</p>	<p>Table 7 – Surgical resection margins status of 129 comparative patients study.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of margin</th> <th>Primary (90)</th> <th>Recurrence (18.9%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Group A (90)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Negative-margin</td> <td>79 (87.8%)</td> <td>8 (10.1%)</td> </tr> <tr> <td>Positive-margin</td> <td>5 (5.5%)</td> <td>4 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Close-margin</td> <td>6 (6.7%)</td> <td>5 (83.3%)</td> </tr> <tr> <th>Type of margin</th> <th>Primary (39)</th> <th>Recurrence (20.5%)</th> </tr> <tr> <td>Group B (39)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Negative-margin</td> <td>27 (69.2%)</td> <td>5 (18.5%)</td> </tr> <tr> <td>Positive-margin</td> <td>5 (12.8%)</td> <td>2 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Close-margin</td> <td>7 (17.9%)</td> <td>1 (14.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Bei den primär behandelten Patienten schienen kalte Instrumente und Ultraschall-Dissektionen die gleichen Ergebnisse zu erzielen. Aus mehreren Gründen wird der Einsatz kalter Instrumente vorgeschlagen</p>	Type of margin	Primary (90)	Recurrence (18.9%)	Group A (90)			Negative-margin	79 (87.8%)	8 (10.1%)	Positive-margin	5 (5.5%)	4 (80%)	Close-margin	6 (6.7%)	5 (83.3%)	Type of margin	Primary (39)	Recurrence (20.5%)	Group B (39)			Negative-margin	27 (69.2%)	5 (18.5%)	Positive-margin	5 (12.8%)	2 (40%)	Close-margin	7 (17.9%)	1 (14.3%)	<ul style="list-style-type: none"> - Relativ kleine Gruppe B - Insgesamt sehr langer Zeitraum mit vielen möglichen Änderungen - Vergleich zwischen Gruppe A und B erscheint problematisch. Jede Gruppe für sich genommen, ist akzeptabel 	
Type of margin	Primary (90)	Recurrence (18.9%)																																		
Group A (90)																																				
Negative-margin	79 (87.8%)	8 (10.1%)																																		
Positive-margin	5 (5.5%)	4 (80%)																																		
Close-margin	6 (6.7%)	5 (83.3%)																																		
Type of margin	Primary (39)	Recurrence (20.5%)																																		
Group B (39)																																				
Negative-margin	27 (69.2%)	5 (18.5%)																																		
Positive-margin	5 (12.8%)	2 (40%)																																		
Close-margin	7 (17.9%)	1 (14.3%)																																		
<p>Lee, H. S., et al. (2013). Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. <u>Laryngoscope</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 118 - Rekrutierungszeitraum: 1997 –2011 - 116 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 61,4 Jahre (31 – 83) - Einschlusskriterien: konservative, nicht vorbehandelte Patienten mit via Biopsie 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale CO2-Laser-Mikrolaryngoskopie (TLM) mit Sharplan 30C/40C verbunden mit Mikromanipulator (AcuSpot 715) mit kontinuierlicher Sumpulsaabgabe 	<p>5-Jahres Raten von krankheitsfreies Überleben (DFS), ultimative lokale Kontrolle nur mittels Lasertherapie (LCL), krankheitsspezifisches Überleben (DSS),</p>	<p>OS: 92,2%, DSS: 99,0%, DFS 87,9%, LCL: 94,2%, Organerhaltung: 96,2%. Lokales Rezidiv bei n= 14 (11,9%) aller Patienten, 6 von 65 (9,2%) Randstatus negativen und 7 von 43 (16,3%) positiven; behandelt mit RT, Salvage OP oder Chemotherapie. Einfluss von Margin Status (Tabelle):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Relativ große Fallzahl einheitlicher Patienten - Einheitliche Behandlung 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: hoch</p>																														

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität																
<p>123(11): 2670-2674. (Lee et al., 2013)</p>	<p>histologisch nachgewiesenem, frühem Glottis-SCC; pT1a: n=88, pT1b: n=19, pT2: n=11; klinisch N0; alle mit TLM behandelt ohne Radiotherapie (RT) oder Nachbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: Patienten mit RT (n=6) wegen inadäquater Exposition im Zeitraum, Kontraindikationen für TLM mit Computertomographie erhoben, d.h. extralaryngeale Ausweitungen in Paraglottis oder Schildknorpel - Setting: Universitätsklinik - Region: Busan, Korea 	<ul style="list-style-type: none"> - TLM durch einen einzelnen Chirurgen - Sicherheitsabstand: 2 mm; OP-Rand Definition: negativ wenn klarer pathologischer Rand (d.h. ohne verdächtige Bereiche) >0,5 mm entfernt, positiv bei <0,5 mm; keine dritte Gruppe wie ‚close‘ margin - Korrelation zwischen Endpunkten und klinisch-pathologischen Faktoren und Status der OP-Ränder - Follow-up: Mittelwert/ Reichweite 69,4 Monate (4-175) 	<p>Overall Survival (OS) und Organerhaltungsrate</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1227 448 1361 691">Endpunkte</th> <th data-bbox="1361 448 1458 691">Margin negativ (n=65)</th> <th data-bbox="1458 448 1554 691">Margin positiv (n=43)</th> <th data-bbox="1554 448 1659 691">Signifikanz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1227 691 1361 762">5-J-DFS</td> <td data-bbox="1361 691 1458 762">89,9 %</td> <td data-bbox="1458 691 1554 762">84,8 %</td> <td data-bbox="1554 691 1659 762">0,276</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 762 1361 834">5-J-LCL</td> <td data-bbox="1361 762 1458 834">93,1 %</td> <td data-bbox="1458 762 1554 834">97,7 %</td> <td data-bbox="1554 762 1659 834">0,580</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 834 1361 914">Rezidiv</td> <td data-bbox="1361 834 1458 914">9,2%</td> <td data-bbox="1458 834 1554 914">16,3 %</td> <td data-bbox="1554 834 1659 914">0,270</td> </tr> </tbody> </table> <p>Am Anfang der Studie second-look OP bei 10 positiv eingestuften Fällen, aber keine Manifestation von Residual erkennbar. Keine Nachbehandlung bei positiven Fällen, da Chirurg in Sicherheit der erreichten Ränder vertraut. Schlussfolgerung (Autoren): Die TLM als einstufiges therapeutisches Verfahren erreichte eine hohe lokaler Kontrollrate und hohe Überlebensraten bei ausgewählten Fällen von frühem Glottis-CA, unabhängig von</p>	Endpunkte	Margin negativ (n=65)	Margin positiv (n=43)	Signifikanz	5-J-DFS	89,9 %	84,8 %	0,276	5-J-LCL	93,1 %	97,7 %	0,580	Rezidiv	9,2%	16,3 %	0,270	<ul style="list-style-type: none"> - Genaue Beschreibung des Assessment der Safety Margins Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektivität - Übertragbarkeit schwierig, da nur individuelle Erfahrung eines Chirurgen 	
Endpunkte	Margin negativ (n=65)	Margin positiv (n=43)	Signifikanz																			
5-J-DFS	89,9 %	84,8 %	0,276																			
5-J-LCL	93,1 %	97,7 %	0,580																			
Rezidiv	9,2%	16,3 %	0,270																			

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
Zhang, S. Y., et al. (2013). Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment. <u>PLoS One.</u> 8(4): e60157. (Zhang et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =205 eingeschlossen von 301 wegen Larynx-CA hospitalisierten - Rekrutierungszeitraum: 01/2003-11/2008 - 197 Männer, 8 Frauen; Alter: Mittelwert (±): 61,8 Jahre (±10,6 Jahre) - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx SCC der Glottis (69,8%) und Supraglottis (30,2%); T1-T2: 55,1%, T3: 20,0%, T4: 24,9%. N0: 77,6%, N1-3: 22,4% - Ausschlusskriterien: Patienten mit bekannten distanten Metastasen oder nicht SCC und Patienten, die die Therapie nicht abschließen konnten oder im Follow-up verloren gingen (n=96) - Setting: Universitätsklinik 	<ul style="list-style-type: none"> - Totale Laryngektomie bei ≥T3 (n=71), partielle Laryngektomie oder mikrolaryngoskopische CO2-Laserchirurgie bei T1-T2 (n=134) - Ab dem Jahr 2000 routinemäßig Lasertherapie bei T1-T3-Läsionen. - Adjuvante Radiotherapie (n=17) und Chemotherapie (n=8) - Etliche auf prognostische Relevanz untersuchte Variablen: - Follow-up: mindestens 36 Monate, Mittelwert 49,2 Monate, alle 3 Monate Kontrolle 	Overall Survival (OS), Krankheitsfreier Status und Krankheitsprogressionsfreies Überleben (PFS) 1, 2 und 3 Jahre nach OP	<p>der Lage des Tumors und dem histopathologischen OP-Rand Status.</p> <p>OS nach 1, 2 und 3 Jahren: 99,0%, 91,7% und 81,5%. PFS nach 1, 2 und 3 Jahren: 83,9%, 74,6% und 71,2%. OS nach 1, 2 und 3 Jahren nach Margin Status (univariate Analyse): negativ (n=174): 99,0%, 93,2% und 85,9%, positiv (n=31): 100%, 77,4% und 61,3%. PFS nach 1, 2 und 3 Jahren nach Margin Status (univariate Analyse): negativ (n=174): 87,0%, 80,2% und 77,0%, positiv (n=31): 71,0%, 51,7% und 48,4%. Ein positiver OP-Rand erhöht das Risiko der Mortalität. Univariate Analyse: Hazard Ratio (HR) 3,33; 95% CI: 1,86 - 5,96; multivariable Analyse HR: 3,83; 95% CI: 2,08 - 7,05. Schlussfolgerung (Autoren): Die Überlebensraten bei Larynx-CA waren bei fortgeschrittenem Krebs, po-</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Univariate und multivariable Analyse <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Margin Status-Ergebnisse nicht getrennt für T1-T2 und ≥T3 - Keine Angaben zum Sicherheitsabstand - Sehr uneinheitliches Patientengut (Klassifikation und Therapie) - Multiples Testen 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig-moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
	- Region: Guangdong, China			sitiven OP-Rändern oder schweren Komorbiditäten Variablen) erniedrigt, was die Bedeutung der frühen Diagnose, einer frühe Behandlung, Erzielen von negativen Rändern zeigt.		
Del Bon, F., et al. (2012). Transoral laser surgery for recurrent glottic cancer after radiotherapy: oncologic and functional outcomes. <u>Acta Otorhinolaryngol.Ital.</u> 32 (4): 229-237. (Del Bon et al., 2012)	- Patientenzahl: n=35 - Rekrutierungszeitraum: 02/1995 - 02/2009 - 33 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 67 Jahre (46-87) - Einschlusskriterien: Patienten mit Glottis SCC nach Radiotherapie und späterer transoraler Laser-Resektion (TLS) wegen persistierender/rezidivierender Erkrankung oder Sekundärtumor - Ausschlusskriterien: keine angegeben. - Setting: Universitätsklinik - Region: Brescia, Italien	- RT: Radiotherapie mit 68Gy in 7 Wochen - Mittleres krankheitsfreies Intervall nach RT war 31 Monate (3-144) - Mikrolaryngoskopie von 1995 bis 2007 mit Sharplan 1055 S CO2 Laser und von 2007 bis 2009 mit Lumenis USA Ultrapulse Encore 60 mit kontinuierlicher Superpulse Abgabe; seit 1996 verbunden mit Acuspot 712 Mikro-manipulator.	Endpunkte: Lokales Kontrolle (LC), disease-specific survival (DSS), overall survival (OS), Organerhaltungsrate. Funktionelle Endpunkte bei einem Teil der Kohorte (n=10)	Ergebnisse Gesamt-Gruppe: 5-Jahres OS 91%, 5-Jahres DSS 94%, LC mit Lasertherapie (TLS) 84%, Organerhaltungsrate 87%. Einfluss von Variablen (univariate Analyse) auf Endpunkte nach TLS: - pT-Kategorie signifikant für lokale Kontrolle, - anteriore transcommissurale Ausweitung signifikant für OS und grenzwertig für DSS, - Rezidivpräsenz nach TLS signifikant für Organerhaltung und lokale Kontrolle. - Einfluss von Margin Status (Tabelle):	Stärken: - Ausführliche Dokumentation der Vorgehensweise - Definiertes Patientengut Schwächen: - Kleine Fallzahl - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Viele Analysen, auch von Teilgruppen Einfluss Margin Status nicht Hauptfragestellung	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
----------	--	--	----------------------------------	-----------------	---	--

- ‚close margin‘ definiert mit <1 mm. Patienten mit close oder positiv oberflächlichen Rändern wurden monatlich überwacht, Patienten mit tiefen oder multiplen oberflächlichen Rändern wurden endoskopisch nachbehandelt.
- Bei Rezidiven weitere TLS oder offene Laryngektomien
- Minimum Follow-up: 26 Monate

Endpunkte	Marginale- oberflächliche (n=29)	Marginale- tief/ multipel (n=6)	Signifikanz
LC	93%	50%	0,0002
DSS	93%	83%	n.s.
OS	96%	83%	n.s.
Organerhaltungsrate	96%	50%	0,0001

Schlussfolgerung (Autoren):
 TLS nach RT Versagen kann als erfolgreiche chirurgische Option bei ausgewählten frühen Rezidiven angesehen werden mit funktionellen

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
<p>Lucioni, M., et al. (2012). CO2 laser surgery in elderly patients with glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses of results. <u>Head Neck</u> 34(12): 1804–1809. (Lucioni et al., 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 130 - Rekrutierungszeitraum: 2000 –2007 - 126 Männer, 4 Frauen; Alter: Mittelwert 73,3 Jahre ± 5 Jahre - Einschlusskriterien: konsekutive, nicht vorbehandelte ältere Patienten mit Glottis-SCC mit höchstens geringer subglottischer Ausweitung; cT1a: n=82, cT1b: n=34, cT2: n=14; klinisch N0; n=8 Patienten waren bereits Therapieversager nach endoskopischer OP oder RT. - Ausschlusskriterien: Kontraindikationen für Vollnarkose, Kontraindikationen für TLM, d.h. extralaryngeale Ausweitungen in 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale CO2-Laser-Mikrolaryngoskopie (TLM) – verschiedene Geräte im Einsatz - Sicherheitsabstand: 1 mm; Margin Kategorien: a) negativ, b) ‚close‘: <1 mm vom Karzinom, c) positiv, d) mit Artefakten - Monatliche Endoskopien bei ‚close‘ margin, endoskopische Revision bei positiv oder mehr als 1 superficial margin – RT wurde nicht durchgeführt. - Korrelation zwischen Endpunkten und 	<p>Overall Survival (OS), krankheitsspezifisches Überleben (DSS), lokale Kontrolle nach primärer Laserchirurgie (bei n=110) (LC), ultimative lokale Kontrolle nur mit Lasertherapie (bei n=122) (LCL), und Organerhaltungsrate</p>	<p>Ergebnissen, die denen nach TLS als Primärtherapie vergleichbar und viel besser sind, als klassischerweise nach offener partieller Laryngektomie.</p> <p>OS: 87,7%, DSS: 99,2%, LC: 84,6%, LCL: 93,8%, Organerhaltung: 96,9%. Eine kürzere DFS war abhängig von Beteiligung von 1 oder mehreren spezifischen laryngealen Regionen (Arytenoid, Ventrikel, anteriore Kommissur, Stimmbandmuskel, Subglottis) (p=0,01) und dem Margin Status (p=0,002); bei multivariater Analyse verblieb nur Margin Status (p=0,002). Ein lokales Rezidiv trat auf bei n=20 (15,4%) aller Patienten. Tab. Endpunkte nach Margin Status: Gruppe ‚Artefakt‘ (n=10) hier nicht dargestellt, weitere n=11 wurden nicht klassifiziert</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Relativ große Fallzahl einheitlicher Patienten - Unterscheidung von mehr als 2 Kategorien des Margin Status <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einsatz verschiedener Laserchirurgischer Instrumente - Fehlende Klassifikation des Margin Status bei einigen Patienten 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität												
	<p>Paraglottis oder Schildknorpel, primäres CA der anterioren Kommissur und ungenügende Glottis-Exposition</p> <p>- Setting: OPs in Otolaryngologischer Abteilung eines Hospitals (Vittorio Veneto) in Zusammenarbeit mit Universitätsklinik Padua</p> <p>- Region: Vittorio Veneto, Italien</p>	<p>klinisch-pathologische Faktoren, u.a. Margin Status</p> <p>- Follow-up: mindestens 24 Monate; Mittelwert 54,9 Monate ± 21,8</p>		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1220 454 1361 691">Endpunkte</td> <td data-bbox="1361 454 1458 691">Margin negativ (n=77)</td> <td data-bbox="1458 454 1554 691">Margin positiv (n=26)</td> <td data-bbox="1554 454 1650 691">Margin ‚close‘ (n=6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 691 1361 799">Mittleres DFS (in Monaten)</td> <td data-bbox="1361 691 1458 799">47,9*</td> <td data-bbox="1458 691 1554 799">30,3</td> <td data-bbox="1554 691 1650 799">39,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 799 1361 940">Lokales Rezidiv</td> <td data-bbox="1361 799 1458 940">10,4% (n=8)</td> <td data-bbox="1458 799 1554 940">34,6% (n=9)</td> <td data-bbox="1554 799 1650 940">16,7% (n=1)</td> </tr> </table> <p>* signifikanter Unterschied zwischen negativen und positiven Margins (p=0,002). Hazard Ratio für positive Margins 6,04, 95% CI: 1,98 - 18,46. Schlussfolgerung (Autoren): Auch bei älteren Patienten mit frühem Glottis CA ist die endoskopische TLM eine effektive Behandlung.</p>	Endpunkte	Margin negativ (n=77)	Margin positiv (n=26)	Margin ‚close‘ (n=6)	Mittleres DFS (in Monaten)	47,9*	30,3	39,7	Lokales Rezidiv	10,4% (n=8)	34,6% (n=9)	16,7% (n=1)		
Endpunkte	Margin negativ (n=77)	Margin positiv (n=26)	Margin ‚close‘ (n=6)															
Mittleres DFS (in Monaten)	47,9*	30,3	39,7															
Lokales Rezidiv	10,4% (n=8)	34,6% (n=9)	16,7% (n=1)															
<p>van der Putten, L., et al. (2011). Salvage</p>	<p>- Patientenzahl: n =120</p> <p>- Rekrutierungszeitraum: 11/1990 - 06/2007</p>	<p>- Salvage Laryngektomie</p>	<p>Overall Survival (OS), krankheitsspezifisches</p>	<p>Margins negativ: n=108, positiv: n=12. Komplikationsrate: 56%, davon 33% bedeutendere (major) und 23% untergeordnete (minor) Komplikationen. T-</p>	<p>Stärken:</p> <p>- Gute Dokumentation</p>	<p>Studientyp: Retrospektive</p>												

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
laryngectomy: oncological and functional outcome. <u>Oral Oncol.</u> 47(4): 296–301. (van der Putten et al., 2011b)	<ul style="list-style-type: none"> - 105 Männer, 15 Frauen; Alter zu Beginn der (Chemo-)Radiotherapie ((Chemo-)RT): Mittelwert/Reichweite 62 Jahre (40–87) - Einschlusskriterien: residuales oder rezidivierendes Larynx SCC nach (Chemo-)RT. Details vor (Chemo-)RT: Glottis n=79, Supraglottis n=40, Subglottis n=1; T1: n=24, T2: n=58, T3: n=23, T4: n=15; N0: n=104, N1-2: n=16 - Ausschlusskriterien: kein Rezidiv oder Residualtumor - Setting: Universitätsklinik - Region: Amsterdam, Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> - Neck Management in Verbindung mit Laryngektomie - Details müssen Publikation entnommen werden - Korrelation zwischen Endpunkten und klinisch-pathologischen Faktoren, u.a. Margin Status - Follow-up: nicht angegeben 	Überleben (DSS), verschiedene weitere onkologische und funktionelle Endpunkte	<p>Klasse (p=0,05), bilaterale Neck Dissektion (p=0,009) und ASA Score (p=0,08) waren mit Trend zu postoperativen major Komplikationen verbunden.</p> <p>5-Jahres DSS: 58%. Präoperative Chemo-RT vs. RT (p=0,0001), N3 Neck (p=0,001) und positive Margins (p=0,018) waren signifikante Prädiktoren für ein schlechteres Überleben. In der multivariaten Analyse blieben nur positive Margins signifikant (p<0,001). Lymphknotenmetastasen in 26% der Neck Dissektion-Proben gefunden. Trend zu häufigerer regionalen Erkrankung bei höherer initialen N- (p=0,06) und T-Klassifizierung (0,008). Schlussfolgerung (Autoren): Eine Laryngektomie nach Radiotherapie bietet eine gute Überlebensprognose mit einem substanziellen Risiko von Komplikationen und gutem funktionellem Ergebnis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relativ große Fallzahl spezieller Fälle, aber langer Zeitraum - Schwächen: - Langer Rekrutierungszeitraum - Verschiedene Vorbehandlungen und unterschiedlichste Therapien - Keine Angaben zur Definition der Margin-Kategorien; nur Unterscheidung positiv und negativ - Analyse des Einflusses der Variablen, aber keine OS und DSS per Margin Status 	Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig
Martinez-Monge, R., et	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=103 - Gruppe SM: n=46 - Gruppe CM: n=57 	<ul style="list-style-type: none"> - SM: Single-modality- Gruppe: Chirurgische Resektion 	9-Jahres lokale Kontrolle (LC),	LRC: Patienten mit primärem Tumor vs. Rezidiv 81,8% vs. 54,2% (p=0,003). DC: Patienten mit Lymph-vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Stärken: - Ausführliche Beschreibung der 	Studientyp: Retrospektive

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)								
<p>al. (2011). Determinants of complications and outcome in high-risk squamous cell head-and-neck cancer treated with perioperative high-dose rate brachytherapy (PHDRB). <u>Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.</u> 81(4): e245-e254. (Martinez-Monge et al., 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierungszeitraum: 2000 – 2008 - Geschlecht: SM: 32 Männer, 14 Frauen, CM: 39 Männer, 18 Frauen - Alter: Median/Reichweite 60 Jahre (25-93) - Einschlusskriterien: HNSCC nach vollständiger makroskopischer chirurgischer Resektion; alle Stages, Rezidive unter den Fällen bei SM: 73,9%, CM: 33,3% - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Navarra, Spanien 	<ul style="list-style-type: none"> und perioperative high dose rate Brachytherapie (PHDRB) - CM: Combined-modality -Gruppe: Chirurgische Resektion und PHDRB kombiniert mit postoperativer Radiotherapie (RT) oder Chemo-RT - R0-Resektionen: OP-Rand ≥ 10 mm in alle Richtungen; R1-Resektionen: OP-Rand < 10 mm, mikroskopisch positive Ränder oder extrakapsuläre Ausbreitung - OP-Rand Kategorien: a) Hoch-Risiko: mikroskopisch positive oder innerhalb von 	<p>9-Jahres lokoregionale Kontrolle (LRC), 9-Jahres distante Kontrolle (DC), krankheitsfreies Überleben (DFS)</p>	<p>space invasion (LVSI)-positiven vs. LVSI-negativen Tumoren 62,8% vs. 81,6% (p=0,034). Die DFS war bei Rezidiven verkürzt (p=0,006), ebenso bei LVSI-positiven Patienten (p=0,035). In der univariaten Analyse wurde die DFS beeinflusst von Stage (p=0,007), Tumor Status (p=0,003), LVSI (p=0,018), einer vorangegangenen RT (p=0,013), vorangegangener OP (p=0,046), Hoch-Risiko Margins (p=0,040) und der Behandlungsmodalität (p=0,039). Tab. Lokale Kontrolle nach Margin Status:</p> <table border="1"> <tr> <td>Endpunkt</td> <td>Hoch-Risiko (n=91?)</td> <td>Weitere Margins (n=12?)</td> <td>Signifikanz</td> </tr> <tr> <td>9-J-LC</td> <td>68,0%</td> <td>93,7%</td> <td>0,045*</td> </tr> </table> <p>* Multivariate Analyse: Hazard Ratio (HR): 4,6 (95% CI: 1,0 - 20,8)</p>	Endpunkt	Hoch-Risiko (n=91?)	Weitere Margins (n=12?)	Signifikanz	9-J-LC	68,0%	93,7%	0,045*	<ul style="list-style-type: none"> unterschiedlichen Behandlungen - Problematischere Fälle - Langfristige Statistik Schwächen: - Unterschiedliche Gruppen, die bezüglich Margins wieder gemeinsam ausgewertet werden - Teilweise unklare Patientenzahlen nach Margin-Definitionen - Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume <p>Bezüglich Schlüsselfrage nicht sehr aufschlussreich, da nur wenige Fälle mit Lymphknotenmetastasen bei Larynx-CA unter den Patienten waren.</p>	<p>Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig-moderat</p>
Endpunkt	Hoch-Risiko (n=91?)	Weitere Margins (n=12?)	Signifikanz											
9-J-LC	68,0%	93,7%	0,045*											

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		1 mm der markierten Marginoberfläche, b) weitere Margins - Follow-up: Median 34,8 Monate in SM-Gruppe und 60,8 Monate in CM		Schlussfolgerung (Autoren): (bezogen auf Margin Status): Patienten mit Hoch-Risiko Margins haben ein höheres Risiko lokalen Versagens trotz intensiver adjuvanter Behandlung; daher sollten neoadjuvante Strategien evaluiert werden, um das Auftreten von Rezidiven zu reduzieren.		
Blanch, J. L., et al. (2011). Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. <u>Head Neck</u> 33(9): 1252-1259. (Blanch et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 107 eingeschlossen von 241, die für TLM im Zeitraum vorgesehen waren - Rekrutierungszeitraum: 11/1998 -10/2008 - 104 Männer, 3 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 63,3 Jahre (39-95) - Einschlusskriterien: laryngeales Karzinom in der laryngealen anterioren Kommissur T2-T3 mit minimalem Follow-up von 12 Monaten; pT2: n=81, pT3: n=26 - Ausschlusskriterien: Glottis Tumoren T1a oder 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale CO2-Laser-Mikrolaryngoskopie (TLM) - Neck-Dissektion bei n=20 - Zusammensetzung der finalen Behandlung: partielle Chirurgie n=79, Laser-Chirurgie n=72, Supracricoid-Laryngektomie n=7, totale Laryngektomie n=27, palliativ nach Rezidiv n=1 	5-Jahres Overall Survival (OS), 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben (DSS), Laryngektomie-freies Überleben (LFS), lokale Rezidive Technische Schwierigkeiten, postoperative Komplikationen, funktionelle Endpunkte, Einfluss einer Lernkurve und	OS: 71%; DSS: 79,5%; LFS: 71,4%. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs war in der univariaten Analyse abhängig vom Margin Status (p=0,01) und der chirurgischen Erfahrung (p=0,02), jedoch nicht von der Tumorexposition (p=0,78) oder pT-Kategorie (p=0,36). Die DFS unterschied sich signifikant zwischen den Patienten, die in der frühen Periode der chirurgischen Erfahrung oder in der fortgeschrittenen behandelt wurden (71% vs. 94%). Tab. Endpunkte nach Margin Status:	Stärken: <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Relativ große Fallzahl einheitlicher Patienten - Unterscheidung von mehr als 2 Kategorien des Margin Status - Lernkurve berücksichtigt Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Langer Zeitraum 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: moderat

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)												
	<p>T1b und laterale T2-T3 Glottis-CA ohne Beteiligung der laryngealen anterioren Kommissur; Patienten, die wegen distanter Metastasen palliativ behandelt wurden, vorbehandelte Patienten oder mit begleitenden second primary Tumoren; inadäquater chirurgischer Zugang</p> <p>- Setting: Universitätsklinik - Region: Barcelona, Spanien</p>	<p>- Sicherheitsabstand: 2 mm; Margin Kategorien: a) frei/negativ (keine Infiltrationen), b) betroffen/positiv (deutliche Tumorrinfiltration), c) unsicher (Tumorzellen weniger als 2 mm entfernt, ungenügende Probe, Carbonisierung)</p> <p>- Bei positiven Fällen oder Granulation weitere TLM</p> <p>- Follow-up: Mittelwert 45,4 Monate ± 28,1</p>	Anzahl OPs wurden evaluiert.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>a) Margins negativ (n=59)</th> <th>b) Margins positiv (n=19)</th> <th>c) Margins un sicher (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DFS*</td> <td>83,6 %</td> <td>72,2 %</td> <td>77,1 %</td> </tr> <tr> <td>Lokales Rezidiv**</td> <td>32,2 %</td> <td>68,4 %</td> <td>31,0 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>* keine signifikanten Unterschiede ** a) vs. b) p=0,001; b) vs. c) p=0,01 Schlussfolgerung (Autoren): TLM ist bei fortgeschrittenem Erfahrungsstand eine nützliche Therapie bei T2-T3 Larynx-CA in der laryngealen anterioren Kommissur.</p>	Endpunkte	a) Margins negativ (n=59)	b) Margins positiv (n=19)	c) Margins un sicher (n=29)	DFS*	83,6 %	72,2 %	77,1 %	Lokales Rezidiv**	32,2 %	68,4 %	31,0 %		
Endpunkte	a) Margins negativ (n=59)	b) Margins positiv (n=19)	c) Margins un sicher (n=29)															
DFS*	83,6 %	72,2 %	77,1 %															
Lokales Rezidiv**	32,2 %	68,4 %	31,0 %															
Karatzanis, A. D., et al. (2010). Effect of repeated la-	<p>- Patientenzahl: n =763 - Rekrutierungszeitraum: 1978 - 2003</p>	<p>- Primäre transorale CO₂-Laser-Mikrolaryngoskopie (TLM) mit Nachbehand-</p>	5-Jahres Overall Survival (OS), lokale Kontrolle (LC)	Die Anzahl Prozeduren zur Erzielung von negativen Rändern (Gruppe 1) vs. Gruppe 2) hatte keinen Einfluss auf OS und LC. Positive Ränder am Ende der chirurgischen Behandlung hatten	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Sehr große Fallzahl 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte												

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)												
<p>ser microsurgical operations on laryngeal cancer prognosis. <u>Head Neck</u> 32(7): 921–928. (Karatzanis et al., 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 715 Männer, 48 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 62 Jahre (15–91) - Einschlusskriterien: Larynx-SCC, 2 Kategorien: frühe Stadien Tis-T1-T2 vs. fortgeschrittene Stadien T3-T4; N+ vs. N0/pN0 - Ausschlusskriterien: Patienten ohne ausreichende Daten, andere Histologie als SCC, systemische Erkrankungen oder second primary Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose - Setting: Universitätsklinik - Region: Erlangen, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - dlungen zur Erzielung von freien Margins, wo erforderlich - Gruppe 1): R0= negative Margins in einer Prozedur erzielt: n=580 - Gruppe 2): mehr als eine Prozedur (zu 95% zwei OPs) zum Erreichen von R0 erforderlich: n=133 - Gruppe 3): R0 nicht erzielbar, daher am Ende positiv=R+: n=50 - Follow-up: Mittelwert 88,6 Monate (1–349,5) 	<p>(Beschränkung auf wenige Endpunkte, aber verschiedene Aspekte analysiert)</p>	<p>dagegen einen signifikanten negativen Effekt auf die Prognose.</p> <p>Tab. Endpunkte nach Gruppen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>1) (R0) (n=580)</th> <th>2) (R0) (n=133)</th> <th>3) (R+) (n=50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-J-OS</td> <td>71,3 %</td> <td>74,2 %</td> <td>40,2 %*</td> </tr> <tr> <td>LC</td> <td>66,0 %</td> <td>69,6 %</td> <td>40,4 %*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*signifikanter Unterschied zu Gruppe 1 und zu Gruppe 2 (jeweils p<0,001)</p> <p>Berücksichtigung der unterschiedlichen T und N-Verteilung in den Gruppen: Auch bei Vergleich nur der frühen Stadien in den Gruppen waren OS und LC bei Gruppe 3 vs. 1 bzw. 2 herabgesetzt (p-Werte der Vergleiche: 0,001–0,024).</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Der prognostische Effekt von negativen OP-Rändern bei der Behandlung von Larynx-CA mit TLM ist signifikant, unabhängig von der Anzahl der zu ihrer Erzielung notwendigen Prozeduren.</p>	Endpunkte	1) (R0) (n=580)	2) (R0) (n=133)	3) (R+) (n=50)	5-J-OS	71,3 %	74,2 %	40,2 %*	LC	66,0 %	69,6 %	40,4 %*	<ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung verschiedener Stadien - Basischarakteristika in den Gruppen gegenübergestellt (T und N-Kategorien ungleich verteilt zwischen Gruppe 3 und 1 bzw. 2) <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Zeitraum - Keine Gruppe mit ‚close‘ margin und beobachtender Haltung - Keine Angabe eines Sicherheitsabstandes in mm - Kein Mindest-Follow-up-Zeitraum vorgegeben 	<p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>
Endpunkte	1) (R0) (n=580)	2) (R0) (n=133)	3) (R+) (n=50)															
5-J-OS	71,3 %	74,2 %	40,2 %*															
LC	66,0 %	69,6 %	40,4 %*															

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																				
<p>Karatzanis, A. D., et al. (2010). Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottic carcinomas. <u>J.Surg.Oncol.</u> 101(2): 131–136. (Karatzanis et al., 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 1314 eingeschlossen von 1532 - Rekrutierungszeitraum: 01/1970 – 12/2005 - 1233 Männer, 81 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 61 Jahre (15–97) - Einschlusskriterien: Chirurgisch therapiertes Glottis-SCC, pTis: n=111, pT1: n=554, pT2: n=398, pT3: n=128, pT4: n=120, nicht spezifiziert: n=9 - Ausschlusskriterien: Patienten ohne ausreichende Daten, andere Histologie als SCC, systemische Erkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose und Patienten mit vorgesehener primärer Radiotherapie - Setting: Universitätsklinik - Region: Erlangen, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - Primäre chirurgische Therapie mittels transoraler Laserchirurgie, offener Chordektomie, vertikaler Hemilaryngektomie, supracricoider oder totaler Laryngektomie u.a. - Margin Kategorien: R+ (positiv): invasives Karzinom am Resektionsrand, R0 (negativ): kein invasives Karzinom am Resektionsrand - R+-Patienten wurden zusätzlich behandelt mit RT, teilweise Chemo-RT oder ein enges Follow-up und ggfs. weiteren Behandlung - Prognostische Faktoren univariat und 	<p>5-Jahres Overall Survival (OS), 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben (DFS), lokale Kontrolle (LC) und regionale Kontrolle (RC), d.h. Lymphknotenmetastasen im Neck nach Abschluss der Therapie</p>	<p>In der univariaten Analyse waren alle untersuchten Variablen von signifikantem Einfluss auf das Überleben. Bei der multivariaten Analyse blieben nur Margin Status (Odds Ratio=1,013, 95% CI: 1,009–1,017) und N-Klassifikation (OR=1,010, 95% CI: 1,006–1,014) als Faktoren für die Prognose von OS signifikant.</p> <p>Tab. Endpunkte nach Margin Status: (bei n=12 unbestimmter Status)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>R0: negativ n=11 93 (90,7%)</th> <th>R+: positiv n=1 21 (9,3%)</th> <th>Signifikanz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-J-DFS</td> <td>92,6%</td> <td>64,1%</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>5-J-OS</td> <td>71,5%</td> <td>43,2%</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>LC</td> <td>85,1%</td> <td>60,3%</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>RC</td> <td>98,5%</td> <td>94,6%</td> <td>p=0,38</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	R0: negativ n=11 93 (90,7%)	R+: positiv n=1 21 (9,3%)	Signifikanz	5-J-DFS	92,6%	64,1%	p<0,001	5-J-OS	71,5%	43,2%	p<0,001	LC	85,1%	60,3%	p<0,001	RC	98,5%	94,6%	p=0,38	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Sehr große Fallzahl - Berücksichtigung verschiedener möglicher Einflussfaktoren <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Zeitraum - Keine Gruppe mit ‚close‘ margin und beobachtender Haltung ausgewertet - Keine Angabe eines Sicherheitsabstandes in mm 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>
Endpunkte	R0: negativ n=11 93 (90,7%)	R+: positiv n=1 21 (9,3%)	Signifikanz																							
5-J-DFS	92,6%	64,1%	p<0,001																							
5-J-OS	71,5%	43,2%	p<0,001																							
LC	85,1%	60,3%	p<0,001																							
RC	98,5%	94,6%	p=0,38																							

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		<p>multivariat analysiert, wie Alter, OP- Prozedur, T- und N-Klassifikation, histologischer Grad und Margin Status</p>		<p>Untersuchung von 2 Subgruppen von R0: Erzielen von negativem Margin mit einer OP (n=944) vs. >1 OP, meist 2 OPs (n=235): DFS 92,8% vs. 91,3% (nicht sign.), dto. kein signifikanter Unterschied bezüglich LC und RC. Bei der supracricoiden Laryngektomie lag der Anteil positiver Ränder am höchsten (43,4%). Schlussfolgerung (Autoren): Die chirurgische Behandlung bei Glottis-CA bietet zufriedenstellende onkologische Ergebnisse, solange histopathologisch freie Ränder erzielt werden können. Die Verantwortlichkeit des Chirurgen während der Primärbehandlung ist daher zu betonen.</p>		
<p>Sun, D. I., et al. (2009). Pathological validation of supracricoid partial laryngectomy in laryngeal cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =63 - Rekrutierungszeitraum: 06/1994 – 05/2005 - 62 Männer, 1 Frau; Alter: Mittelwert 60 Jahre, n=26 ≤ 60, n=37 > 60 Jahre - Einschlusskriterien: Mit SCPL behandelte Patienten mit Larynx SCC, hierfür nach 	<ul style="list-style-type: none"> - Supracricoide partielle Laryngektomie (SCPL) - Sicherheitsabstand 3mm; Margin Kategorien: positiv: Dysplasie oder invasives Kar- 	<p>3-, 5- und 10-Jahres Overall Survival (OS), lokale Kontrolle (LC)</p>	<p>3-, 5- und 10-Jahres OS über alle Patienten 91%, 73% bzw. 67%. Lokoregionale Rezidive bei n=8 innerhalb von 32 Monaten, jeweils an der primären Lokalisation, 3x plus Halslymphknoten ausbreitung und 2x plus distante Metastasen. Tab. Rezidive nach Margin Status:</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Dokumentation der Rezidive - Relativ große Fallzahl zu supracricoider Laryngektomie - Berücksichtigung verschiedener 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)									
<p><u>Clin.Otolaryngol.</u> 34(2): 132–139. (Sun et al., 2009)</p>	<p>strikten onkologischen Kriterien ausgewählt, insbesondere bei Annahme einer Beteiligung der anterioren Kommissur, Schildknorpel oder gestörter Stimmbandmobilität; pT1: n=11, pT2: n=26, pT3: n=14, pT4: n=12; N0: n=54, N1: n=4, N2: n=5; Glottis n=45, Supraglottis n=10, Transglottis n=8</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Seoul, Korea 	<p>zinom an den Resektionsgrenzen oder < 3mm vom Rand der Resektionsmargins entfernt, (negativ nicht definiert).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prognostische Faktoren univariat und multivariat analysiert: Geschlecht, Alter, T- und N-Klassifikation, präoperative Stimmbandbeweglichkeit, Margin Status, pathologische Invasion des Schildknorpels, der anterioren Kommissur, des präepiglottischen oder paraglottischen Raumes oder der Subglottis. Rezidiv bezüglich OS getestet. 		<table border="1" data-bbox="1220 459 1650 783"> <tr> <td></td> <td>Margin negativ n=52 (82,6%)</td> <td>Margin positiv n=11 (17,4%)</td> </tr> <tr> <td>Rezidive</td> <td>7,7% (n=4)</td> <td>36,4% (n=4)</td> </tr> <tr> <td>Rezidivfrei</td> <td>92,3%</td> <td>73,6%</td> </tr> </table> <p>Positive Margins bei n=11 (n=9 invasive Karzinome und n=2 Dyplasie); bei n=6 engmaschiges Follow-up und bei n=5 eine RT.</p> <p>Ein positiver Resektionsrand war in univariater (p=0,026) und multivariater(p=0,028) Analyse signifikant mit dem häufigeren Auftreten von Rezidiven verbunden.</p> <p>In der univariaten Analyse beeinflussten die N-Kategorie (p=0,010), positive Ränder (p=0,0004) und die Rezidive (p<=0,001) das OS, in der multivariaten Analyse war nur der Zusammenhang zwischen Rezidiven und OS signifikant (p=0,002).</p>		Margin negativ n=52 (82,6%)	Margin positiv n=11 (17,4%)	Rezidive	7,7% (n=4)	36,4% (n=4)	Rezidivfrei	92,3%	73,6%	<p>möglicher Einflussfaktoren</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Langer Zeitraum, Lernkurve nicht berücksichtigt - Keine Auswertung von OS per Margin Status (bzw. auch nicht per Abwarten und RT) 	
	Margin negativ n=52 (82,6%)	Margin positiv n=11 (17,4%)													
Rezidive	7,7% (n=4)	36,4% (n=4)													
Rezidivfrei	92,3%	73,6%													

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		- Follow-up: mindestens 2 Jahre		Schlussfolgerung (Autoren): Die SCPL kann mit guter onkologischer Sicherheit bei ausgewählten Fällen von Larynx-CA mit Invasion der anterioren Kommissur, des Schildknorpels, des präepiglottischen und, paraglottischen Raumes und der Subglottis eingesetzt werden.		
Tuna, B., et al. (2009). Outcome of conservation surgery for laryngeal carcinoma: an 8-year trial. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 266 (11): 1681-1686. (Tuna et al., 2009)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =85 eingeschlossen von 325 primärchirurgisch behandelten Patienten mit Larynx-CA - Rekrutierungszeitraum: 01/1998 – 12/2005 - 85 Männer; Alter: Mittelwert/ Reichweite 58,3 Jahre (38-76) - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx SCC, die eine partielle Laryngektomie hatten und ein mindestens 2-jähriges Follow-up; Glottis: n=31, Supraglottis: n=47, Transglottis: n=7; 	<ul style="list-style-type: none"> - Organerhaltende Chirurgie; partielle Laryngektomie: horizontale (n=55), vertikale (n=26) und horizontovertikale (n=4) Laryngektomie - Postoperative Radiotherapie (RT) (n=28) - Margin Kategorien: positiv vs. negativ - Follow-up: mindestens 2 Jahre; Mittelwert: 46,6 Monate 	2-Jahres Overall Survival (OS), lokale Kontrolle (LC)	<p>2-Jahres OS bei Patienten mit und ohne Rezidiv: 60,0% vs. 95,7%. Rezidivrate insgesamt: n=15 (17,6%). Actuarial und overall LC: 82,4 bzw. 94,1%.</p> <p>In der univariaten Analyse wurden folgende Faktoren für eine erhöhte Rate an Rezidiven gefunden: positive Resektionsränder (p=0,001), eine niedrige Tumordifferenzierung (p=0,04), Alkoholkonsum (p=0,01) und die Verweigerung einer geplanten postoperativen RT- alle 3 Fälle mit späterem Rezidiv (p=0,003). Ohne Einfluss waren Alter, Tabakkonsum, Tumorlokalisation, T-Klassifikation, subglottische</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung verschiedener möglicher Einflussfaktoren <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ kleine, gemischte Gruppe über Zeitraum mit teils mit wenigen Fällen besetzten Subgruppen - Multiples Testen - Starke Selektion - Keine Gruppe mit ‚close‘ margin und beobachtender Hal-tung ausgewertet 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität																
	<p>T1: n=30, T2: n=33, T3: n=20, T4: n=2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: Loss of Follow-up (n=30), andere Todesursache nach 2-jähriger Krebsfreier Zeit (n=8) - Setting: Forschungs- und Trainingshospital - Region: Izmir, Türkei 			<p>Ausweitung, anteriore Kommissur-Invasion, Stimmbandmobilität, OP-Prozedur.</p> <p>Tab. Endpunkte nach Margin Status:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Margin negativ n=80</th> <th>Margin positiv n=5</th> <th>Signifikanz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>94,0 %</td> <td>6,0 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rezidive</td> <td>13,7 %</td> <td>80,0 %</td> <td>p=0,001</td> </tr> <tr> <td>2-J-OS</td> <td>90,0 %</td> <td>80,0 %</td> <td>N/A</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die organerhaltende, chirurgische Therapie ist eine sichere Behandlung von Larynx-CA bei genauer Indikationsstellung.</p>		Margin negativ n=80	Margin positiv n=5	Signifikanz	Endpunkte	94,0 %	6,0 %		Rezidive	13,7 %	80,0 %	p=0,001	2-J-OS	90,0 %	80,0 %	N/A	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Angabe eines Sicherheitsabstandes in mm 	
	Margin negativ n=80	Margin positiv n=5	Signifikanz																			
Endpunkte	94,0 %	6,0 %																				
Rezidive	13,7 %	80,0 %	p=0,001																			
2-J-OS	90,0 %	80,0 %	N/A																			
<p>Hartl, D. M., et al. (2007). Treatment of early-stage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =79 eingeschlossen von 142 in 	<ul style="list-style-type: none"> - In kurativer Absicht mittels transoraler Laserchirurgie (TLM) behandelt, 	<p>5-Jahres Rezidivfreies Überleben (RFS), 5-Jahres krankheits-</p>	<p>5-J-RFS und 5-J-DSS über alle Patienten 89% bzw. 97,3%. Finale LC inkl. Organerhaltung 95%, finale Organerhaltungsrate 97,5%.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Einheitliches Patientengut 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p>																

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität												
glottic cancer by transoral laser resection. <u>Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.</u> 116(11): 832-836. (Hartl et al., 2007)	<p>kurativer Absicht mit transoraler Laserresektion behandelten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierungszeitraum: 1994 - 2006 - 73 Männer, 6 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 63 Jahre (34-81) - Einschlusskriterien: frühes Glottis-CA, behandelt mit TLM; pT1s: n=21, pT1a: n=51, pT1b: n=7; Follow-up mindestens 2 Jahre - Ausschlusskriterien: keine Information über Margin Status verfügbar oder adjuvante Radiotherapie (RT), kürzeres Follow-up - Setting: Universitätsklinik - Region: Villejuif und Paris, Frankreich 	<p>davon Chordektomie Typ I (23%), II (30%), III (27%), IV (6%) und V (14%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Margin Kategorien: positiv, verdächtig und negativ - Second-look bei n=3 verdächtigen Rändern < 1 Monat nach Erstbehandlung mit Ergebnis: alle negativ, bei keinem ein Rezidiv - Follow-up: Mittelwert 56 Monate (24-150 Monate) 	spezifisches Überleben (DSS), initiale und finale lokale Kontrolle nur mit Lasertherapie (LC) und Organerhaltungsrate	<p>Lokale Rezidive bei n=11 (14%); weitere Behandlung: weitere Laserresektion (n=7), RT (n=1), supracricoide partielle Laryngektomie (n=1) oder totale Laryngektomie (n=2).</p> <p>In der univariaten Analyse waren Margin Status (p=0,39), Chordektomie-Typ (p=0,67) und anterior Kommissurbeteiligung (p=0,16) nicht signifikant korreliert mit Rezidiven. Für T1b-Tumoren war die Rezidivrate erhöht (p=0,001).</p> <p>Tab. Endpunkte nach Margin Status:</p> <table border="1"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Initial negativ n=54</td> <td>Initial verdächtig (n=20)</td> <td>Initial positiv n=5</td> </tr> <tr> <td>5-J-RFS</td> <td>92%</td> <td>78%</td> <td>100%*</td> </tr> <tr> <td>Lokale Rezidive</td> <td>n=5</td> <td>n=4</td> <td>n=2</td> </tr> </table>	Endpunkte	Initial negativ n=54	Initial verdächtig (n=20)	Initial positiv n=5	5-J-RFS	92%	78%	100%*	Lokale Rezidive	n=5	n=4	n=2	<ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren - Auch Margin Status ‚verdächtig‘ bzw. unklar als zusätzliche Gruppe und Ergebnis von „Beobachten“ - Sehr langes Follow-up mit Entwicklung >5 Jahre <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht sehr viele Patienten auswertbar - Langer Zeitraum - Kein konkreter Sicherheitsabstand angewendet 	<p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>
Endpunkte	Initial negativ n=54	Initial verdächtig (n=20)	Initial positiv n=5															
5-J-RFS	92%	78%	100%*															
Lokale Rezidive	n=5	n=4	n=2															

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität												
				<table border="1" data-bbox="1220 459 1644 751"> <tr> <td>Initiale LC</td> <td>91%</td> <td>80%</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>Finale LC</td> <td>94%</td> <td>95%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Organerhaltungsrate</td> <td>96%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> </table> <p>* Rezidive traten erst nach > 5 Jahren auf. Schlussfolgerung (Autoren): Die TLM liefert bei frühem Glottis-CA eine gute lokale Kontrolle und Organerhaltung. Positive oder verdächtige Ränder waren nicht mit vermehrten Rezidiven verbunden, ebenso nicht eine Beteiligung der anterioren Kommissur. Verdächtige Ränder können mit einer „watch-and-wait“-Strategie gehandhabt werden. Eine wiederholte Laser-OP, externe partielle Laryngektomien oder RT bleiben Optionen für Rezidive.</p>	Initiale LC	91%	80%	60%	Finale LC	94%	95%	100%	Organerhaltungsrate	96%	100%	100%		
Initiale LC	91%	80%	60%															
Finale LC	94%	95%	100%															
Organerhaltungsrate	96%	100%	100%															
<p>Chen, A. M., et al. (2007). Intraoperative</p>	<p>- Patientenzahl: n = 137 - Rekrutierungszeitraum: 03/1991 -12/ 2004</p>	<p>- Grobe totale Resektion in Verbindung mit</p>	<p>3-Jahres Overall Survival (OS), 1-, 2- und 5-Jahres</p>	<p>1-, 2- und 5-J-FC lag insgesamt bei 70%, 64% bzw. 61%. 3-J-LRC, OS und MFS betragen 51%, 46% und 36%.</p>	<p>Stärken:</p>	<p>Studientyp: Retrospektive</p>												

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität												
radiation therapy for re-current head-and-neck cancer: the UCSF experience. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 67 (1): 122-129. (Chen et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Basischarakteristika angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit rezidivierendem oder persistierendem lokoregionalem H&N Karzinom; n=49 mit SCC Histologie; nur 3% Patienten mit Larynx-CA. Bei n=113 mit vorhergegangener externer Strahlentherapie als Komponente einer definitiven Therapie. - Ausschlusskriterien: Patienten mit IORT als Primärtherapie oder bei Zweit- und Drittbehandlungen, Pat. mit grober residualer Erkrankung nach subtotaler Resektion, geringere als geplante Dosis erhalten, bereits Metastasen zum Zeitpunkt der IORT - Setting: Universitätsklinik - Region: San Francisco, Kalifornien, USA 	<p>intraoperativer Radiotherapie (IORT), entweder mit modifiziertem linearen Beschleuniger oder einer mobilen Elektron-Einheit (single fraction, mediane Dosis 15 Gy, Reichweite 10-18Gy)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheitsabstand: 1-2 cm normales Gewebe; Margin Kategorien: positiv und negativ - Follow-up: Median (bei Überlebenden): 41 Monate (3-122 Monate) 	in-field-Kontrolle nach salvage OP und IORT (IFC), 3-Jahres lokoregionale-Kontrolle (LRC), distante-Metastasen-freies Überleben (MFS)	<p>Die finalen Resektionsränder waren mikroskopisch positiv bei n=56 Patienten (41%). Positive Margins waren neben anderen Variablen Indikatoren für OS (p=0,17) und der einzige Prädiktor für in-field-Rezidive (p=0,001), Bezüglich MFS kein Zusammenhang mit Margin Status.</p> <p>Tab. Endpunkte nach Margin Status:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>negativ n=81</th> <th>positiv* n=56</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-J-IFC</td> <td>87%</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>2-J-IFC</td> <td>82%</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>3-J-IFC</td> <td>82%</td> <td>48%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* signifikant schlechter (p=0,002)</p> <p>Keine perioperativen Todesfälle. Komplikationen umfassten Wundinfektionen (n=4), orokutane Fisteln (n=2), Flap-Nekrosen (n=1), Trismus (n=1) und Neuropathie (n=1).</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die IORT erzielt eine effektive Kontrolle der Erkrankung und sollte bei selektierten Patienten mit rezidivierenden</p>	Endpunkte	negativ n=81	positiv* n=56	1-J-IFC	87%	65%	2-J-IFC	82%	53%	3-J-IFC	82%	48%	<ul style="list-style-type: none"> - Große Stichprobe an Fällen mit besonderer Problematik - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemischte H&N-Zusammensetzung, wenige Fälle Larynx-CA - Langer Rekrutierungszeitraum 	<p>Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
Endpunkte	negativ n=81	positiv* n=56																
1-J-IFC	87%	65%																
2-J-IFC	82%	53%																
3-J-IFC	82%	48%																

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
				oder persistierenden H&N-Krebserkrankungen erwogen werden.		
<p>Crespo, A. N., et al. (2006). Role of margin status in recurrence after CO2 laser endoscopic resection of early glottic cancer. <u>Acta Otolaryngol.</u> 126(3): 306–310. (Crespo et al., 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =40 - Rekrutierungszeitraum: 01/1998 – 01/2002 - Keine Basischarakteristika angegeben - Einschlusskriterien: kosekutiv Patienten mit T1–T2 Glottis-SCC und mindestens 3 Jahren Follow-up; T1a: n=17, T1b: n=6, T2a: n=12, T2b: n=5 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Sao Paulo, Brasilien 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale Laserchirurgie (TLM) - Margin Kategorien: positiv und klar - Intraoperative Erweiterung der OP-Ränder, falls diese positiv waren - Adjuvante Radiotherapie (RT) oder erneute Erweiterung der vorhergehenden Ränder, wenn diese additional surgical margins positiv waren. Teilweise Verweigerung der weiteren Behandlung - Follow-up: Mittelwert 42 Monate (36–74 Monate) 	lokale Kontrolle (LC) in Abhängigkeit von Margin Status nach Resektion, Stadium der Erkrankung und postoperativer Radiotherapie; Organerhaltungsrate, Krankenhausaufenthaltsdauer	Lokale Rezidive bei n=3 (7,5%), alle hatten positive OP-Ränder auf den zusätzlichen Margin sections. Die positiven Margins auf den zusätzlichen Schnitten standen in Relation zu 37,5% der Rezidive und die negativen mit 0% der Rezidive.	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einheitliches Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr viele Nachbehandlungen mit Verlust der Vergleichsmöglichkeiten. Eher eine Darstellung vieler Einzelfälle - Keine beobachtende Haltung untersucht - Kein konkreter Sicherheitsabstand angegeben 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
<p>Spector, J. G., et al. (2006). Management of T3N1 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. <u>Laryngoscope</u> 116(1): 106–110. (J. G. Spector et al., 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: Gruppe I: n =42 Gruppe II: n=26 - Rekrutierungszeitraum: Gruppe I: 04/1955 – 10/1999 Gruppe II: 01/2000 – 01/2005 - Keine Basischarakteristika angegeben, aber Variablen Alter und Geschlecht u.a. als Einflussvariablen untersucht - Einschlusskriterien: zuvor unbehandelte Patienten mit T3N1 Glottis-CA. - Ausschlusskriterien: Teilweise außerhalb der Institution behandelte Patienten - Setting: Universitätsklinik - Region: St. Louis, Missouri, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppe I: In kurativer Absicht mit totaler Laryngektomie (TL) und Neck Dissektion (ND) n=16; TL/ND+ adjuvante Radiotherapie (RT) n=26 - Gruppe II: Larynx-erhaltende Therapie - Sicherheitsabstand 5 mm; Margin Kategorien: positiv, 'close' und frei - Follow-up: in Gruppe I: 5 Jahre, in Gruppe II 3 Jahre 	<p>Overall Survival (OS) krankheitsspezifisches Überleben (DSS), lokoregionale Kontrolle (LRC)</p>	<p>Gruppe I: 5-Jahres-OS und 5-Jahres-DSS lag bei TL/ND-Patienten jeweils 62,5%, bei TL/ND/RT lag 5-J-OS bei 53,8% und DSS bei 58,3%. Kein signifikanter Unterschied zwischen TL/ND vs. TL/ND/RT. Die LRC betrug 73,9% mit lokoregionalen Rezidiven bei n=11 von 42 Patienten.</p> <p>Die Resektionsränder waren frei bei n=34 (80,9%), 'close' bei n=6 (14,3%) und positiv bei n=2 (4,8%). DSS bei positiven Rändern vs. 'close' und frei signifikant herabgesetzt (p=0,0027). 'Close' und frei kein Unterschied.</p> <p>Gruppe II: 3-J-OS und 3-J-DSS lag bei 63,5% und 76,8%, Die LRC betrug 85,4%, Organerhaltungsrate 88,5%. (Anmerkung: Hier keine Angaben zu Margin Status)</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): TL/ND und TL/ND/RT statistisch ähnliche Ergebnisse bezüglich Überleben, Rezidiven und Komplikationen. Herabgesetztes DSS bei Patienten mit positiven OP-Rändern, distanten Metastasen und >65 Jahre. Erste Ergebnisse mit organerhaltender Therapie zeigen</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einheitliches Patientengut - Auch Margin Status 'close' berücksichtigt <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Anzahl von Patienten über sehr langen Rekrutierungszeitraum 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)									
				eine ähnliche OS, DSS und LRC wie bei früher total Laryngektomierten. Dies sollte daher der erste Ansatz sein.											
<p>Sigston, E., et al. (2006). Early-stage laryngeal cancer: oncological results and margins in laser cordectomy. <u>Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.</u> 132(2): 147-152. (Sigston et al., 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =52 (im Vergleich zu historischer publizierter Kontrollgruppe mit partieller externer Laryngektomie) - Rekrutierungszeitraum: 01/1991 – 01/2004 - 46 Männer, 6 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 63 Jahre (34-83) - Einschlusskriterien: Tis oder T1N0M0 Glottis-CA; pTis: n=16, pT1a: n=30, pT1b: n=5 - Ausschlusskriterien: bereits wegen dieser oder anderer Krebserkrankung vorbehandelte Patienten - Setting: Universitätsklinik - Region: Paris, Frankreich 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoskopische transorale Laserchirurgie (TLM), Chordektomie Typ I, II oder III - Rezidive (n=6) erneut mit Laser-Chordektomie behandelt (n=4) oder mit partieller Laryngektomie (n=2) - Sicherheitsabstand 0,5 mm; 'close': <0,5 mm; Margin Kategorien: klar/negativ, 'close', verdächtig und positiv - Follow-up: Mittelwert 38 Monate (6-93 Monate), n=29 über mehr als 24 	<p>Lokale Kontrolle (LC) nach initialer OP und nach Salvage OP</p>	<p>Organerhaltungsrate 100%. 3 Rezidive trotz histologisch negativer OP-Ränder, 3 (17%) von 18 Patienten mit verdächtigen Rändern entwickelten Rezidive LC nach einer Intervention lag bei 91% (40 von 44 Patienten) nach 12 Monaten, bei 79% (18 von 23 Patienten) nach 36 Monaten. Mit weiteren Behandlungen lokale Kontrolle bei 100%. Tab. Lokale Kontrolle (LC) nach finaler Therapie nach Margin Status:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>negativ</th> <th>Positiv, 'close' oder verdächtig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LC bei Tis (n)</td> <td>88% (8)</td> <td>75% (8)</td> </tr> <tr> <td>LC bei T1a (n)</td> <td>91% (22)</td> <td>100% (8)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	negativ	Positiv, 'close' oder verdächtig	LC bei Tis (n)	88% (8)	75% (8)	LC bei T1a (n)	91% (22)	100% (8)	<p>Stärken: - Einheitliches Patientengut</p> <p>Schwächen: - Problem der unterschiedlichen Follow-up-Zeiten und sehr vielen Subgruppenauswertungen - Viele, dann doch zusammengefasste Margin-Status-Kategorien - Langer Rekrutierungszeitraum mit nicht sehr vielen Patienten</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig</p>
Endpunkte	negativ	Positiv, 'close' oder verdächtig													
LC bei Tis (n)	88% (8)	75% (8)													
LC bei T1a (n)	91% (22)	100% (8)													

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)			
		<p>Monate, n=23 über 36 Monate</p>		<table border="1" data-bbox="1220 459 1650 536"> <tr> <td>LC bei T1b (n)</td> <td>100% (4)</td> <td>50% (2)</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Laser-Chordektomie liefert bei frühem Glottis-CA eine exzellente lokale Kontrolle und Organerhaltung. Ein enges Follow-up bei Patienten mit positiven oder verdächtigen Rändern ist eine Alternative für die weitere Routinebehandlung.</p>	LC bei T1b (n)	100% (4)	50% (2)		
LC bei T1b (n)	100% (4)	50% (2)							
<p>Langendijk, J. A., et al. (2005). Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radio-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =801 - Rekrutierungszeitraum: 01/1985 – 12/2000 - 533 Männer, 268 Frauen; Alter Mittelwert/Reichweite 59 Jahre (20–90); Altersgruppen: 0–59 Jahre: n=382, ab 60 Jahre: n=419 - Einschlusskriterien: HNSCC von Mundhöhle außer Lippen (n=409), Oropharynx (n=220), Hypopharynx (n=55) und Larynx (n=117); T1: n=96, T2: n=194, T3: n=259, T4: n=252; N0: 	<ul style="list-style-type: none"> - Primäroperation, lokale Exzision bei 20%, ansonsten weitreichendere Operationen, uni- oder bilaterale Neck-Dissektion bei 91% - postoperative Radiotherapie (RT) - Analyse univariat, multivariat und mit recursive partitioning analysis (RPA) 	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC): kein Rezidiv oberhalb der Clavicula in der bestrahlten Region. Außerdem: krankheits-freies Überleben (DFS), Overall Survival (OS), distant-Metastasen-freies Intervall (DMFI) Alles ab Tag der OP</p>	<p>5-Jahres LRC über alle Patienten 77%. Rezidivrate insgesamt 20%, davon traten 88% innerhalb von 2 Jahren nach Behandlung auf. In univariater Analyse waren assoziiert mit LRC: N-Klassifikation, Margin Status, perineurale Invasion, ENS, Angio- und Lymphangiainvasion (alle p<0,05). Im multivariaten Cox-Modell waren signifikant: Margin Status (p=0,0134), ENS (p=0,001), N-Klassifikation (p=0,009) und Differenzierungsgrad (p=0,008). Interaktionen zwischen Margin Status und ELS und Margin Status und Differenzierungsgrad.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Dokumentation - Sehr große Fallzahl (allerdings langer Zeitraum) - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren - Auch Margin Status ‚verdächtig‘ bzw. unklar als zusätzliche Gruppe - Ausgefeilte statistische Analyse 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: hoch</p>			

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität								
therapy. <u>Can- cer</u> 104 (7): 1408-1417. (Langendijk et al., 2005)	n=234, N1: n=120, N2a-c: n=420, N3: n=55 - Ausschlusskriterien: Patienten mit distanten Metastasen - Setting: Universitätsklinik - Region: Groningen, Niederlande	- Untersuchte Faktoren: Geschlecht, Alter, T- und N-Klassifikation, Differenzierungsgrad, Surgical Margins, extranodale Ausbreitung (ENS), Tumorklassifikation, perineurale Invasion, Angioinvasion, Lymphangioinvasion, Dysplasie in OP-Rändern - Margin Kategorien: positiv, ‚close‘ (1-5mm) und weit/negativ (>5mm; Primärstelle mit 1 cm Rand, 5mm für das klinische Zielvolumen und 5mm für das Planning Target Volume) - Follow-up: mindestens 2 Jahre, Median: 46 Monate		Unter den Patienten mit negativem Rand war ENS der wichtigste prognostische Faktor. In der RPA-Analyse blieben als final gruppenbildende Faktoren Margin Status, Anzahl Lymphknotenmetastasen mit ENS, T- und N-Klassifikation. Tab. LRC nach Margin Status, univariate Analyse:	Schwächen: - Langer Zeitraum									
				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>negativ n=51 9</td> <td>‚close‘ n=11 0</td> <td>positiv n=17 0</td> </tr> <tr> <td>5-J-LRC</td> <td>82%</td> <td>65% OR*: 2,13 (1,40 - 3,22)</td> <td>66% OR*: 1,93 (1,34 - 2,79)</td> </tr> </table>		negativ n=51 9	‚close‘ n=11 0	positiv n=17 0	5-J-LRC	82%	65% OR*: 2,13 (1,40 - 3,22)	66% OR*: 1,93 (1,34 - 2,79)		
	negativ n=51 9	‚close‘ n=11 0	positiv n=17 0											
5-J-LRC	82%	65% OR*: 2,13 (1,40 - 3,22)	66% OR*: 1,93 (1,34 - 2,79)											
				* Odds Ratio (OR) vs. negative Margins (95% CI)										

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)								
<p>Recursive Partitioning Analysis Classes</p> <table border="1" data-bbox="1211 480 1659 742"> <thead> <tr> <th>RPA class</th> <th>Definition(s)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Class I (intermediate risk)</td> <td>Free surgical margins and no extranodal spread</td> </tr> <tr> <td>Class II (high risk)</td> <td>T1, T2, and T4 tumors with close or positive surgical margins One lymph node metastasis with extranodal spread</td> </tr> <tr> <td>Class III (very high risk)</td> <td>T3 tumors with close or positive surgical margins Multiple lymph node metastases with extranodal spread N3 neck</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Das RPA-Klassifikationsschema bei HNSCC Patienten mit primärer OP und vorgesehener RT und/oder Chemotherapie erlaubt die klare Definition von drei hinsichtlich LRC und OS prognostischen Gruppen.</p>							RPA class	Definition(s)	Class I (intermediate risk)	Free surgical margins and no extranodal spread	Class II (high risk)	T1, T2, and T4 tumors with close or positive surgical margins One lymph node metastasis with extranodal spread	Class III (very high risk)	T3 tumors with close or positive surgical margins Multiple lymph node metastases with extranodal spread N3 neck
RPA class	Definition(s)													
Class I (intermediate risk)	Free surgical margins and no extranodal spread													
Class II (high risk)	T1, T2, and T4 tumors with close or positive surgical margins One lymph node metastasis with extranodal spread													
Class III (very high risk)	T3 tumors with close or positive surgical margins Multiple lymph node metastases with extranodal spread N3 neck													
<p>Sessions, D. G., et al. (2005). Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. <u>Laryngoscope</u> 115(8): 1402-1410.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =653 - Rekrutierungszeitraum: 04/1955 - 01/1999 - 500 Männer, 153 Frauen; 3 Altersgruppen: ≤55 Jahre: n=230; 56-65 J.: n=264; >65 J.: n=159; Ethnie: weiß: n=591, schwarz: n=61 - Einschlusskriterien: supraglottische Larynx SCC, die 	<p>In kurativer Absicht behandelt mit einer von 9 Therapieregimes bestehend aus subtotaler supraglottischer Laryngektomie (SSL), Neck Dissektion (ND, totaler Laryngektomie (TL</p>	<p>5-Jahres Overall Survival (OS), 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben (DSS) , Organerhaltungsrate und verschiedene, hier nicht dargestellte,</p>	<p>Keine der Behandlungsmodalitäten produzierte einen Überlebensvorteil, weder insgesamt noch innerhalb der einzelnen Klassifizierungskategorien. Ein Überlebensvorteil wurde gefunden bei Alter unter 65 Jahren (p=0,0001), frühem Stadium N0 (p=0,0001), klaren OP-Rändern (p=0,0094), keinen Rezidiven (p=0,0001). Organerhaltungsrate bei SSL 86,1%, bei RT 72,7% (p=0,0190).</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Einheitliche Lokalisation - Sehr große Stichprobe - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: hoch-moderat</p>								

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																
(Sessions et al., 2005)	<p>mit einem der Verfahren behandelt und für Follow-up von 5 Jahren eligibel waren, ohne vorangegangene Behandlung;</p> <p>cT1: n=154, cT2: n=231, cT3: n=170, cT4: n=98; alle ohne distante Metastasen</p> <p>- Ausschlusskriterien: keine angegeben</p> <p>- Setting: Universitätsklinik</p> <p>- Region: St. Louis, Missouri, USA</p>	<p>und Radiotherapie (RT), d.h.</p> <p>- SSL/ND/RT (in 36%), TL/ND/RT (in 16,5%), SSL/ND (in 11%), SSL/RT (in 8%), TL/ND (in 7,5%), SSL (in 7%), RT (in 7%), TL/RT (in 4%), TL (in 3%)</p> <p>- Sicherheitsabstand: 5mm; Margin Kategorien: positiv/beteiligt, ‚close‘ und negativ/klar</p> <p>- Follow-up: 14 lost-of-follow-up innerhalb von 5 Jahren und statistisch als krankheitsspezifische Todesfälle behandelt</p>	funktionelle Outcomes	<p>Tab. Endpunkte nach Margin Status:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Klar (>5 mm) n=4</td> <td>‚close‘ (<5 mm) n=5</td> <td>Beteiligt n=7 6</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>44</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-J-DSS</td> <td>70,3 %*</td> <td>66,0 %</td> <td>51,5 %</td> </tr> <tr> <td>Mittleres Überleben</td> <td>18,6 Jahre</td> <td>4 Jahre</td> <td>5,3 Jahre</td> </tr> </table> <p>* p=0,0094 für ‚klar‘ vs. ‚close/beteiligt‘, dabei kein Unterschied zwischen letzteren.</p> <p>Information zu Margin Status bei 93,9% (n=572) der operativ behandelten Patienten vorhanden. Das Überleben bei Patienten mit ‚close‘ oder beteiligten Rändern war nicht abhängig von Stadium oder Behandlungsart, postoperative RT ebenfalls ohne Vorteil für DSS bei diesen.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>		Klar (>5 mm) n=4	‚close‘ (<5 mm) n=5	Beteiligt n=7 6	Endpunkte	44	2		5-J-DSS	70,3 %*	66,0 %	51,5 %	Mittleres Überleben	18,6 Jahre	4 Jahre	5,3 Jahre	<p>- Auch Margin Status ‚close‘ als zusätzliche Gruppe</p> <p>- Lange Follow-up Schwächen:</p> <p>- Sehr langer Zeitraum</p> <p>- Fragliche zeitliche Veränderungen der Therapie</p>	
	Klar (>5 mm) n=4	‚close‘ (<5 mm) n=5	Beteiligt n=7 6																			
Endpunkte	44	2																				
5-J-DSS	70,3 %*	66,0 %	51,5 %																			
Mittleres Überleben	18,6 Jahre	4 Jahre	5,3 Jahre																			

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität
				Kein Überlebensvorteil in Abhängigkeit von der Art der Therapie. Da SSL die höchste Rate der Organerhaltung hatte, wird dies als Primärtherapie bei geeigneten Patienten empfohlen. Die Bedeutung von freien OP-Rändern wird betont		
Gallo, A., et al. (2005). Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors. <u>Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.</u> 131(7): 620-625. (A. Gallo et al., 2005)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =253 - Rekrutierungszeitraum: 01/1984 - 12/2001 - 234 Männer, 19 Frauen; Alter: Mittelwert 58 Jahre bei Männern und 59,2 bei Frauen; Reichweite insgesamt 35-77 - Einschlusskriterien: konservative Patienten mit SCC von Glottis (n=211) oder Supraglottis (n=42); T1: n=26, T2: n=148, T3: n=64, T4: n=15 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Rom, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - Supracricoide partielle Laryngektomie (SCPL), Cricohyoidopexy bei n=180 und Cricohyoidoepiglottopexy bei n=73 mit Neck-Dissektion bei n=125 - Erneute Begutachtung aller Schnitte und Pathologie-Berichte für diese Analyse - Margin Kategorien: positiv: Dysplasie oder invasives CA an Margins oder < 5mm vom OP-Rand 	<p>Lokale Kontrolle (LC), 3-, 5-, 10- und 16-Jahres Overall Survival (OS)</p> <p>5-Jahres Rezidiv-freies Überleben (RFS), 5-J krankheitsspezifisches Überleben (DSS), initiale und finale lokale Kontrolle nur mit Lasertherapie (LCL) und Organerhaltungsrate</p>	<p>Die 3-, 5-, 10- und 16-Jahres-OS über alle Patienten betragen 85,7%, 79,1%, 57,6% und 57,6%.</p> <p>Für OS waren in der univariaten Analyse die T- (p=0,03) und N-Kategorie (p=0,03), Tumor-Stadium (p=0,01) und Rezidive (p=0,001) als prädiktive Faktoren signifikant. Multivariat war das Auftreten eines Rezidivs (p=0,0001) am wichtigsten.</p> <p>Für LCL waren positive Resektionsränder in der univariaten (p=0,002) und multivariaten (p=0,058) Analyse der einzige bedeutende Faktor. Dabei zeigten sich Dysplasien am OP-Rand als genauso aggressiv wie invasives Karzinom. Kein Unterschied bezüglich Rezidiventwicklung, ob RT oder enges Follow-up.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Große Patientenzahl - Definiertes Patientengut - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren - Erneute pathologische Begutachtung der Margin-Schnitte - Zusätzliche Gruppierung nach Dysplasie und invasivem CA <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Patientenzahlen für einige Ana- 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität												
		<p>(,close'), negativ: keine Dysplasie, kein invasives CA oder >5mm vom OP-Rand</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schnellschnitt während OP, falls Tumor nah und ggfs. weitere Resektion bis Erreichen klarer Ränder, u.U. auch totale Laryngektomie - Dysplasie bei positiven Margins nur in engem Follow-up beobachtet, invasive Karzinome mit Radiotherapie oder engem Follow-up - Analyse potentiell prognostischer Faktoren univariat und multivariat; 		<p>Tab. Rezidive nach Margin Status:</p> <table border="1" data-bbox="1218 491 1653 975"> <tr> <td></td> <td>ne-gativ n=2 13</td> <td>positiv, Dys-plasie n=11</td> <td>positiv, inva-sives CA, n=29</td> </tr> <tr> <td>Lokale Re-zidive*</td> <td>n=1 0 (4,7%)</td> <td>n=3 (27%)</td> <td>n=6 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>Regio-nale Re-zidive*</td> <td>n=3 (1,4%)</td> <td>n=0</td> <td>n=0</td> </tr> </table> <p>* Rezidive insgesamt bei positiven (22,5%) vs. negativen (6,1%) Margins häufiger (p<0,05)</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die SPL ist eine valide Wahl für die Behandlung ausgewählter Glottis und Supraglottis-CA mit Erhaltung der laryngealen Funktion und Erreichen einer hohen lokalen Kontrolle. T- und N-Kategorie, Tumorstadium, positive Resektionsränder und das Auftreten von</p>		ne-gativ n=2 13	positiv, Dys-plasie n=11	positiv, inva-sives CA, n=29	Lokale Re-zidive*	n=1 0 (4,7%)	n=3 (27%)	n=6 (6,7)	Regio-nale Re-zidive*	n=3 (1,4%)	n=0	n=0	<p>lysen unter Subgruppen mit positiven Rändern</p> <ul style="list-style-type: none"> - Langer Rekrutierungszeitraum - Keine Unterscheidung zwischen ,close' und positiv (diesbezüglich nicht mit anderen vergleichbar) 	
	ne-gativ n=2 13	positiv, Dys-plasie n=11	positiv, inva-sives CA, n=29															
Lokale Re-zidive*	n=1 0 (4,7%)	n=3 (27%)	n=6 (6,7)															
Regio-nale Re-zidive*	n=3 (1,4%)	n=0	n=0															

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		<ul style="list-style-type: none"> - Follow-up: Mittelwert 52,1 Monate (6-192 Monate) 		<p>Rezidiven waren die wichtigsten Prädiktoren für die onkologischen Endpunkte.</p>		
<p>Vermund, H., et al. (2004). Laryngectomy whole organ serial sections-histological parameters correlated with recurrence rate. <u>Acta Oncol.</u> 43(1): 98-107. (Vermund et al., 2004)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 118 - Rekrutierungszeitraum: 1976 - 1985 - 104 Männer, 14 Frauen; Alter: Mittelwert 63 Jahre, Reichweite 41-78 - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx SCC von Glottis (n=41), Supraglottis (n=52), Subglottis (n=2), Transglottis (n=17), Hypopharynx mit sekundärer Invasion in Larynx (n=6); T1-2N0: n=33, T3-4N0: n=53, T2-4N1: n=22, T3-4N2-3: n=10 - Ausschlusskriterien: Patienten mit unbekanntem Ausgang oder keinen Berichten zu An- oder 	<ul style="list-style-type: none"> - Verschiedene chirurgische Verfahren mit oder ohne Radiotherapie, letztere sowohl präoperativ als auch postoperativ und Megavoltage oder Kilovoltage - Erneute Begutachtung aller Schnitte durch einen bezüglich klinischem Befund verblindeten Pathologen - Margin Kategorien: negativ, ‚close‘, positiv und ungewiss; Sicherheitsabstand nicht angegeben - Analyse potentiell prognostischer 	<p>Assoziation zwischen histopathologischen Daten aus Schnitten von Laryngektomie-Proben und anderen, auch therapeutischen, hier nicht vollständig erwähnten Faktoren mit der Rezidivrate</p>	<p>Die multivariate Regressionsanalyse identifizierte als unabhängige pathologische Prädiktoren für ein Rezidiv: eine perineurale Infiltration, Schilddrüsen-Infiltration, anatomische Lokalisation des Primärtumors und Tiefe der Tumorf infiltration und an klinischen Faktoren Lymphknotenmetastasen, TNM-Kategorien. Surgical Margins waren nicht als unabhängige Variable signifikant (p=0,1246). Beim univariaten Vergleich von positiven vs. der Gruppierung negativ+close+ ungewiss war eine erhöhte Rezidiventwicklung bei positiven Margins festzustellen (p=0,0002). Tab. Rezidive nach Margin Status (n=13 ausgeschlossen wegen fehlender Daten):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation zu klinischen und therapeutischen Faktoren - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren - Erneute pathologische Begutachtung der Margin-Schnitte <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr unterschiedliches Patientengut - Größere Anzahl unbekannter Daten bei Margin-Analyse - Langer Rekrutierungszeitraum, aber Veränderungen mit untersucht 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig-moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität																				
	<p>Abwesenheit von Tumorzellen an den Rändern (n=13)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Setting: Universitätsklinik - Region: Oslo, Norwegen 	<p>Faktoren univariat und multivariat</p> <ul style="list-style-type: none"> - Follow-up: keine Angaben 		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1223 448 1330 699"></td> <td data-bbox="1330 448 1413 699">negativ n=80</td> <td data-bbox="1413 448 1496 699">,close' n=9</td> <td data-bbox="1496 448 1579 699">positiv n=12</td> <td data-bbox="1579 448 1659 699">Unge wis s n = 4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1223 699 1330 1002">Rezidive insgesamt (ohne unbekannter Art)</td> <td data-bbox="1330 699 1413 1002">n=23 (31,8%)</td> <td data-bbox="1413 699 1496 1002">n=3 (33,3%)</td> <td data-bbox="1496 699 1579 1002">n=11 (91,6%)</td> <td data-bbox="1579 699 1659 1002">n=2 (5,0%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1223 1002 1330 1145">Lokale Rezidive</td> <td data-bbox="1330 1002 1413 1145">n=5</td> <td data-bbox="1413 1002 1496 1145">n=1</td> <td data-bbox="1496 1002 1579 1145">n=2</td> <td data-bbox="1579 1002 1659 1145">n=1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1223 1145 1330 1321">Regionale Rezidive</td> <td data-bbox="1330 1145 1413 1321">n=6</td> <td data-bbox="1413 1145 1496 1321">n=2</td> <td data-bbox="1496 1145 1579 1321">n=4</td> <td data-bbox="1579 1145 1659 1321">n=0</td> </tr> </table>		negativ n=80	,close' n=9	positiv n=12	Unge wis s n = 4	Rezidive insgesamt (ohne unbekannter Art)	n=23 (31,8%)	n=3 (33,3%)	n=11 (91,6%)	n=2 (5,0%)	Lokale Rezidive	n=5	n=1	n=2	n=1	Regionale Rezidive	n=6	n=2	n=4	n=0	<p>- Follow-up-Dauer nicht festzustellen</p>	
	negativ n=80	,close' n=9	positiv n=12	Unge wis s n = 4																						
Rezidive insgesamt (ohne unbekannter Art)	n=23 (31,8%)	n=3 (33,3%)	n=11 (91,6%)	n=2 (5,0%)																						
Lokale Rezidive	n=5	n=1	n=2	n=1																						
Regionale Rezidive	n=6	n=2	n=4	n=0																						

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität										
				<table border="1" data-bbox="1220 459 1650 842"> <tr> <td data-bbox="1220 459 1328 699">Dis- tante, und Kom- bina- tio- nen</td> <td data-bbox="1328 459 1413 699">n= 12</td> <td data-bbox="1413 459 1498 699">n= 0</td> <td data-bbox="1498 459 1583 699">n= 5</td> <td data-bbox="1583 459 1650 699">n= = 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 699 1328 842">(Unbe- - kannt)</td> <td data-bbox="1328 699 1413 842">(n= 4)</td> <td data-bbox="1413 699 1498 842">(n= 1)</td> <td data-bbox="1498 699 1583 842">(n= 0)</td> <td data-bbox="1583 699 1650 842">(n= = 0)</td> </tr> </table> <p data-bbox="1220 850 1650 1145">Schlussfolgerung (Autoren): Exakte histopathologische Untersuchungen gemeinsam mit der klinischen Untersuchung und ein enges Follow-up sind bedeutsam und sollten durch statistische Analysen abgesichert werden, um eine prognostische Basis für die Wahl und Evaluation der Behandlung zu liefern.</p>	Dis- tante, und Kom- bina- tio- nen	n= 12	n= 0	n= 5	n= = 1	(Unbe- - kannt)	(n= 4)	(n= 1)	(n= 0)	(n= = 0)		
Dis- tante, und Kom- bina- tio- nen	n= 12	n= 0	n= 5	n= = 1												
(Unbe- - kannt)	(n= 4)	(n= 1)	(n= 0)	(n= = 0)												
<p>Spector, G. J., et al. (2004). Management of stage IV</p>	<p>- Patientenzahl: n =96 - Rekrutierungszeitraum: 04/1955 - 12/1998</p>	<p>In kurativer Absicht behandelt mit einer von 5 Therapieregimes mit den Ele-</p>	<p>5-Jahres Overall Survival (OS), 5-Jahres krankheits-spezifisches</p>	<p>Die 5-Jahres-OS und 5-Jahres-DSS lag insgesamt bei 39% bzw. 45%. Keine der Behandlungsmodalitäten erreichte eine signifikant überlegene DSS (p=0,759): bei TL 58,3%; TL/ND 42,9%;</p>	<p>Stärken: - Gute Dokumentation und Erfassung auch</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: evidenz:</p>										

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität								
glottic carcinoma: therapeutic outcomes. <u>Laryngoscope</u> 114(8): 1438-1446. (G. J. Spector et al., 2004)	<ul style="list-style-type: none"> - 82 Männer, 14 Frauen; Alter: Mittelwert 63 Jahre (Reichweite 30-89 Jahre) - Einschlusskriterien: primäres per Biopsie nachgewiesenes Stage IV Glottis SCC ohne vorangegangene Behandlung die mit einem der Verfahren im angegebenen Zeitraum behandelt und für Follow-up von 5 Jahren eligible waren; cT1N2: n=7; cT2N3: n=1; T3N2/3: n=14; T4N0: n=36; T4N1-N3: n=25 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik und Hospital - Region: St. Louis, Missouri, USA 	<ul style="list-style-type: none"> menten totale Laryngektomie (TL), Radiotherapie (RT), Neck Dissektion (ND), d.h. - TL (n=13), RT (n=7), TL/ND (n=18), TL/RT (n=10), TL/ND/RT (n=48) - Margin während OP nachbehandelt bis klar im Schnellschnitt; Sicherheitsabstand: 5mm; Kategorien des finalen pathologischen Befundes: negativ/klar (kein Tumor am oder nahe am Rand), ‚close‘ (<5 mm vom Rand), positiv/ beteiligt (Tumor am Resektionsrand) - Salvage Therapie bei Rezidiven bzw. distanten Metastasen 	Überleben (DSS), beides als Rate und als cumulative Ergebnisse (Kaplan-Meier), lokoregionale Kontrolle (LRC). Außerdem, hier nicht dargestellt, funktionelle Ergebnisse und Quality of Life Ergebnisse bei n=52 Patienten	<p>RT, 50,0%; TL/RT 30,0%; TL/ND/RT 43,9%.</p> <p>Auftreten von Rezidiven war nicht abhängig von Art der Therapie. Die LRC betrug insgesamt 69% (n=66 von 96). Patienten bis 55 Jahre hatten gegenüber älteren Patienten einen Überlebensvorteil (p=0,002), dto. Patienten T1 vs ≥T2 (p=0,041). Bei Patienten N0 vs. N+ gab es keine Überlebensunterschiede.</p> <p>Finale Margin-Befunde für n=82 Patienten für Analyse verfügbar.</p> <p>Tab. 5-Jahres-DSS nach Margin Status:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Negativ n=54</td> <td>‚close‘ n=7</td> <td>positiv n=9</td> </tr> <tr> <td>5-J-DSS</td> <td>44,4% * (n=24)</td> <td>71% n=5</td> <td>11% n=1</td> </tr> </table> <p>* p=0,0001 für negativ vs. close/positiv.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>		Negativ n=54	‚close‘ n=7	positiv n=9	5-J-DSS	44,4% * (n=24)	71% n=5	11% n=1	<ul style="list-style-type: none"> - anderer Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol - Sehr umfangreiche Untersuchung - Relativ große Patientenzahl mit einheitlicher Lokalisation und fortgeschrittenem Stadium - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren und Endpunkte - Auch Margin Status ‚close‘ als zusätzliche Gruppe - Langer Follow-up-Zeitraum bei allen Pat. <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Rekrutierungszeitraum 	4 Studienqualität: moderat
	Negativ n=54	‚close‘ n=7	positiv n=9											
5-J-DSS	44,4% * (n=24)	71% n=5	11% n=1											

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		<p>ggf. mit RT, OP oder Kombination, u.U. auch Chemotherapie im Endstadium, aber keine neoadjuvante CT als Primärtherapie</p> <p>- Follow-up: ab initialer Diagnose mindestens 5 Jahre</p>		Kein Vorteil bezüglich Überleben, Rezidivraten, oder Komplikationen bei einer der fünf Therapiemodalitäten erkennbar. Eine Behandlung von Patienten mit positiven Rändern mit postoperativer RT verbesserte das Überleben nicht. Patienten mit klaren OP-Rändern hatten einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Patienten mit ‚close‘ oder positiven Rändern. Ein mindestens 7-jähriges Follow-up zum Erkennen von Rezidiven und Zweittumoren und distanten Metastasen wird empfohlen.	<p>- Fragliche zeitliche Veränderungen der Therapie</p> <p>- Relative wenige Fälle mit ‚close‘ oder positive Margins</p> <p>Auswertung und Publikation in identischer Struktur wie Sessions et al. 2002</p>	
Karasalihoglu, A. R., et al. (2004). Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy and cricohyoidopiglotopexy: functional and oncological re-	<p>- Patientenzahl: n =68</p> <p>- Rekrutierungszeitraum: 07/1985 – 04/2003</p> <p>- 67 Männer, 1 Frau; Alter: Median 54, Reichweite 34–68</p> <p>- Einschlusskriterien: Patienten mit SCC von Glottis (n=25) oder Supraglottis (n=43); T1–2N0: n=49, T2N1: n=3, T2N2: n=1, T3N0: n=6, T3N1: n=4, T4N0: n=5</p>	<p>- Supracricoide partielle Laryngektomie (SCPL), Cricohyoidopexy (CHP): n=43; Cricohyoidopiglotopexy (CHEP): n=25; mit Neck-Dissektion bei n=52</p> <p>- Keine präoperative Radiotherapie, postoperativ nur bei n=1</p>	Funktionelle und onkologische Ergebnisse der Therapie 5-Jahres Overall Survival (OS), 5-J- krankheitsspezifisches Überleben (DSS), 5-J lokale Kontrolle (LC) und Organerhaltungsrate	<p>Das 5-J-OS lag bei 78,6% und DSS bei 93,9%.</p> <p>Lokale Rezidive waren statistisch wahrscheinlicher bei Patienten mit positiven Resektionsrändern ($p < 0,006$). LC und Organerhaltung wurde bei 95,6% bzw. 89,7% erreicht.</p> <p>In der univariaten Analyse hatten nur Rezidive als Risikofaktor einen Einfluss auf das Überleben. Lokale Rezidive waren wahrscheinlicher bei positiven Resektionsrändern ($p=0,006$).</p>	<p>Stärken:</p> <p>- Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren</p> <p>Schwächen:</p> <p>- Langer Rekrutierungszeitraum</p> <p>- Sehr unterschiedliche Fälle und kleine Subgruppen</p> <p>- Keine Unterscheidung zwischen ‚close‘ und positiv</p>	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)												
sults. <u>J.Laryngol.Otol.</u> 118 (9): 671 – 675. (Karasalihoglu et al., 2004)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Edirne, Türkei 	<ul style="list-style-type: none"> - Bei positiven OP-Rändern oder Lymphknotenmetastasen ohne extrakapsuläre Ausweitung engmaschige Beobachtung - Margin Kategorien: frei von oder mit residualen Tumorzellen - Analyse prognostischer Faktoren univariat und multivariat - Follow-up: Median 62 Monate 		<p>Tab. Rezidive und Überleben nach Margin Status:</p> <table border="1"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>ne-gativ n=6 3 (92,6%)</td> <td>po-sitiv n=5 (7,5%)</td> <td>Si-gnifikanz</td> </tr> <tr> <td>Lokale Rezidive</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>p=0,006</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>p=0,05</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): SCPL (CHEP and CHP) sind mögliche Alternativen zur totalen Laryngektomie bei der Behandlung von ausgewählten fortgeschrittenen Glottis und Glottosupraglottis CA.</p>	Endpunkte	ne-gativ n=6 3 (92,6%)	po-sitiv n=5 (7,5%)	Si-gnifikanz	Lokale Rezidive	N/A	N/A	p=0,006	OS	N/A	N/A	p=0,05	<p>(diesbezüglich nicht mit anderen vergleichbar)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben zum Sicherheitsabstand - Keine Angaben zu Anzahl Rezidiven pro Margin Status 	
Endpunkte	ne-gativ n=6 3 (92,6%)	po-sitiv n=5 (7,5%)	Si-gnifikanz															
Lokale Rezidive	N/A	N/A	p=0,006															
OS	N/A	N/A	p=0,05															
Dufour, X., et al. (2004). Local control after supracri-	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 118 - Rekrutierungszeitraum: 01/1972 – 12/1997 	<ul style="list-style-type: none"> - Supracricoide partielle Laryngektomie (SCPL) bei n=118, Cricohyoidopexy bei n=81 und Cri- 	Inzidenz lokaler Kontrolle, Assoziationen mit Risikofaktoren,	<p>Ein lokales Rezidiv trat bei n=9 Patienten auf.</p> <p>1 Fall erst nach dem berücksichtigten 5-Jahres-Zeitraum</p> <p>Die 1-, 3- und 5-Jahres-LC über alle Patienten lag bei 97,3%, 93,5% und</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Dokumentation - Definiertes Patientengut 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Inzep-tions-Kohorte												

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität								
<p>coid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. 130(9): 1092-1099. (Dufour et al., 2004)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 109 Männer, 9 Frauen; Alter: Mittelwert 58 Jahre, Reichweite 35-83 - Einschlusskriterien: zuvor unbehandelte endolaryngeale T3 SCC; Glottis n=43, Supraglottis n=66, Transglottis n=9; T3N0M0: n=90, T3N1M0: n=21, TN2M0: n=5, T3N3M0: n=2 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Tertiäres Zentrum und Lehrkrankenhaus - Region: Paris, Frankreich 	<ul style="list-style-type: none"> - cohyoidoepiglottopexy bei n=37 mit Neck-Dissektion bei n=99 - Platin-basierte Induktions-Chemotherapie (CT) bei n=100 - Postoperative Radiotherapie bei n=24; bei ‚close‘ Margin n=1, Schildknorpel-Invasion n=3, Lymphknoten(LK)-Metastasen mit und ohne extrakapulärer Tumorausbreitung n=16, bei n=4 bei negativem Margin und keinen positiven LK - Margin Kategorien: negativ, ‚close‘, positiv - Univariate und multivariate Analyse 	<p>Konsequenzen aus Rezidiven 1-, 3-, 5-Jahres lokale Kontrolle (LC), Lymphknoten-Rezidive, distante Metastasen und Überleben mittels Kaplan-Meier; Organerhaltungsrate</p>	<p>91,4%. Nach Salvage-Therapie lagen die LC bei 98,3% und die Organerhaltungsrate bei 89,8%. Im stufenweisen Regressionsmodell, war ein positiver Margin Status der einzige Faktor der das Auftreten lokaler Rezidive begünstigte (p=0,008). In der univariaten Analyse war der Faktor signifikant mit p<0,001 neben der Nicht-Resektion des Arytenoidknorpels auf der Tumorseite (p=0,02). Lokale Rezidive waren mit einem signifikanten Anstieg von Lymphknotenrezidiven (p<0,001), distanten Metastasen (p<0,001) und einem reduzierten Überleben (p=0,03) verbunden. Tab. Lokale Kontrolle nach Margin Status:</p> <table border="1" data-bbox="1220 1050 1646 1294"> <tr> <td></td> <td>negativ n=1 12</td> <td>‚close‘ n=3</td> <td>positiv n=3</td> </tr> <tr> <td>Lokales Rezidiv*</td> <td>n=7</td> <td>n=0</td> <td>n=2</td> </tr> </table>		negativ n=1 12	‚close‘ n=3	positiv n=3	Lokales Rezidiv*	n=7	n=0	n=2	<ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren univariat und in stufenweisem Regressionsmodell - Berücksichtigung von negativ, ‚close‘ und positivem Status (bei Teilen der Analyse ‚close‘ mit positiv vereint <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Kein Sicherheitsabstand angegeben 	<p>Level of Evidence: 4 Studienqualität: hoch-moderat</p>
	negativ n=1 12	‚close‘ n=3	positiv n=3											
Lokales Rezidiv*	n=7	n=0	n=2											

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)									
		potentiell prognostischer Faktoren für lokale Rezidive - Follow-up: Minimum 5 Jahre		<table border="1"> <tr> <td>1-J-LC</td> <td>97,1 %</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>3-J-LC</td> <td>94,1 %</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>5-J-LC</td> <td>93,0 %</td> <td>60%</td> </tr> </table> <p>* signifikanter Unterschied in Kategorien ($p < 0,001$) in univariater Analyse. Schlussfolgerung (Autoren): Die SCPL sollte erwogen werden, wenn eine organerhaltende Strategie bei Patienten mit fortgeschrittenen endolaryngealen T3 SCC in Frage kommt.</p>	1-J-LC	97,1 %	100%	3-J-LC	94,1 %	80%	5-J-LC	93,0 %	60%		
1-J-LC	97,1 %	100%													
3-J-LC	94,1 %	80%													
5-J-LC	93,0 %	60%													
Shikama, N., et al. (2003). Risk factors for local-regional recurrence following preoperative radiation therapy and surgery for head and neck cancer (stage II-IVB). <u>Radiology</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 161 eingeschlossen unter n=402 Patienten des Stadium II-IV - Rekrutierungszeitraum: 1987 - 1999 - 234 Männer, 19 Frauen; Alter: Mittelwert 64 Jahre, Reichweite 27-83 - Einschlusskriterien: Patienten mit HNSCC Stadium II-IVB, die mit RT und OP behandelt wurden; Mundhöhle 	<ul style="list-style-type: none"> - Präoperative Radiotherapie (RT) mit medianer Dosis von 38 Gy - Chemotherapie nach oder gleichzeitig mit präoperativer RT bei n=85 - OP mit kurativer Intention; bei n=36 nur Primärtumor, bei n=125 auch 	Lokoregionale Rezidive (LRR), 5-Jahres Overall Survival (OS), 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben (DSS),	<p>Die 5-Jahres-OS, 5-Jahres-DSS und LRR-Rate lagen bei 58%, 57% bzw. 35%. Von den 50 Patienten mit lokoregionalen Rezidiven traten 88% innerhalb von 2 Jahren auf.</p> <p>In der multivariaten Analyse zeigten sich Mundhöhlen-CA ($p=0,020$), klinische T-Kategorie ($p=0,016$), klinische N-Kategorie ($p=0,017$) und Margin Status ($p=0,008$) als signifikante Faktoren für LRR.</p> <p>Bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung waren Mundhöhlen-CA</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren - Sicherheitsabstand definiert (5mm), klare Definition der Kategorien (zwei davon in einigen Analysen zusammengefasst) 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig-moderat</p>									

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																				
228(3): 789-794. (Shikama et al., 2003)	n=80, Larynx n=50, Hypopharynx n=19, Oropharynx n=12; Stadium III-IV bei n=132 (82%); cT2: n=58, cT3: n=49, cT4: n=54; N0: n=84, N1: n=25, N2: n=49, N3: n=4; alle ohne distante Metastasen - Ausschlusskriterien: andere Therapien, u.a. Chemotherapie vor präoperativer RT - Setting: Universitätsklinik - Region: Matsumoto und Tokio, Japan	Lymphknotenresektionen - Bei n=40 postoperative RT wegen unbefriedigender Resektionsränder oder anderer Gründe - Margin Kategorien: positiv: invasives CA an OP-Rändern; ,close': invasives Karzinom innerhalb von 5mm des OP-Randes; positiv/,close': gemeinsam als ,unbefriedigend', befriedigend: Abwesenheit von invasivem CA innerhalb 5mm - Analyse potentiell prognostischer Faktoren univariat und multivariat; - Follow-up: Median 47; Loss-of-follow-		(p=0,008), fortgeschrittene N-Kategorie (p=0,045) und ein langes zeitliches Intervall (≥7 Wochen) zwischen dem Start der präoperativen RT und OP (p=0,019) assoziiert mit LRR. Tab. Endpunkte nach Margin Status: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>negativ</th> <th>,close'</th> <th>positiv</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-J-OS</td> <td>61%</td> <td>50%</td> <td>31%*</td> </tr> <tr> <td>5-J-DSS</td> <td>61%</td> <td>32%*</td> <td>16%‡</td> </tr> <tr> <td>5-J-LRR</td> <td>31%</td> <td>44%*</td> <td>84%‡</td> </tr> <tr> <td>5-J-LRR</td> <td>31%</td> <td colspan="2">77%*</td> </tr> </tbody> </table> * 4-Jahres-Follow-up; ‡ 3-Jahres-Follow-up. Jeweils signifikante Unterschiede vs. negativ. Schlussfolgerung (Autoren): Mundhöhlen-CA, fortgeschrittenes T- oder N-Stadium der Erkrankung und unbefriedigende Resektionsränder sind Risikofaktoren für LRR. Ein langes Intervall (≥7 Wochen) war Risikofaktor		negativ	,close'	positiv	5-J-OS	61%	50%	31%*	5-J-DSS	61%	32%*	16%‡	5-J-LRR	31%	44%*	84%‡	5-J-LRR	31%	77%*		Schwächen: - Immer noch sehr viele unterschiedliche Therapeutische Vorgehensweisen trotz Einschränkung mit Ausschlusskriterien - Hohes Loss-of-follow-up - Langer Rekrutierungszeitraum - Keine Angabe zu Anzahl bei unterschiedlichen Margins	
	negativ	,close'	positiv																							
5-J-OS	61%	50%	31%*																							
5-J-DSS	61%	32%*	16%‡																							
5-J-LRR	31%	44%*	84%‡																							
5-J-LRR	31%	77%*																								

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		up von n=37, daher einige kürzere Daten		bei Patienten mit Lymphknotenbeteiligung.		
Sessions, D. G., et al. (2002). Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. Laryngoscope 112(7 Pt 1): 1281-1288. (Sessions et al., 2002)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =200 - Rekrutierungszeitraum: 01/1950 - 12/1996 - 186 Männer, 14 Frauen; Alter: Mittelwert 62 Jahre (Reichweite 32-86 Jahre) - Einschlusskriterien: primäres per Biopsie nachgewiesenes Glottis SCC T3N0M0 ohne vorangegangene Behandlung die mit einem der Verfahren im angegebenen Zeitraum behandelt und für Follow-up von 5 Jahren eligibel waren - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik und Hospital - Region: St. Louis, Missouri, USA 	<p>In kurativer Absicht behandelt mit einer von 7 Therapieregimes mit den Elementen totale Laryngektomie (TL), konservierender Chirurgie (CS), Radiotherapie (RT), Neck Dissektion (ND), d.h.</p> <ul style="list-style-type: none"> - TL (n=30), RT (n=29), TL/ND (n=40), TL/RT (n=31), TL/ND/RT (n=36), CS (n=22), CS/RT (n=12) - Margin während OP nachbehandelt bis klar im Schnellschnitt; Sicherheitsabstand: 5mm; 	<p>5-Jahres Overall Survival (OS), 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben (DSS), beides als Rate und als kumulative Ergebnisse (Kaplan-Meier), lokoregionale Kontrollrate (LRC). Außerdem, hier nicht dargestellt, Quality of Life Ergebnisse bei n=122 und funktionelle Ergebnisse</p>	<p>Die 5-Jahres-OS und 5-Jahres-DSS lag insgesamt bei 54% bzw. 67%. Keine der Behandlungsmodalitäten erreichte eine signifikant überlegene DSS (p=0,375): bei TL 65,4%; TL/ND 76,5%; CS 71,4%; RT, 56,5%; TL/RT 51,9%; TL/ND/RT 71,4%; und CS/RT 80%. Auch das Auftreten von Rezidiven war nicht abhängig von der Art der Therapie. LRC insgesamt 74%. Finale Margin-Befunde von n=171 Patienten, davon 133 eligibel für DSS-Analyse. Patienten mit CS hatten höhere Rate an positiven Margins als Patienten mit TL (p=0,017). Rezidive nach CS mit positiven Margins traten eher an Tumorlokus auf als im Hals, bei Patienten mit TL und positiven Margins an beiden Orten gleich häufig, nach TL und ‚close‘ Margins, eher im Hals.</p> <p>Tab. 5-Jahres-DSS nach Margin Status:</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gute Dokumentation und Erfassung auch anderer Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol - Sehr umfangreiche Untersuchung - Große Patientenzahl mit einheitlicher Lokalisation und Stadium - Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren und Endpunkte - Auch Margin Status ‚close‘ als zusätzliche Gruppe - Langer Follow-up-Zeitraum bei allen Patienten 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität								
		<p>Kategorien des finalen pathologischen Befundes: negativ/klar (kein Tumor am oder nahe am Rand), ‚close‘ (<5 mm vom Rand), positiv/ beteiligt (Tumor am Resektionsrand)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salvage Therapie bei Rezidiven bzw. distanten Metastasen ggf. mit RT, OP oder Kombination, u.U. auch Chemotherapie im Endstadium, aber keine neoadjuvante CT als Primärtherapie - Follow-up: ab initialer Diagnose mindestens 5 Jahre 		<table border="1" data-bbox="1238 459 1648 727"> <tr> <td></td> <td>negativ n=177</td> <td>‚close‘</td> <td>positiv</td> </tr> <tr> <td>5-J-DSS</td> <td>71,8% * (n=84)</td> <td>60,0%</td> <td>47,1%</td> </tr> </table> <p>* p=0,04 vs. close/positiv. Schlussfolgerung (Autoren): Kein Vorteil bezüglich Überleben, Rezidivraten, oder Komplikationen bei einer der Therapiemodalitäten erkennbar. Patienten mit klaren OP-Rändern hatten einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Patienten mit ‚close‘ oder beteiligten Rändern. Da bei positiven Margins eine postoperative RT das Überleben nicht verbesserte, sollte eine formale Re-Resektion derselben erwogen werden. Ein 6-jähriges Follow-up zum Erkennen von Rezidiven und Zweitumoren wird empfohlen.</p>		negativ n=177	‚close‘	positiv	5-J-DSS	71,8% * (n=84)	60,0%	47,1%	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Fragliche zeitliche Veränderungen der Therapie <p>Auswertung und Publikation in identischer Struktur wie Spector et al. 2004</p>	
	negativ n=177	‚close‘	positiv											
5-J-DSS	71,8% * (n=84)	60,0%	47,1%											

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)															
<p>Slootweg, P. J., et al. (2002). Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. <u>Oral Oncol.</u> 38(5): 500–503. (Slootweg et al., 2002)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 394 - Rekrutierungszeitraum: 1990 – 1995 - Keine Basischarakteristika angegeben - Einschlusskriterien: HNSCC mit OP im Rekrutierungszeitraum - Ausschlusskriterien: Patienten mit vorangegangem HNSCC vor der Studienperiode oder wenn OP der Rezidivbehandlung nach Radiotherapie diente, Tod kurz nach OP - Setting: Universitätsklinik - Region: Utrecht, Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> - Resektion des Primärtumors in kurativer Absicht - Alle histologischen Proben durch einen Pathologen (Ersattor) untersucht - Gruppe 1: Konventionelle histopathologische Bestätigung der Tumorfreiheit in Resektionsproben bei n=207 Patienten - Gruppe 2: Tumorzellen am oder nahe am OP-Rand oder OP-Rand mit Dysplasie jeden Grades oder Carcinoma in situ bei Resektionsproben bei n=187 Patienten 	<p>Weitere Erkrankungen im Anschluss an Primärtumor in Relation zu Margin Status</p>	<p>Bis auf einen Fall traten lokale Rezidive 4–15 Monate nach initialer OP auf. In einem Fall 3 Jahre danach.</p> <p>Von den n=187 Fällen mit positiven Margins in Gruppe 2 waren bei n=152 Tumorzellen zu finden, bei n=35 Dysplasien. 39 von 41 lokalen Rezidiven dieser Gruppe entfielen in die Teilgruppe mit invasiven Tumorzellen.</p> <p>Tab. Folgeerkrankungen nach Margin Status:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gruppe 1, Margin negativ n=207</th> <th>Gruppe 2, Margin positiv n=187</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine weitere Erkrankung</td> <td>57,5% (n=119)</td> <td>34,2% (n=64)</td> </tr> <tr> <td>Zweiter Primär- HNSCC</td> <td>16,9% (n=35)</td> <td>17,1% (n=32)</td> </tr> <tr> <td>Zweiter Tumor in Lunge</td> <td>8,2% (n=17)</td> <td>7,0% (n=13)</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv im Hals</td> <td>10,6% (n=22)</td> <td>11,8% (n=22)</td> </tr> </tbody> </table>		Gruppe 1, Margin negativ n=207	Gruppe 2, Margin positiv n=187	Keine weitere Erkrankung	57,5% (n=119)	34,2% (n=64)	Zweiter Primär- HNSCC	16,9% (n=35)	17,1% (n=32)	Zweiter Tumor in Lunge	8,2% (n=17)	7,0% (n=13)	Rezidiv im Hals	10,6% (n=22)	11,8% (n=22)	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Patientenzahl - Auch andere Zweit- oder Folgeerkrankungen ausgewertet - Konzentrierte Fragestellung - Überschaubarer Zeitraum - Pathologische Begutachtung der Margins durch eine Person - Durch Dutch Nationwide Pathology Data Base (PALGA) auch andere histologische Daten verfügbar <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basischarakteristika zu Tumoren (außer N-Status) und Patienten fehlen (Übertragbarkeit schwierig) 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
	Gruppe 1, Margin negativ n=207	Gruppe 2, Margin positiv n=187																			
Keine weitere Erkrankung	57,5% (n=119)	34,2% (n=64)																			
Zweiter Primär- HNSCC	16,9% (n=35)	17,1% (n=32)																			
Zweiter Tumor in Lunge	8,2% (n=17)	7,0% (n=13)																			
Rezidiv im Hals	10,6% (n=22)	11,8% (n=22)																			

2.1. Evidenztabelle Schlüsselfrage 1: Wie hängt die lokale Kontrolle vom histologischen Sicherheitsabstand ab? (Unterteilt nach T-Kategorie T1-2). Bei T3-4 auch Sicherheitsabstand unter Berücksichtigung adjuvanter Therapie. Lokalrezidiv, Mortalität

Referenz	Untersuchte Population / bei system. Reviews berücksichtigte Studien	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	Untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Stärken, Schwächen	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)						
		<p>- Berichte zu Ursachen des Therapieversagens für beide Gruppen</p>		<table border="1" data-bbox="1220 458 1650 676"> <tr> <td data-bbox="1220 458 1417 533">Distanzte Metastasen</td> <td data-bbox="1417 458 1534 533">2,9% (n=6)</td> <td data-bbox="1534 458 1650 533">8,0% (n=15)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 533 1417 676">Lokales Rezidiv an Primärsstelle</td> <td data-bbox="1417 533 1534 676">3,9% (n=8)</td> <td data-bbox="1534 533 1650 676">21,9% (n=41)</td> </tr> </table> <p data-bbox="1220 687 1650 976">Schlussfolgerung (Autoren): Bei Patienten mit negativen Margins, wo die Resektion als vollständig angesehen werden kann, waren lokale Rezidive selten. Auch wenn es möglich ist, dass Tumorzellen histologisch nicht erkennbar sind, scheint deren klinischer Einfluss weitgehend vernachlässigbar zu sein.</p>	Distanzte Metastasen	2,9% (n=6)	8,0% (n=15)	Lokales Rezidiv an Primärsstelle	3,9% (n=8)	21,9% (n=41)	<p>- Follow-up-Zeitraum nicht angegeben (>3 Jahre?)</p> <p>- Keine Unterscheidung zwischen ‚close‘ und positiv (hoher Anteil an positiven Margins)</p>	
Distanzte Metastasen	2,9% (n=6)	8,0% (n=15)										
Lokales Rezidiv an Primärsstelle	3,9% (n=8)	21,9% (n=41)										

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
----------	------------------------	--	----------------------------------	-----------------	--	---

2.2.1. Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 2

<p>Hu, Q., et al. (2011). Assessment of glottic squamous cell carcinoma: comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. <u>J.Ultrasound Med.</u> 30(11): 1467–1474. (Hu et al., 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=30 - Rekrutierungszeitraum: 04/2009–07/2010 - 30 Männer; Alter: Median/Reichweite 56 Jahre (42–81) - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit Glottis SCC mit Biopsie-Nachweis, ohne chirurgische oder radiotherapeutische Vorbehandlung - Ausschlusskriterien: Herzschrittmacher oder andere metallische Implantate, prosthetische Hörgeräte, epicardiale Drähte. - Setting: Universitätsklinik - Region: Nanning, China 	<ul style="list-style-type: none"> - Hochfrequenz-Sonographie und nicht-contrastverstärktes MRI präoperativ innerhalb von 7 Tagen - Totale Laryngektomie bei n=13, partielle bei n=12 Patienten; bei n=5 Patienten mit T1-Tumor endoskopische Laserresektion - Pathologische Untersuchung 	<p>Nutzen von Ultraschall und nicht-contrastverstärktem MRI zum Nachweis und Klassifizierung von Glottis-CA</p>	<p>Klinische Klassifikation: cT1: n=5; cT2: n=12; T3: n=6; T4: n=7.</p> <p>Tumornachweis bei frühen Stadien (T1 und T2) mit Sonographie bei 94,1% (n=16 von 17 Patienten), mit MRI bei 76,5% (n=13 von 17). Unterschied nicht signifikant (p=0,335).</p> <p>Genauigkeit T-Klassifikation im Vergleich zu pT mit Sonographie insgesamt 80% (24 von 30), mit MRI 76,7% (23 von 30). Unterschied nicht signifikant (p>0,99).</p> <p>Genauigkeiten für den Nachweis von Tumorinvasion mit Sonographie und MRI: Anterior commissure: 86,7% vs. 80%; supraglottisch: 83,3% vs. 90%; subglottisch: 80% vs. 83,3%; paraglottisch: 83,3% vs. 86,7%; Knorpelinvasion: 85,2 vs. 88,2%.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Überschaubarer Zeitraum <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedrige Fallzahl - Sehr viele statistische Tests mit relativ wenigen Fällen. 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig-moderat</p>
---	---	--	---	---	---	---

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
<p>Piazza, C., et al. (2010). Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 267(3): 409–414.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =279 - Rekrutierungszeitraum: 04/2007–12/2008 - Insgesamt: 253 Männer, 26 Frauen; Alter: Mittelwert 65 Jahre - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx SCC vor chirurg. Therapie (n=96; 93% Glottis-CA) und im Follow-up (n=183; 80% Glottis-CA) mind. 6 Monate nach Chirurgie, Radiotherapie (RT) oder Chemo-RT - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Brescia, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - Transnasale flexible Endoskopie mit Standard-Weißlicht (WL) im Wechsel mit Narrow band imaging (NBI) (Olympus Medical System Corporation, Tokyo, Japan) - Microlaryngoskopie mit WL und mit NBI, beides in Kombination mit high definition television (HDTV)-Kamera - Gruppe A: n=96 (88 Männer, 8 Frauen; Mittelw. 63 Jahre) 	<p>Nutzen von NBI mit und ohne HDTV in der Diagnostik und Nachsorge von Larynx SCC. Testgütekriterien</p>	<p>MRI war gegenüber Sonographie überlegen, eine Tumorbeteiligung im retrolaryngealen Bereich des Glottis-CA aufzuzeigen.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Sonographie wird als nicht-invasive komplementäre Methode für den Nachweis und die initiale Klassifizierung von Glottis-CA vorgeschlagen.</p> <p>Insgesamt 58 „verdächtige“ Läsionen (bei 18% von 279 Patienten) mit NBI mit und ohne HDTV, davon 50 (86.2%) korrekt positiv und 8 (13,8%) falsch positiv. Von 280 Endoskopien mit unauffälligen Befunden, 59 Patienten mehrfach untersucht zur Bestimmung von Spezifität, NPV und Genauigkeitsraten. 58 (98.3%) blieben unauffällig: korrekt negativ; 1 Fall (nach 6 Monaten) falsch negativ (1,7%).</p> <p>Testgütekriterien HDTV-NBI: Sensitivität 98%, Spezifität 90%, PPV 86%, NPV 88%, Genauigkeit 92%.</p> <p>Testgütekriterien HDTV-WL: Sensitivität 33%, Spezifität 95%, PPV 85%, NPV 100%, Genauigkeit 64%.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Stichprobe in beiden Gruppen - Überschaubarer Zeitraum - Sorgfältige Dokumentation - Angemessene Statistik <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine wesentlichen Schwächen 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe) Level of Evidence: 2b Studienqualität: hoch</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Piazza et al., 2010)		- Gruppe B: n=183 (165 Männer, 18 Frauen; Mittelw. 66 Jahre); davon 59 mehrfach untersucht		Testgütekriterien NBI (transnasal): Sensitivität 61%, Spezifität 87%, PPV 83%, NPV 88%, Genauigkeit 76%. Schlussfolgerung (Autoren): Prä- und intraoperativ verbesserte NBI mit/ohne HDTV die Definition von Tumorstadium und chirurgischen Rändern. Wegen Fähigkeit des frühen Nachweises von Persistenz, Rezidiven und metachronen Tumoren spielt NBI ebenso eine Rolle in postoperativer Situation.		
Minovi, A., et al. (2007). Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck squamous cell carcinoma? Kulak.Burun.Bo-gaz.Ihtis.Derg. 17(6): 324-328.	- Patientenanzahl: n=34 - Rekrutierungszeitraum: 04/2004-02/2005 - 27 Männer, 7 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 61 Jahre (42-82) - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit bestätigtem HNSCC, davon Oropharynx (n=15), Larynx (n=10), Hypopharynx (n=8), Nasopharynx (n=1); n=15 (44%) mit T3/4;	- ¹⁸ F-FDG-PET, MRI, Thoraxradiographie vor Behandlung, Diagnose bestätigt mit Panendoskopie und Biopsie. - Chirurgisch behandelt n=20, einschl. n=23 Neck-Dissections. - Radiochemotherapie bei n=14	Identifizierung der Primärtumoren, Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV für Lymphknoten-Metastasen mit FDG-PET vs. MRI	Genauigkeit im Nachweis des Primärtumors mit FDG-PET(bzw. MRI): Bei n=33 Patienten: 97% (97%); weder mit PET noch MRI bei einem Patienten mit kleinem hypopharyngealen T1-Tumor. Sensitivität 100% (85,7%), Spezifität 87,5% (87,5%). Identifizierung von distanten Metastasen: Bei 2 Patienten mit FDG-PET, 1x in Lunge und 1x im Beckenknochen. Testgütekriterien für Lymphknotenmetastasen, die in 7 Neck-Gewebeproben pathologisch nachgewiesen wurden: Ergebnis der initialen Untersuchung mit FDG-PET (bzw. MRI): Sensitivität: 100% (85,7%) Spezifität: 87,5% (87,5%) PPV: 77,8% (75,0%) NPV: 100% (93,3%)	Stärken: - Befundung aller PET-Aufnahmen durch den gleichen Nuklearmediziner (aber keine Doppelbefundung) - Prospektivität des Studiendesigns - (Klare, vollständige Darstellung) Schwächen: - Kleine Fallzahl, vor allem hinsichtlich	Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Minovi et al., 2007)	n=15 N0, n=14 N1 und n=5 N2. - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Lehrkrankenhaus einer Universität - Region: Fulda, Deutschland			Schlussfolgerungen (Autoren): Präzision der Identifizierung der Primärtumoren mit FDG-PET und MRI identisch. Zum Auffinden distant gelegener Metastasen und erkrankter Lymphknoten scheint PET überlegen. Zu früh, PET als primäre Maßnahme für die prätherapeutische Evaluation von Kopf-Hals-Tumoren zu empfehlen, wegen begrenzter Verfügbarkeit und höherer Kosten.	der Lymphknoten-Analyse - Gemischtes Patientengut	
Armstrong, W. B., et al. (2006). Optical coherence tomography of laryngeal cancer. <u>Laryngoscope</u> 116(7): 1107-1113. (Armstrong et al., 2006)	- Patientenanzahl: n=22 - Rekrutierungszeitraum: keine Angabe - 18 Männer, 4 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 71 Jahre (51-87) - Einschlusskriterien: Patienten mit Endoskopie der oberen Atemwege (n=133), dabei Ergebnisse von Patienten mit Diagnose Larynx-CA oder Historie eines Larynx-CA (n=22) hier analysiert. - Ausschlusskriterien: keine angegeben	- OCT-system mit low-coherence Lichtquelle (zentrale Wellenlänge 1310 nm; JDS Uni-phase, San Jose, CA, USA) - OCT-Videos, OCT-Bilder, Endoskopie-Aufnahmen und histologische Daten beurteilt von 3 Personen mit Konsensbildung in 4 Kategorien	Genauigkeit der Charakterisierung von Basalmembran-Beteiligung mit OCT und Definition der OCT-Aufnahmecharakteristika bei Larynx-CA	26 OCT-Untersuchungen bei n=22 Patienten. Basalmembranrisse wurden bei n=18 festgestellt, bei allen auch histologische Eigenschaften von Krebs. Die Übergangszone zu nicht beteiligtem Epithel an der Tumorperipherie wurde oft beobachtet, bei 6 Darstellungen benigne oder prä maligne Prozesse histologisch bestätigt, bei dreien dünne, oberflächliche Läsionen. Keine Identifizierung der Basalmembran bei drei massigen exophytischen prä malignen Läsionen. Schlussfolgerung (Autoren): OCT identifiziert klar Basalmembran-Verletzungen durch Larynx-CA und	Stärken: - Prospektivität Schwächen: - Rein deskriptive Untersuchung - Sehr kleine Fallzahl - Charakter eines Fallreport - Hohe Anzahl nicht einschließbarer Fälle (Hinweis auf 133 untersuchte Patienten und Auswertung von n=22)	Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> - Setting: Universitätsklinik - Region: Irvine, Kalifornien, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - OCT-Ergebnisse wurden Histopathologie gegenübergestellt. 		<p>kann Transitionszonen an Krebsrändern erkennen. Bei massigen exophytischen Läsionen kann OCT nicht tief genug eindringen, um die Basalmembran darzustellen, aber bei vielen verdächtigen Läsionen Krebs ausschließen. OCT zeigt Potential als Hilfe in der Diagnostik.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - (keine Analysen mit Relevanz für Schlüsselfrage 2) 	
<p>Schwartz, D. L., et al. (2005). FDG-PET/CT imaging for pre-radiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. <u>Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.</u> 61(1): 129-136. (Schwartz et al., 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=20 analysiert - Rekrutierungszeitraum: 09/2000-06/2003 - 20 Männer, 0 Frauen; Alter: Median/Reichweite 61 Jahre (42-68) - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit SCC von Mundhöhle, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx (n=63), davon n=23 mit Neck-Dissection. - Ausschlusskriterien: Patienten mit nicht nutzbaren CT-Aufnahmen außerhalb der Institution (n=3). - Setting: Universitätsklinik 	<ul style="list-style-type: none"> - Kontrastverstärktes CT von Kopf-Hals und FDG-PET (General Electric Advanced Scanner) in zwei Einrichtungen. - FDG-PET/CT images erzeugt mit eigens entwickeltem Algorithmus. - Doppelbefundungen der CT- und der FDG-PET/CT-Aufnahmen in gegenseitiger Verblindung und verblindet zum pathologischen Befund. 	<p>Genauigkeit des (FDG)-(PET)/CT beim Staging vor Radiotherapie des Halses. Analyse der Testgütekriterien nur für N-Status, nicht für cT vs. pT</p>	<p>Patienten mit Larynx-CA in final eingeschlossener Gruppe: n=3; Mundhöhle: n=8, Oropharynx: n=7, Hypopharynx: n=1, unbekannt: n=1. Verteilung pT: Tx: n=1; T1: n=2; T2: n=5; T3: n=7; T4: n=5. Verteilung pN: N0: n=6; N1: n=3; N2: n=10; N3: n=1 FDG-PET SUV_{max} des Primärtumors: Median 8,3 (3,9-14,9); SUV_{max} der Lymphknoten: 4,9 (2,0-10,1). Sensitivität FDG-PET/CT: Heminecks (17 von 17): 100%; histologisch positive Lymphknoten (26 von 27): 96%. Sensitivität / Spezifität für das N-Staging durch FDG-PET/CT: 96% (26 of 27) / 98,5% (68 von 69). 2 Patienten mit CT alleine als N-, mit FDG-PET/CT korrekt N+ befundet.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Auswertung der Aufnahmen - Sorgfältige Dokumentation <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr niedrige Fallzahl - Schwerpunkt Mundhöhle/Oropharynx - Hohe Anzahl nicht einschließbarer Fälle (Hinweis auf 63 untersuchte Patienten und Auswertung von n=20) 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	- Region: Seattle, Washington, USA			FDG-PET/CT war CT überlegen bezüglich Übereinstimmung zwischen Ergebnissen der Aufnahmen und Pathologie (p=0,06). Schlussfolgerung (Autoren): Erste Ergebnisse weisen auf Überlegenheit von FDG-PET/CT vs. CT hin bei der geographischen Lokalisation erkrankter Lymphknoten.	- (keine Analysen mit Relevanz für Schlüsselfrage 2)	
Barbosa, M. M., et al. (2005). Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. <u>Laryngoscope</u> 115(4): 724-730. (Barbosa et al., 2005)	- Patientenzahl: n=52 - Rekrutierungszeitraum: 08/2001-08/2003 - 48 Männer, 4 Frauen; Alter: Median/Reichweite 63,5 Jahre (43-82) - Einschlusskriterien: SCC Glottis und Supraglottis zur Tumorausweitung zur Commissura anterior (AVC) - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: National Cancer Institute - Region: Rio de Janeiro, Brasilien	- Videolaryngoskopische Untersuchung und direkte Laryngoskopie zur Analyse der Läsionsausweitung und Biopsie. - Helicoidaler axialer CT- Scan mit sagittaler und coronaler 1,0 mm dicker Rekonstruktion - Operativer Eingriff - Histologische Untersuchung durch den gleichen Pathologen	Vergleich Laryngoskopie und CT hinsichtlich Effektivität der Klassifizierung von Tumoren mit AVC-Ausweitung. Genauigkeit des helicoidalen axialen CT in der Diagnose der Invasion in die laryngeale Subregion.	Genauigkeit endoskopische (eT) vs. pathologische Klassifikation (pT): insgesamt 40%; T1: 40%; T2: 29%; T3: 46%; T4: 50%. Genauigkeit CT Scan Klassifikation (iT) vs. pT bei AVC Tumoren: insgesamt 75% (p=0,0001); bei T1: 50%; T2: 62,5%; T3: 74%; und T4: 88%. Bei pT1-3 sowohl mit eT als auch iT nur falsch höhere Eingruppierung. Bei pT4 falsch niedriger. Identifizierung radiologischer Merkmale im Sinne von 'gross radiologic anterior commissure involvement (GRACI)' erhöhte die Genauigkeit des radiologischen Staging auf über 96%. Schlussfolgerung (Autoren):	Stärken: - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Mittlere Fallzahl in überschaubarem Zeitraum Schwächen: - Keine weiteren Testgütekriterien berechnet	Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				Die endoskopische Evaluation unterschätzte Tumoren in allen klinischen Kategorien außer den tatsächlichen T1. Der helicoidale axiale CT-Scan brachte wichtige Informationen für das korrekte Staging der fortgeschritteneren Tumoren. Radiologische Merkmale, hier GRACI, können dabei hilfreich sein.		
Cobben, D. C., et al. (2004). 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. <u>J.Nucl.Med.</u> 45(2): 226-231. (Cobben et al., 2004)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=21 - Rekrutierungszeitraum: 09/2001-03/2003 - 20 Männer, 1 Frau (unter Rezidivgruppe); Alter: Reichweite 52-81 Jahre - Einschlusskriterien: histologisch erwiesenes primäres Larynx-CA (n=10) und Verdacht auf Larynx-CA-Rezidiv (n=11) - Ausschlusskriterien: kein gescreenter Patient ausgeschlossen - Setting: Universitätsklinik - Region: Groningen, Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> - ¹⁸F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine PET (FLT-PET) im Vergleich zu ¹⁸F-FDG-PET - Klassifikation mittels Endoskopie und CT - Biopsie nach bildgebenden Verfahren - Vergleich FLT-PET und FDG-PET mit Histologie - 	FLT-PET vs. FDG-PET bei der Identifizierung von Primärtumoren und verdächtigen Rezidiven; Unterschiede des Uptake	Genauigkeit im Nachweis des Primärtumors mit FLT-PET und FDG-PET: Larynx-CA mit beiden korrekt identifiziert bei n=15 von 17 Patienten. Mit FDG-PET 1x falsch positiv (1x normal), mit FLT-PET 2x falsch positiv (1x entzündlich, 1x normal). SUVmax für FDG 3,3 (Reichweite 1,9-8,5) und für FLT 1,6 (1,0-5,7) (p<0,001). Mittlere SUVs für FDG 2,7 (1,5-6,5) und für FLT 1,2 (0,8-3,8) (p<0,001). TNT für FDG 1,9 (1,3-4,7) und für FLT 1,5 (1,1-3,5) (p<0,05). SUVs nur bei Patienten berechenbar, wo Verfahren Läsionen anzeigten. Schlussfolgerungen (Autoren): Die Anzahl mit FLT-PET und FDG-PET nachgewiesener Larynx-CA war gleich. Der Uptake ist bei ¹⁸ F-FDG höher als	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität des Studiendesigns - Ausführliche Darstellung der Verfahren <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zwei unterschiedliche Patientengruppen mit jeweils niedriger Fallzahl - Eher methodischer Report mit kleiner Fallserie 	Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				bei ¹⁸ F-FLT. Letzteres scheint daher nicht adäquat für Larynx-CA zu sein. Spezifität in dieser Studie für FDG-PET (100%) ist nicht reliabel, wegen niedriger Zahl falsch-positiver und wahr-negativer Läsionen.		
<p>Malzahn, K., et al. (2002). Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. <u>Laryngoscope</u> 112(3): 488-493. (Malzahn et al., 2002)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=127 - Rekrutierungszeitraum: 1997 - 2000 - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit Verdacht auf präkanzeröse oder kanzeröse Larynx-Läsionen - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Giessen, Germany 	<ul style="list-style-type: none"> - Mikrolaryngoskopie - Untersuchung mit Autofluoreszenz-Endoskopie mit gefiltertem Blaulicht (380-460 nm) einer Xenon-Lampe, verarbeitet mit CCD Kamera-System - Diagnose aufgrund der Aufnahmen wurde korreliert mit Dysplasie-Klassifikationssystem und verglichen mit histopathologischem Ergebnis. 	<p>Diagnostisches Potential von Autofluoreszenz-Endoskopie bei Verdacht auf präkanzeröse oder kanzeröse Larynx-Läsionen</p>	<p>Bei n=12 Patienten benigne Läsionen, n=111 mit Verdacht auf präkanzeröse oder kanzeröse Larynx-Läsionen, n=4 mit anderen Krebslokalisationen ohne Larynxbeteiligung.</p> <p>Statistische Auswertung der n=111: Falsch-negative Befunde (n = 2) entstanden durch extreme Hyperkeratose, falsch-positiv (n=8) entweder durch milde Dysplasie mit entzündlicher Veränderung oder vernarbte Stimmbänder. Bei 105 of 111 Fällen (94.6%), waren die Befunde übereinstimmend mit Histopathologie (Sensitivität 97,3%; Spezifität 83,8%).</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Autofluoreszenz-Endoskopie erleichtert den Nachweis und Abgrenzung von präkanzerösen Läsionen, Carcinoma in situ und mikroinvasiven La-</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relative große Fallzahl - Ausführliche Beschreibung der Methodik mit Fallbeispielen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben Basischarakteristika - Zwar Angabe zu Sensitivität und Spezifität, aber eher ein methodischer Report - Bezüglich Schlüsselfrage keine Abgrenzung innerhalb der kanzerösen Läsionen 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				rynx-CA genauer als die klinische Beobachtung alleine. Vernarbungen, Hyperkeratose und Entzündung limitieren den Wert der Methode		
Dedivitis, R. A., et al. (2000). Transcutaneous fine needle aspiration biopsy of the preepiglottic space. <i>Acta Cytol.</i> 44(2): 158-162. (Dedivitis et al., 2000)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=28 - Rekrutierungszeitraum: 03/1992-01/1994 - 27 Männer, 1 Frau; Alter: Median/Reichweite 56 Jahre (46-83); Ethnie weiß n=27, 1 nicht weiß - Einschlusskriterien: histologische bestätigtes supraglottisches SCC - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Klinik (Heliópolis) - Region: São Paulo, Brasilien 	<ul style="list-style-type: none"> - Primärtherapie: Horizontale supraglottische Laryngektomie als Haupttherapie, bei n=25 total, bei n=3 partial, teilweise gefolgt von Radiotherapie - n=37 transkutane Feinnadelpunktionen mit zytopathologischer Untersuchung - histopathologische Untersuchung 	Bewertung der transkutanen Feinnadelpunktion des präepiglottischen Raums (PES) durch Vergleich der zytologischen vs. histopathologischen Klassifikation	<p>Verteilung cT: T1: n=0; T2: n=3; T3: n=14; T4: n=11. An dieser Verteilung änderten die zyto- und histopathologischen Ergebnisse nichts, d.h. kein Zusammenhang zwischen Tumorinvasion in PES und T-Klassifikation des Primärtumors.</p> <p>Ausbreitung in den PES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - durch präoperative klinische Palpation bei 2 Patienten festgestellt, bei einem weiteren nach Dissektion (insgesamt n=3), - zytologisch bei allen 3, und bei 2 weiteren Fällen (insgesamt n=5), - histopathologisch bei allen 5 bestätigt, plus ein weiterer Fall (insgesamt n=6). <p>Testgütekriterien der Feinnadelpunktion mit zytopathol. Untersuchung:</p> <p>Sensitivität: 83,3%, Spezifität 100%, Effektivität 96,4%.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Studiendesign - Pathologische Untersuchung durch den gleichen Pathologen - Definiertes Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Vergleich cT und pT war nicht Hauptfragestellung 	<p>Studientyp:</p> <p>Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe)</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				Die transkutane Feinnadelpunktion des PES ist zu dessen Beurteilung nützlich und korreliert stark mit dem histopathologischen Ergebnis. Morbidität durch Untersuchung nicht vorhanden.		
Lowe, V. J., et al. (1999). Primary and recurrent early stage laryngeal cancer: preliminary results of 2-[fluorine 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET imaging. <i>Radio-logy</i> 212(3): 799-802. (Lowe et al., 1999)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=12 - Rekrutierungszeitraum: nicht angegeben - Basischarakteristika: nicht angegeben - Eingeschlossene Patienten: mit T1 oder T2 Larynx-Ca; n=7 primäres, n=5 rezidivierendes CA. Stimmband-tumoren bei n=10; Hypopharynx-CA und Präepiglottis-Ca je n=1 - Ausschlusskriterien: keine angegeben. - Setting: Universitätsklinik - Region: St. Louis, Missouri, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Gewebebiopsie während direkter Laryngoskopie 1-27 Tage vor CT (bei n=9) und 6-30 Tage vor PET - FDG-PET vor geplanter Therapie und Biopsie (Siemens Medical Systems, Hoffman Estates III) - PET-images ausgewertet mit SUV und visuell - Histopathologische Befundung 	Effektivität des FDG-PET beim Staging von T1-T2 primären und rezidivierendem Larynx-CA.	<p>Bei allen n=12 Patienten histopathologischer Nachweis von Tumoren im Frühstadium; Carcinoma in situ n=1; pT1 bei n=9; pT2 bei n=2.</p> <p>11 Patienten mit auf Malignität hinweisenden SUV mit Mittelwert: 4,6; Reichweite 2,8-7,6. 1 Patient falsch-negativ mit SUV 2,3.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): FDG-PET kann eingesetzt werden, um primäre und rezidivierende frühe Stadien von Larynx-CA zu identifizieren. Könnte für Follow-up von Nutzen sein.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Auswertung der Aufnahmen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr kleine Fallzahl - 2 verschiedene Patientengruppen - Keine Angabe zu Basischarakteristika - pilotstudienartig - Sehr kleine Stichprobe, eher erweiterter Fall-Report 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe)</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>
Zbären, P., et al. (1997). Staging of la-	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=45 - Rekrutierungszeitraum: 10/1992-03/1996 	Prospektives prätherapeutisches Staging-Protokoll mit:	Genauigkeit von präoperativem CT, MRI und	cT-Klassifikation nach klinischer und mikrolaryngoskopischer Untersuchung: cT2: n=12; cT3: n=31; cT4: n=2.	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Staging Protokoll 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
<p>ryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 254 Suppl 1: S117-S122. (Zbaren et al., 1997)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 44 Männer, 1 Frau; Alter: Mittelwert/ Reichweite 60 Jahre (44-87) - Einschlusskriterien: konservative Rekrutierung Larynx-Ca-Patienten mit geplanter Chirurgie. SCC n=43; undifferenziertes Nasopharynx-CA n=1; Adenokarzinom n=1 (7 supraglottisch, 1 subglottisch, 5 glottisch-supraglottisch, 15 glottisch-subglottisch und 17 transglottisch). - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Bern, Schweiz 	<ul style="list-style-type: none"> - indirekter Laryngoskopie (L), - Panendoskopie mit direkter Mikrolaryngoskopie (ML), - CT mit Kontrastverstärkung mit Somatom Plus Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) (CT) - Gd-DTPA-verstärkte MRI mit Signa 1.5 T Perf. Plus Unit (GE Medical Systems, Milwaukee, Wis., USA) (MRI). - CT und MRI innerhalb von max. 2 Wochen; verblindet, unabhängig begutachtet von 3 Radiologen. - Totale Laryngektomie bei n=41; Stimmerhaltende Laryngektomie n=4 (innerhalb von 1-2 Wochen nach letztem bildgeb. Verfahren) 	<p>klinischem/endoskopischem Staging von Patienten mit Larynx-Ca im Vergleich zur Histologie</p>	<p>pT-Klassifikation: pT2: n=5; pT3: n=21; pT4: n=19.</p> <p>Genauigkeit der Klassifizierung mit L und ML: 55% (n=25 von 45). 20x Unterschätzung um 1 Stufe. Klinische Evaluation versagte bei Identifizierung einer Tumorinvasion in laryngealen Knorpel und extralaryngeales Weichgewebe.</p> <p>Genauigkeit der Klassifizierung mit CT (allein): 80% (n=36 von 45). Sowohl Unterschätzung (n=6, 1x um 2 Stufen), als auch Überschätzung (n=3).</p> <p>Genauigkeit der Klassifizierung mit MRI (allein): 87,7%. (n=39 von 45). Sowohl Unterschätzung (n=1), als auch Überschätzung (n=5, 1x um 2 Stufen).</p> <p>Weitere Angaben für verschiedene Infiltrationen und Ausweitungen in Publik. MRI hatte eine signifikant bessere Sensitivität aber niedrigere Spezifität als CT bzw. bezüglich der Identifizierung einer neoplastischen Knorpelinfiltration.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): MRI tendierte zu Überschätzung der Knorpelinfiltration, damit möglicherweise Überbehandlung, während CT diese unterschätzt mit möglichen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Dreifachauswertung - Definiertes Patientengut - Umfangreiche Auswertung Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Relativ kleine Fallzahl über langen Zeitraum. - Teilweise nicht nachvollziehbare Aussagen zu Sensitivität und Spezifität. - Unklar, welche Werte für bildgebende Verfahren alleine und in Kombination mit Endoskopie stehen. - (Es bleibt unklar, ob nur das Staging-Protokoll prospektiv war oder auch gesamte Studie. Ergebnisse waren 1 	<p>(vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe)</p> <p>Level of Evidence: 2b</p> <p>Studienqualität: (hoch-)moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		- Histologie		inadäquaten therapeutischen Entscheidungen.	Jahr zuvor mit 5 Patienten weniger veröffentlicht.)	
<p>Thabet, H. M., et al. (1996). Comparison of clinical evaluation and computed tomographic diagnostic accuracy for tumors of the larynx and hypopharynx. <u>Laryngoscope</u> 106(5 Pt 1): 589–594. (Thabet et al., 1996)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=95 - Rekrutierungszeitraum: keine Angaben - Keine Angaben zu Basischarakteristika - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx oder Hypopharynx-CA - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: St. Louis, Missouri, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - präoperativ: klinische Evaluation mit direkter Laryngoskopie und Biopsie (CE) - grobe und histopathologische Untersuchung der Proben - kontrastverstärktes CT vor Biopsie oder 7 Tage danach mit Siemens Somatome DR H. CT staging vor und mit Kenntnis des klinischen Staging 	Vergleich der Klassifikationsergebnisse von CE mit CT und beide mit pT	<p>Genauigkeit der Klassifikation mit CT im Vergleich zu pT: Insgesamt: 68%, Transglottis: 88%, Supraglottis: 68%, Glottis: 46% (12% Über- und 20% Unterschätzung), Oropharynx-Larynx: 67%, Hypopharynx: 65%.</p> <p>Genauigkeit der Klassifikation mit CE/CT im Vergleich zu pT: Insgesamt: 84%, Transglottis: 88%, Supraglottis: 80%, Glottis: 92%, Oropharynx-Larynx: 83%, Hypopharynx: 82%.</p> <p>Genauigkeit der Klassifikation mit CE alleine im Vergleich zu pT: 52% (Tab.VIII)</p> <p>CE/CT über alle Gruppen hinweg (84%) besser als CE oder CT alleine. Unterschied zwischen CT und CE/CT nicht signifikant.</p> <p>Innerhalb CE-Werten höhere Genauigkeit bei niedrigeren Tumorkategorien, innerhalb CT bei höheren Kategorien.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keinerlei Basischarakteristika - Keine Schilderungen zur Rekrutierung (Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien) - Sehr viele Analysen und Endpunkte in kleineren Gruppe 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat-niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				Die Ergebnisse empfehlen, die kombinierte CE/CT-Evaluation für die Klassifikation von laryngealen und hypopharyngealen Tumoren einzusetzen.		
<p>McGuirt, W. F., et al. (1995). Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. <u>Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.</u> 104(4 Pt 1): 274-278. (McGuirt et al., 1995)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=38 - Rekrutierungszeitraum: nicht angegeben - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx-SCC vor Therapie (n=25, T1: n=4; T2: n=7; T3: n=10; T4: n=4) und nach Radiotherapie in kurativer Absicht (n=13) - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Winston-Salem, North Carolina, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - PET im Vergleich zu kontrastverstärktem CT und MRI und klinischer Evaluation; PET immer zum gleichen Zeitpunkt wie CT oder MRI - Gruppe 1: n=25, Prätherapeutische Bestimmung einer Primär- oder metastatischen Erkrankung - Gruppe 2: n=13, Unterscheidung nach Therapie (mindestens 3 Monate vorher) zwischen Strahlungsfolgen und CA-Rezidiven 	<p>Reliabilität von PET zur Identifizierung eines Primärtumors und zur Bestimmung des nodalen Status bzw. Differenzierung zw. Bestrahlungseffekten und Rezidiv bzw. Residualtumor</p>	<p>Die Ergebnisse von PET waren bei der Identifizierung des Primärtumors bei 22 von 25 Patienten mit PET korrekt erkannt (88%) und bei 21 von 24 Patienten mit CT bzw. MRI (88%). Die 3 mit PET nicht eindeutig identifizierten waren supraglottisch. Metastatische Läsionen (in 27 Fällen) wurden mit PET zu 81,5% und mit CT oder MRI ebenfalls zu 81,5% erkannt, klinisch zu 78%. Unterscheidung von Radionekrosen vs. CA mit PET bei 85% möglich (11 von 13 Fälle). Mit CT oder MRI nur in 42%. Schlussfolgerung (Autoren): PET war am nützlichsten bei der Differenzierung zwischen Rezidiven und Strahlungsfolgen der Gewebe. Für das primäre Staging und Therapieplanung ist PET weniger wertvoll wegen mangelhafter Darstellung anatomischer Details. Es könnte die diagnostische Genauigkeit von CT und MRI erhöhen, wo</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektives Protokoll - Detaillierte Ergebnisse - Verschiedene Strukturen untersucht (Primärtumor, Metastasen, Nekrosen, Rezidive) - Angemessene Auswertung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahlen pro Gruppe - Kein Rekrutierungszeitraum und Basischarakteristika angegeben <p>Als Preliminary Study anzusehen</p>	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat-niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				es anatomische Verfälschungen gibt oder CT und MRI widersprüchlich sind.		
Kiefer, J., et al. (1994). Immunoscintigraphy of carcinomas in the area of the head-neck with technetium-99m marked monoclonal antibody 174H.64. A new diagnostic procedure. HNO 42(9): 546-552. (Kiefer et al., 1994)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=21 - Rekrutierungszeitraum: 1990-1992 - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit histologisch gesicherten HNSCC, pT1-pT4); n=18 Primärtumoren, n=3 Lymphknotenrezidive. Lokalisation Larynx n=5. - Ausschlusskriterien: u.a. Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen und schlechter Allgemeinzustand - Setting: Universitätsklinik - Region: Frankfurt, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunoszintigraphie (I) - Immunoemmission-CT (ECT) mit monoklonalen Antikörpern 174H.64, ^{99m}Tc-markiert - OP und Histopathologie 	Vergleich der Immunoszintigraphie mit CT und Ultraschall und mit histopathologischen Ergebnissen	<p>Alle primären Lokalisationen (n=18) und alle Lymphknotenrezidive (n=3) konnten immunoszintigrafisch dargestellt werden (Genauigkeit 100%); Lymphknotenmetastasen wurden in 15 von 18 Fällen erkannt, wodurch in 1 Fall das klinische Staging heraufgesetzt wurde.</p> <p>Verdacht auf distante Metastasen: n=5, davon 2 mit Immunosz. erkannt.</p> <p>Weitere Testgütekriterien nur bezüglich Lymphknotenstatus in Publikation Schlussfolgerung (Autoren): Immunoszintigraphie in Verbindung mit Immuno-ECT kann die präoperative Klassifizierung von Kopf-Hals-Tumoren verbessern, speziell bezüglich Lymphknoten, Tumorrezidiven und in einigen Fällen von distanten Metastasen.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr kleine Stichprobe - Keine Basischarakteristika angegeben 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>
Scholtz, E., et al. (1994). Clinical value of	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=102 - Rekrutierungszeitraum: nicht angegeben 	<ul style="list-style-type: none"> - Gd-DTPA-verstärkte MRI (Magnetom 63 SP, Siemens) - Ergebnisse im Vergleich zu Palpation, 	Beurteilung von MRI als (ergänzendes) diagnostisches	MRI konnte pT2 bis pT4-Tumoren gut umschreiben. Die Visualisierung von kleinen Tumoren des Gaumens, der Tonsillen, des pyriformen Sinus und Stimmbändern war dagegen schwierig.	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität 	<p>Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
high-resolution magnetic resonance tomography in the staging of tumors of the oral cavity, the pharynx and the larynx. <u>Rofo</u> 160 (2): 118-124. (Scholtz et al., 1994)	<ul style="list-style-type: none"> - 100 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert 53,4 Jahre - Einschlusskriterien: Patienten histologisch gesicherten SCC oder Adenokarzinomen von Zunge (n=23), Oropharynx (n=28), Hypopharynx (n=32), and Larynx (n=19); T1-T4 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Hospital - Region: Stuttgart, Deutschland 	Endoskopie, Ultraschall, CT und Histopathologie.	Verfahren bei Kopf-Hals-Tumoren	Zu Larynx: Bei 7 von 19 Patienten Bildqualität optimal, bei 8 eingeschränkt, bei 4 unzureichend. 12 von 19 Fälle im Vergleich zu Endoskopie mit MRI gleich befundet, in 4 mit MRI größer, in einem kleiner. MRI für Bewegungsartefakte anfälliger als CT. Schlussfolgerung (Autoren): Als Ergänzung zur Endoskopie ist MRI ein wertvolles Verfahren bei der Untersuchung von Tumoren von Zunge, Oropharynx, Hypopharynx, and Larynx.	<ul style="list-style-type: none"> - Relativ hohe Fallzahl, wenn auch zu Larynx-Ca nur wenige Fälle - Detaillierte Dokumentation - Kritische Betrachtung der Limitationen durch Anzahl der Subgruppen - Vorsichtige Interpretation Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Unterschiedliche Tumoren, gemischtes Patientengut 	(vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe) Level of Evidence: 2b Studienqualität: moderat
Cusumano, R. J., et al. (1989). Needle aspiration biopsy of the pre-epiglottic space. <u>Head Neck</u> 11 (1): 41-45.	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=16 - Rekrutierungszeitraum: 7/1985-01/1987 - 15 Männer, 1 Frau; Alter: Mittelwert/ Reichweite 60 Jahre (48-68) - Einschlusskriterien: nicht vorbehandelte Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> - CT-Scans mit Auswertung der Invasion des prä-epiglottischen Raums (PES) - Feinnadelaspirationsbiopsie des PES während direkter Laryngoskopie - Supraglottische oder totale Laryngektomie 	Bedeutung der Feinnadelaspirationsbiopsie des PES für die Klassifikation von Epiglottis-CA im Vergleich zu CT und Histopathologie	Klinische Klassifikation: T2: n=4; T3: n=10; T4: n=2. Ergebnis der Feinnadelbiopsie korrelierte mit histologischem Ergebnis in 11 von 12 Fällen (91% Genauigkeit), keine falsch-positiven und ein falsch-negatives Ergebnis. Keine Komplikationen der Biopsie.	Stärken: <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Sehr kleine Fallzahl (preliminary study) - Wegen atypischer Fälle eher eine Sammlung von Fallreports 	Studientyp: Prospektive nicht-randomisierte Studie (vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Cusumano et al., 1989)	<p>mit SCC der Epiglottis, alle entweder begrenzt auf oder ausgehend von Epiglottis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: im Nachhinein wegen fehlender OP n=4 ausgeschlossen - Setting: Universitätsklinik - Region: New York, NY, USA 	<p>bei n=12 mit Histopathologie des PES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiotherapie bei n=4: diese <p>Ausschluss von finaler Auswertung, da keine histopathologischen Ergebnisse</p>		<p>Der CT-Scan korrelierte mit Histologie in 9 von 12 Fällen (75%), ein falsch-positives und zwei falsch-negative Ergebnisse.</p> <p>Wegen der kleinen Anzahl negativer Ergebnisse mit Biopsie keine Spezifität bestimmbar.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Feinnadelbiopsie zusammen mit CT-Scan ist klinisch von Nutzen für die Klassifizierung des PES, was direkt (mit der Laryngoskopie) nicht bestimmt werden kann.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - CT mit verschiedenen Geräten 	<p>Kontrollgruppe)</p> <ul style="list-style-type: none"> - preliminary study <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
----------	------------------------	--	----------------------------------	-----------------	--	---

2.2.2. Retrospektive Fallserien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 2

<p>Ryu, I. S., et al. (2015). Clinical implication of computed tomography findings in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> Oct;272(10): 2939-45. (Ryu et al., 2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n =94 - Rekrutierungszeitraum: 01/2001-12/2010 - 87 Männer, 7 Frauen; Alter: Median/Reichweite 65 Jahre (34-81) - Einschlusskriterien: pathologisch bestätigte SCC von Larynx und Hypopharynx, lokal fortgeschrittenes Stadium, klinisch (c) T3 (n=55)/T4 (n=39) mit kurativer Resektion des Primärtumors (n=94). - Ausschlusskriterien: Patienten mit ungenügenden CT-Aufnahmen (n=60): z.B. Schichtdicke größer als 3mm, ohne Knochenfenster, Bewegungsartefakte. - Setting: Universitätsklinik - Region: Gangneung und Seoul, Korea 	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisches Staging mittels Laryngoskopie und kontrastverstärkten präoperativen CT-Aufnahmen (LightSpeed QX/i scanner oder Somatom Sensation 16). - CT durch (board-certified) Radiologen reinterpretiert ohne Kenntnis klinischer Details und des pathologischen Befundes. - Pathologischer Befund als Gold-Standard, ebenfalls neu untersucht durch (board-certified) Pathologen ohne Kenntnis anderer Befunde. 	<p>Genauigkeit und prognostischer Wert von präoperativem CT zum Staging von Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynx-SCC.</p>	<p>Mit CT-Aufnahmen wurden 23 von 32 Fällen (72%) mit pathologisch dokumentierter Schildknorpel-Infiltration (TCP) und 24 von 33 Fällen (73%) mit pathologisch dokumentierter extralaryngealer Ausbreitung (ELS) identifiziert.</p> <p>PPV: für TCP 70% (95%CI: 51-84%); für ELS 80% (61-92%).</p> <p>NPV: für TCP 85% (73-93%); für ELS 86% (74-93%).</p> <p>Genauigkeit/Validität: Auffinden von TCP 81% (72-88%); von ELS 84% (74-90%).</p> <p>Weitere Werte für verschiedene Knorpeldestruktionen und Ausweitungen in Publikation angegeben.</p> <p>Genauigkeit CT-Staging vs. Pathologie: Genauigkeit insgesamt 78% (68-85%), 6 von 46 T3-Fälle und alle 8 T2-Fälle höher eingestuft, 7 von 40 T4-Fälle niedriger.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Neuauswertung der Befunde - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Umfangreiche Auswertung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung über langen Zeitraum. - Hohe Anzahl nicht einschließbarer Fälle - Aufnahmen mit 2 verschiedenen CT-Scanner 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>
---	---	---	--	---	---	---

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				TCP mit oder ohne ELS auf den CT-Aufnahmen war signifikant assoziiert mit einem ungünstigeren krankheitsfreien Überleben (DFS) (p=0,020). Schlussfolgerung (Autoren): CT imaging ist suboptimal in der Diagnose von TCP oder ELS bei fortgeschrittenem Larynx-CA, aber könnte nützlich sein zur Überlebensprognose bei TCP.		
Hartl, D. M., et al. (2013). CT-scan prediction of thyroid cartilage invasion for early laryngeal squamous cell carcinoma. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 270 (1): 287–291. (Hartl et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=236 - Rekrutierungszeitraum: 1992–2008 - 211 Männer, 25 Frauen; Alter: Median/Reichweite 59 Jahre (36–81) - Einschlusskriterien: Larynx SCC, mit offener partieller Laryngektomie und mindestens teilweiser Resektion des Schilddrüsens - Ausschlusskriterien: vorangegangene Laser-OP, Radiotherapie, Chemotherapie und SCC als Zweitumor 	<ul style="list-style-type: none"> - Vor 2005 kontrastverstärktes spiral-CT mit Elnreihentechnik, ab 2005 mit 64-Reihen-Technologie. - Initiale CT-Auswertung in dieser Studie verwendet. - Vertikale partielle Laryngektomie (n=47, 20%), supracricoidale (n=157, 67%) oder supraglottische partielle Laryngektomie (n=32, 13%) - Pathologische Analyse der Resektate 	Vergleich CT-Ergebnis mit Tumorstadium, anterior commissura (AC)-Beteiligung Stimmband (VF)-Mobilität und Pathologiebefund zu TCP	<p>Klinische Klassifikation: cT1: n=61 (26%); cT2: n=131 (55%); T3: n=44 (19%).</p> <p>Positiver pathologischer TCP-Befund: bei n=19 Fällen (8%).</p> <p>mit CT korrekt positiv festgestellt: n=2, korrekt negativ: n=204.</p> <p>Befund TCP durch CT: Sensitivität 10,5%, Spezifität 94%, PPV: 13%, NPV: 92%. Genauigkeit von CT insgesamt für positive und negative TCP-Befunde: 87%.</p> <p>Bei falsch-positiven Befunde mit CT (n=13) waren Tumoren mit anterior commissura (AC) Invasion signifikant überrepräsentiert, bei falsch-negativen</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr große Stichprobe, aber über sehr langen Zeitraum - Definiertes Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Langer Rekrutierungszeitraum - Wechselnde CT-Technik, keine getrennte Auswertung - Keine Angaben zu pT-Verteilung 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> - Setting: Universitätsklinik und ein Krebszentrum - Region: Villejuif und Paris, Frankreich 			<p>(n=17) solche mit herabgesetzter VF-Mobilität überrepräsentiert. Schlussfolgerung (Autoren): Ein präoperatives CT ist nicht effektiv für die Voraussage einer TCP bei frühen und mittleren Läsionen. AC-Invasion wurde überschätzt und Invasionen mit VF-Mobilität unterschätzt.</p>		
<p>Lim, J. Y., et al. (2011). Potential pitfalls and therapeutic implications of pretherapeutic radiologic staging in glottic cancers. <i>Acta Otolaryngol.</i> 131(8): 869–875. (Lim et al., 2011) Handsuche aus SF3</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=56; eingeschlossen n=30 - Rekrutierungszeitraum: 2001–2006 - 30 Männer; Alter: Median/Reichweite 60 Jahre (43–76) - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte mit Glottis-CA und totaler oder konservierender Laryngektomie im Zeitraum und CT und MRI in guter Qualität (n=30) - Ausschlusskriterien: Patienten mit präoperativer Chemo- oder Radiotherapie und Fälle, bei denen essentielle Larynx-Subsites 	<ul style="list-style-type: none"> - Bildgebende Verfahren entweder 7 Tage vor oder nach der Biopsie - CT bei allen Patienten, MRI bei 28 Patienten, verblindet evaluiert von erfahrenem H&N-Radiologen - Totale Laryngektomie bei n=9, konservierende bei n=21 Patienten, davon supracricoid partiale Laryngektomie bei n=11 und vertikal partiale bei n=10 - Pathologische Gewebeschnittuntersu- 	<p>Genauigkeit von präoperativem radiologischen Staging von Glottis-Tumoren insgesamt und für spezifische Subsites</p>	<p>Klinische Klassifikation mit CT/MRI: cT1: n=13; cT2: n=6; T3: n=7; T4: n=4. Pathologische Klassifikation: pT1: n=15; pT2: n=9; pT3: n=2; pT4: n=4. Genauigkeit der T-Klassifikation mit CT/MRI im Vergleich zu Histologie: 84,9%, falsch-positiv 12,1% , falsch-negativ 3%. Testgütekriterien der radiologischen Klassifikation bezüglich der 300 Subsite-Untersuchungen: Sensitivität 88%, Spezifität 84%, PPV 65% und NPV 95%. Eine niedrigere Spezifität festgestellt für anteriore Kommissur mit 42%, Paraglottis-Raum mit 65% und präepiglottischen Raum mit 79%. Nachweis von</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes einheitliches Patientengut - Mittlere Fallzahl <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ langer Zeitraum 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: hoch-moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> bei Ganzorgansektionen fehlten (n=26) - Setting: Universitätsklinik - Region: Incheon, Korea 	<ul style="list-style-type: none"> chung von je 11 Subsites von allen 30 Patienten, insgesamt 330 		<p>Knorpelinvasion mit Genauigkeit von 84,8%, Spezifität 89% und NPV von 98%. Schlussfolgerung (Autoren): Auch wenn die prätherapeutische radiologische Untersuchung von Nutzen für den Nachweis von Tumorinvasionen in spezifische Larynx-Subsites ist, kann die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und peritumoröser Entzündung schwierig sein.</p>		
<p>Beitler, J. J., et al. (2010). Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. <u>J.Clin.Oncol.</u> 28(14): 2318-2322. (Beitler et al., 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=107 - Rekrutierungszeitraum: 01/1999-08/2009 - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Datenbank-Extraktion von konsekutiven Laryngektomie-Pathologie-Reports mit radiologischen CT-Reports bei Patienten mit SCC von Larynx oder pyriformem Sinus - Ausschlusskriterien: bei CT Schichtdicke >3mm, bei ungenügendem Kon- 	<ul style="list-style-type: none"> - Originale Interpretation von CT-Aufnahmen, beurteilt von Neuroradiologen - Korrelation der pathologischen Befunde mit radiographischen Befunden einschl. Sklerose, Penetration (oder nur Invasion), und extralangealer Ausbreitung und subglottischer Ausweitung - Laryngektomie-Gewebeproben wurden 	<p>Genauigkeit von präoperativem CT zur Bestimmung von T4 und der Notwendigkeit für initiale Larynektomie bei fortgeschrittenem Larynx-CA</p>	<p>Genauigkeit von CT im Vergleich zu pathologischer Befundung: Identifizierung von 17 von 29 Fällen (59%) pathologisch dokumentierter Schildknorpelpenetration und 22 von 45 (49%) mit extralaryngealer Ausbreitung. CT-Befunde vs. Pathologie: Schildknorpelpenetration: n=23 (inkl. n=17 Invasion) vs. n=29 (inkl. n=12 Invasion); extralaryngeale Ausbreitung: n=27 vs. n=45. In 18 von 45 Fällen (40%) extralaryngeale Ausbreitung ohne Schildknorpelpenetration. Testgütekriterien CT: Schildknorpelpenetration: PPV: 74%, Sensitivität</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl von fortgeschrittenen Tumoren - Hohe Differenzierung verschiedener Infiltrationen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Basischarakteristika - Rekrutierung über langen Zeitraum - Befunde aus Datenbank, keine neue, verblindete Auswertung 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	<p>trast, wenn keine Knochenfenster mit vorhanden waren (Aufnahmen von außerhalb), oder anderen Qualitätsmängeln. Patienten mit vorangegangener Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Setting: Universitätsklinik - Region: Atlanta, Georgia, USA 	<p>spezifisch nach Invasion in preepiglottischen und paraglottischen Raum beurteilt</p>		<p>extralaryngeale Ausbreitung: PPV: 81%, Sensitivität: 49%; Spezifität: 92%.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): CT hat klare Limitationen bei der Entscheidung, ob eine Schildknorpelbeteiligung oder extralaryngeale Ausbreitung bei fortgeschrittenem Larynx-CA vorliegt. Letztere ohne Schildknorpelpenetration war häufiger als erwartet anzutreffen.</p>		
<p>Zbären, P. et al. (2007). Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: Clinical findings and imaging studies compared with histopathology. <u>Otolaryngology-Head and Neck Surgery</u> 137: 487-491</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=42 - Rekrutierungszeitraum: keine Angabe - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit residualem CA oder Rezidiv eines Larynx-CA nach Radiotherapie bzw. Radiochemo bei n=10 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Bern, Schweiz 	<p>Prätherapeutisches Staging-Protokoll mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indirekte und transnasale Fiberoptik- Laryngoskopie - Mikrolaryngoskopie <p>bildgebenden Verfahren: 1.5 T MR bei n=17 und CT bei n=25</p> <p>Chirurgische Salvage-Therapie in kurativem Ziel</p> <p>Zwischen Ende Ersttherapie und Residual- bzw. Rezidivdiagnose</p>	<p>Genauigkeit von präoperativer Endoskopie und Bildgebung bei laryngealen Tumorzidiven</p>	<p>Klinisch-radiologische Klassifikation: crT1: n=3; crT2: n=6; crT3: n=25; crT4: n=7; kein Tumor gefunden bei n=1.</p> <p>Genauigkeit der kombinierten klinisch-radiologischen Klassifikation: 50%</p> <p>Pathologische Höherstufung von insgesamt n=18 Fällen: 1 Fall crT1b und 2 Fällen crT2 zu T3; 1 crT2 und 14 crT3 zu pT4. Herabstufung von 2 crT3-Fällen. Ein histopathologisch nachgewiesener Fall blieb klinisch-radiologisch unentdeckt.</p> <p>Testgütekriterien von verschiedenen Regionen in Publikation (nicht zusammengefasst)</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hohe Fallzahl an Patienten mit Rezidiven <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Angabe zu Rekrutierungszeitraum - keine Basischarakteristika - zwei unterschiedliche Bildgebungsverfahren ohne getrennte Analyse 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig-moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Zbaren et al., 2007) (Handsuche aus SF10)		lagen 22 Monate (Reichweite 1–92)		Um lokales Therapieversagen bei stimmerhaltender Salvage-Chirurgie zu vermeiden, sollte Bedacht werden, dass das wahre Tumorausmaß in vielen Fällen durch Endoskopie und bildgebende Verfahren unterschätzt wird. Die inadäquat beurteilte Tumorausbreitung und inadäquat klassifizierten Tumorrezidive waren in den meisten Fällen Unterschätzungen.		
Farrag, T. Y., et al. (2006). Neck management in patients undergoing post-radiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/laryngeal cancer. <i>Laryngoscope</i> 116 (10): 1864–1866. (Farrag et al., 2006)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=51 - Rekrutierungszeitraum: 1988 – 2005 - 43 Männer, 8 Frauen; Alter: Reichweite 36–91 Jahre - Einschlusskriterien: Patienten nach Salvage-OP (SLS) (totale oder supracricoide Laryngektomie mit oder ohne Neck-Dissection) wegen Rezidiv bzw. persistierendem Larynx SCC nach primärer Radiotherapie - Ausschlusskriterien: begleitende oder neoadjuvante Chemotherapie - Setting: Universitätsklinik 	<ul style="list-style-type: none"> - Gruppe 1: SLS mit einseitiger (n=20) oder zweiseitiger (n=14) Neck-Dissection (ND) - Gruppe 2: SLS ohne ND bei n=17 - Reports der TNM-Klassifizierung von Primärtumor und Neck prä-RT und prä-SLS ausgewertet 	Daten als Entscheidungsgrundlage für das Vorgehen bezüglich ND bei Salvage-OP nach primärer RT	<p>Gruppe 1 mit ND: prä-RT Staging: 94% T1/T2, T1 (n=14) und T2 (n=18); prä-SLS Staging: 15% T1/T2 und 85% T3/T4 (n=29). Post-SLS nach histopathologischer Untersuchung der Lymphknoten: 88% (n=30) ohne Lymphknotenmetastasen. Prä-SLS (basierend auf CT Scan) war signifikant assoziiert mit neg. bzw. pos. post-SLS-Status (p=0,006). Von 29 Patienten mit cN0 waren 28 (97%) pathol. negativ-pN0. NPV=97%. Keiner der Patienten hatte im Follow-up (Median 3 Jahre) irgendein Tumorrezidiv im Neck.</p> <p>Gruppe 2 ohne ND: prä-RT und prä-SLS Staging: alle N0,</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrem lange Rekrutierungszeit und viele am Staging Beteiligte - Relativ kleine Subgruppen - (kaum nützlich für SF2, da kein Vergleich cT und pT direkt vor und nach der Initial-Behandlung, da hier RT) 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	- Region: Baltimore, Maryland, USA			keiner entwickelte Lymphknotenmetastasen im post SLS follow-up Zeitraum (Median 2,5 Jahre). Schlussfolgerung (Autoren): Das Vorgehen bei Patienten mit Salvage-OP wegen Larynx-CA-Rezidiv/Persistenz nach primärer RT sollte auf Ergebnis des prä-SLS Staging basieren. Patienten N0 werden wahrscheinlich keine Lymphknotenmetastasen entwickeln und dürften damit keine ND benötigen.		
Peretti, G., et al. (2005). Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. <u>Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.</u> 114 (8): 579-586.	- Patientenanzahl: n=55 - Rekrutierungszeitraum: 10/1988-12/2001 - 53 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 65 Jahre (52-81) - Einschlusskriterien: cT2 Glottistumoren ohne vorherige Behandlung mit kurativer Absicht - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Brescia, Italien	- Präoperative Video- Stroboskopische Aufnahme mit flexiblen Endoskop oder 70° Teleskop und Einteilung, ob normale oder gestörte Stimmbandmobilität - Beurteilung durch mindestens 3 erfahrene Otolaryngologen - Behandlung mit CO2-Laser	Aufteilung der cT2-Glottistumoren in Subkategorien zur Identifizierung von Risikofaktoren für Überleben, lokale Kontrolle und Larynxerhalt	Aufteilung der Fälle in 5 Subkategorien: I: pT2 mit lateraler supraglottischer Ausweitung (n=19) II: pT2 mit lateraler subglottischer Ausweitung (n=6) III: pT2 mit supra-und/oder subcomisuraler Ausweitung (n=10) IV: pT2 mit tiefer Stimmuskelinfiltration (n=14) V: pT3 wegen superior und/oder inferiorer paraglottischer Rauminvasion; vor	Stärken: - Eng umschriebenes Patientengut Schwächen: - Nur eine Kategorie untersucht, hier aber relative große Stichprobe - Nicht bei allen CT und histopathologische Daten vorhanden (Anteil unklar)	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig-moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Peretti et al., 2005)		<ul style="list-style-type: none"> - Alle mit mindestens 2 Jahre Follow-up - Review von klinischen, radiologischen (CT), chirurgischen und histopathologischen Daten soweit vorhanden 		<p>OP mit CT nicht festgestellt (n=6)</p> <p>Genauigkeit der Klassifikation: Mit den erhobenen Daten inklusive CT 89% korrekt eingestuft, 11% unterschätzt.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Bei cT2/pT3-Patienten sollte nach erster endoskopischer Resektion mit korrekter pT-Klassifikation immer eine zusätzliche Behandlung erwogen werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Langer Rekrutierungszeitraum Gegenüberstellung cT und pT war nicht Hauptfragestellung. 	
<p>Yilmaz, T., et al. (2003). The relationship between tumor thickness and clinical and histopathologic parameters in cancer of the larynx. <u>Otolaryngol. Head Neck Surg.</u> 129(3): 192-198.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=111 - Rekrutierungszeitraum: 1964 - 1997 - 109 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 51 Jahre (32-73) - Einschlusskriterien: chirurgisch therapierte Patienten mit Larynx-Ca, Zufallsstichprobe einer Liste mit Nr., stratifiziert nach cT1, cT2, cT3. Bei Patienten ohne Rezidiv Bedingung 3 Jahre Follow-up verfügbar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Totale oder partielle Laryngektomie mit Neck-Dissektion - Postoperative Radiotherapie bei n=22 (keine Chemotherapie) - Verblindete Untersuchung der Gewebeproben auf Tumordicke, pathologische zervikale Lymphknotenmetastasen, Knorpelinfiltration, mikroskopisches Bild, Art der Invasion in 	<p>Tumordicke in Korrelation zu verschiedenen klinischen und histopathologischen Parametern bei Larynx-Ca</p>	<p>Verteilung cT: T1: n=20; T2: n=68; T3: n=23.</p> <p>Verteilung cN: N0: n=65; N1: n=31; N2: n=12; N3: n=3. pN0: n=76; pN+: n=35.</p> <p>Unter etlichen anderen Parametern korrelierte die Tumordicke mit T-Kategorie (r=0,325, p= 0,001) und N-Kategorie (r=0,206, p= 0,03) und klinischem Stadium (r=0,349, p=0,000).</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Tumordicke korreliert gut mit den meisten verlässlichen klinischen und histopathologischen Parametern und lässt sich objektiv und leicht bestimmen. Sie kann damit als verlässlicher</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definiertes Patientengut - Neu-Auswertung der Gewebeproben <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung erfolgte über sehr langen Zeitraum. - Multiples Testen ohne primären Endpunkt <p>Keine Beantwortung der Schlüsselfrage</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Yilmaz et al., 2003)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: cT4-Tumoren, primäre Radiotherapie oder Radiochemo vor OP, vorhergehende Behandlung anderenorts, positiven Op-Ränder, mit Zweittumoren während des Follow-up. - Setting: Universitätsklinik - Region: Hacettepe, Türkei 	umgebendes Gewebe, Lymphozyten-Infiltration, perineurale und vaskuläre Invasion und jeweils kategorisiert.		histopathologischer Faktor gemessen und ausgewertet werden.		
Ferri, T., et al. (1999). The value of CT scans in improving laryngoscopy in patients with laryngeal cancer. <i>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</i> 256(8): 395-399. (Ferri et al., 1999)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=187 - Rekrutierungszeitraum: 01/1989-05/1998 - 178 Männer, 9 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 64 Jahre (43-88) - Einschlusskriterien: chirurgisch behandelte Larynx-Ca, supraglottisch n=98, glottisch n=82, subglottisch n=7 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Parma, Italien 	Präoperatives Vorgehen: <ul style="list-style-type: none"> - indirekte und direkte Laryngoskopie (L), - Biopsie unter Mikrolaryngoskopie vor radiologischer Evaluation, - Ultraschall Neck, - CT mit Kontrastverstärkung (CT). CT von 1994 bis 1997 mit CGR 12000 und Siemens Somaton Plus, ab 1997 mit CGR 12000 und Siemens Somaton Plus 	Genauigkeit der Klassifikation von L mit und ohne kontrastverstärktes CT im Vergleich zu Histopathologie	Genauigkeit der Klassifikation über alle drei Larynx-Tumorlokalisationen: mit Laryngoskopie (L) 51,3%, mit CT 70,1%, mit beiden (L/CT) signifikant besser: 80,2%. Genauigkeit bei supraglottischen CA: L: 35,7%; CT: 72,5%; L/CT: 74,5%. (CT und L/CT signif. besser als L.) Genauigkeit bei glottischen CA: L: 71,9%; CT: 65,8%; L/CT: 86,6%. (L/CT signif. Besser als L und CT.) Genauigkeit bei subglottischen CA: L: 28,6%; CT: 85,8%; L/CT: 85,8. (CT und L/CT signif. Besser als L.)	Stärken: <ul style="list-style-type: none"> - Relativ gleich bleibendes Vorgehen über langen Zeitraum - Definiertes Patientengut - Sorgfältige Dokumentation und Darstellung Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Langer Zeitraum mit wahrscheinlich wechselndem Personal 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		und Siemens Somaton Plus 4.		Laryngoskopie alleine tendierte zur Unterschätzung von pT3 und pT4, während CT alleine pT1 and pT2 unterschätzte. Schlussfolgerung (Autoren): Ergebnisse legen nahe, zur besseren Behandlungsplanung diagnostisch sowohl Laryngoskopie als auch CT anzuwenden.	- Sensitivität und Spezifität nicht berechnet	
Bloom, C., et al. (1998). Laryngeal cancer: is computed tomography a valuable imaging technique? A retrospective analysis. <u>Can.Assoc.Radiol.J.</u> 49 (6): 370-377. (Bloom et al., 1998)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=77 - Rekrutierungszeitraum: 1988-1995 - Keine Angaben zu Basischarakteristika - Einschlusskriterien: primäres Larynx SCC - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Montreal, Quebec, Kanada 	<ul style="list-style-type: none"> - Nichtelikaes CT (mit ELSCINT 2400) - Gruppe 1: n=23 chirurgische Therapie (partiale oder totale Laryngektomie); Vergleich CT mit pathologischer Analyse der Gewebe-Proben nach Checkliste zu 14 chirurg. Interessierenden Regionen. - Gruppe 2: n=54 Radiotherapie; Vergleich des klinischen Endpunktes nach mindestens 2 Jahren Follow-up. 	Sensitivität und Spezifität von CT in der Evaluation von Larynx-CA; PPV und NPV bezüglich der Prognose; Vergleich der Klassifikation durch CT mit endoskopischem Ergebnis	Gruppe 1: Moderat gute Sensitivität von 74% und Spezifität von 93% für den Nachweis von Larynx-CA durch CT. Auch für weitere spezielle Regionen ausgewertet. Gruppe 1: PPV insgesamt 51% und NPV 62% für ein Rezidiv nach Radiotherapie. Im Vergleich zum klinischen, endoskopischen Staging führte CT zu Höherstufung von 43% der Fälle aus Gruppe 1 (Herabstufung in 8,7%) und von 33% der Fälle aus Gruppe 2 (Herabstuf. in 5,6%). Schlussfolgerung (Autoren): Zwar war CT der Endoskopie bei der Bestimmung des Larynx-CA überlegen, doch legen die Ergebnisse, dass CT bei Krebs in fortgeschrittenem Stadium schwach ist und den klinischen	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Umfangreiche pathol. Auswertung - Verblindete Auswertung der CT-Aufnahmen durch einen von zwei Radiologen. <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ kleine Fallzahl in langem Zeitraum, insbes. OP-Gruppe - Änderungen der Strahlentherapie während des Zeitraums als Limitation erwähnt 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich CT-Ergebnis beider Gruppen mit klinischer Klassifikation 		<ul style="list-style-type: none"> Endpunkt nach Radiotherapie nur schlecht prognostizieren kann. 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben zu Basischarakteristika - Sehr viele Analysen und Endpunkte auch in der kleineren Gruppe 	
<p>Castelijns, J. A., et al. (1995). Predictive value of MR imaging-dependent and non-MR imaging-dependent parameters for recurrence of laryngeal cancer after radiation therapy. <i>Radio-logy</i> 196(3): 735-739. (Castelijns et al., 1995)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=80 - Rekrutierungszeitraum: 11/1985-09/1992 - 69 Männer, 11 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 64 Jahre (41-86) - Einschlusskriterien: zuvor unbehandelte Larynx-SCC; prätherapeutisches MRI mit adäquater Bildqualität; Radiotherapie mit kurativem Ziel - Ausschlusskriterien: falls geplanter Therapieverlauf nicht abgeschlossen wurde - Setting: Universitätsklinik - Region: Amsterdam, Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> - MRI - Tumolvolumen berechnet von T1-gewichteten MR-Aufnahmen - Knorpel galt pathologisch infiltriert bei mittlerer Signalintensität auf T1-gewichteten Spin-Echo (SE) und hohen Signalintensität auf T2-gewichteten SE MR-Aufnahmen - Follow-up Minimum 2 Jahre. (Meiste Glottis-CA-Rezidive in diesem Zeitraum und fast immer bei Supraglottis) 	<p>Bestimmung des prädiktiven Wertes verschiedener klinischer und radiologischer Parameter für eine mögliche Rezidivierung von Larynx-CA</p>	<p>Rezidive bei 30 von 80 Patienten, zu 93% innerhalb von 24 Monaten. Parameter wie Alter, Geschlecht, histopathologische Ergebnisse und Invasion der Stimmbandmuskeln oder des preepiglottischen Raumes korrelierten nicht signifikant mit Tumorezidivierung.</p> <p>Die logistische Regression zeigte drei relevante Faktoren: Stimmbandmobilität - klinisch beurteilt, Tumolvolumen und am stärksten Knorpelinfiltration, wie sie in den MR-Aufnahmen festgestellt wurde.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Bei unbehandelten Larynx-CA erlauben MRI Ergebnisse zu Tumolvolumen und Knorpelinfiltration eine bessere Patientenselektion sowohl für Strahlentherapie als auch OP. MRI ist unerlässlich für die T-Klassifikation von Larynx-CA.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ große Fallzahl - Definiertes Patientengut - Klare Studienfrage, gute Dokumentation und Analyse <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Hinblick auf Schlüsselfrage: kein Vergleich cT mit pT 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		- Rezidive histopathologisch nachgewiesen				
<p>Wenig, B. L., et al. (1995). MR imaging of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. <u>Otolaryngol.Clin.North Am.</u> 28(3): 609-619. (Wenig et al., 1995)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=25 - Rekrutierungszeitraum: nicht angegeben - 22 Männer, 3 Frauen; Alter: Reichweite 35-82 Jahre - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit histologisch bestätigtem Larynx oder Hypopharynx-SCC; n=9 Supraglottis, n=10 Glottis, n=6 Hypopharynx - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Chicago, Illinois, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - MRI mit 1.5 Tesla Signa unit (General Electric) - Aufnahmen wurden vor Behandlung verblindet von einem Radiologen bewertet 	<ul style="list-style-type: none"> Nutzen von MRI für - klinische Klassifikation, - Auswahl von Patienten für Larynx-erhaltende Therapie und Art der OP, - Erkennen von Knorpelinfiltrationen. 	<p>Klinische Klassifikation: TX: n=1; T1: n=5; T2: n=9; T3: n=9; T4: n=2. Pathologische Klassifikation (für n=24 vorhanden): T1: n=4; T2: n=7; T3: n=5; T4: n=8. Übereinstimmung cT mit pT in 48%, inkl. MR Befund Anstieg der Genauigkeit der klinischen Klassifikation auf 92% durch Entdeckung von vorher unerkannten Fällen von Knorpelinvasion (n=6) und zervikaler Adenopathie (n=5). Voraussage von Knorpelinfiltrationen bei 6 von 6 pathol. bestätigten Fällen (Sensitivität 100%). Ein falsch-positiver Fall, einer unter 19 ohne Knorpelinvasion (Spezifität 94%). Schlussfolgerung (Autoren): MRI scheint extrem sensitiv und genau in der Diagnose von Knorpelinvasion zu sein. Es sollte bei Patienten mit laryngopharyngealen Tumoren mit Bedacht in das Staging-Programm und die Behandlungsplanung aufgenommen werden.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viele Beispielbilder <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Eher erweiterter Fall-Report 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
Nakayama, M. and J. H. Brandenburg (1993). Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. <u>Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.</u> 119(9): 950–957. (Nakayama und Brandenburg, 1993)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=57 - Rekrutierungszeitraum: 1969–1990 - 48 Männer, 9 Frauen; Alter: Reichweite 38–90 Jahre - Einschlusskriterien: von ca. 150 untersuchten Gewebeproben aus SCC Laryngektomien n=57 selektierte Fälle mit Kriterien Weiträumigkeit und T3/T4 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Madison, Wisconsin, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Klinische Klassifikation - weiträumige totale Laryngektomie - histologische Untersuchung der Larynx-Entnahmen mit pTNM-Staging 	<p>Endpunkt:</p> <p>Anteil bei klinischer Klassifikation unterschätzter Tumoren und Analyse von Indikatoren für eine Schildknorpelbeteiligung (TCP)</p>	<p>Klinische Klassifikation: T3: n=41, T4: n=16.</p> <p>Bei 20 von 41 T3-Tumoren wurde Knorpelbeteiligung gefunden, daher pT4 klassifiziert. Damit klinische Unterschätzung bei 48,8% (umgekehrt Genauigkeit 51,2%). Keine zu hohen Einstufungen.</p> <p>Das Ausmaß von Knorpelinfiltrationen war bei den niedriger geschätzten Tumoren durch Mikroinvasion ohne Penetration charakterisiert, zu 90% betroffen die Incisura thyoidea superior und benachbarte Areale. Die klinische Unterschätzung von T4 Larynx-Ca war groß, wenn eine TCP nicht exakt diagnostiziert wurde.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die für eine TCP festgestellten Indikatoren sollten zu einer besseren Klassifikation von Larynx-CA beitragen</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gut definiertes Patientengut <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - extrem langer Rekrutierungszeitraum - Schwerpunkt der Studie Knorpelinfiltrationen und Fallbeschreibungen. Für Schlüsselfrage wenig spezifisch, da keine weiteren diagnostischen Maßnahmen ergriffen waren. 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>
Sulfaro, S., et al. (1989). T staging of the laryngohypopharyngeal carcinoma. A	<ul style="list-style-type: none"> - Gewebeproben: n=72 - Rekrutierungszeitraum: 03/1981–02/1988 - 60 Männer, 6 Frauen; Alter: Median/Reichweite 60 Jahre (41–80) 	<p>T-Klassifikation mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinischer Evaluation mit indirekter oder direkter Laryngoskopie (CE) 	<p>Genauigkeit der Klassifikationsergebnisse von CE und CT und</p>	<p>Genauigkeit der präoperativen T-Klassifikation verglichen zu p-Staging</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei laryngealen Tumoren: CE: 58,8%, CT: 70,6%, CE/CT: 88,2%. - bei hypopharyngealen Tumoren: CE: 52,9%, CT:82,4%, CE/CT: 88,2%. 	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausführliche und sorgfältige Dokumentation - relativ hohe Fallzahl 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte</p> <p>Level of Evidence: 4</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
7-year multidisciplinary experience. <u>Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.</u> 115(5): 613-620. (Sulfaro et al., 1989)	<ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: Gewebeproben von laryngealen (n=51) und hypopharyngealen (n=17) SCC-Tumoren; n=63 Primärtumore und n=3 Rezidive - Ausschlusskriterien: Primärtumor Oropharynx mit Larynxbeteiligung (n=4) und präoperative Radio- bzw. Chemotherapie (n=2) - Setting: Krebszentrum - Region: Aviano mit OP in Pordenone, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - Hochauflösendem CT ca. 7 Tage später (Somatom 2F oder DRH) - Totale (n=39) oder partielle (n=27) Laryngektomie - Postoperative p-Klassifikation: - Gewebeproben einheitlich untersucht 	CE/CT-Kombination mit p-Klassifikation	<p>Von den 21 laryngealen und 8 hypopharyngealen, klinisch inkorrekt eingestuft Tumoren waren 26 (19+7) unterschätzt und 3 höher geschätzt, alle T1 und T2 dabei korrekt eingestuft. Mit CT waren weniger Tumoren nicht korrekt eingestuft (15 laryngeale und 3 hypopharyngeale), 14 unterschätzt (13+1) und 4 höher geschätzt (2+2). Im Speziellen wurden auf die Mukosa beschränkte Tumoren und frühe Infiltrationen in laryngeale Räume mit CT nicht festgestellt.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): CT liefert (derzeit) die reliabelste Information zum Status der laryngealen Fett- und Knorpelgewebe sowie Weichgewebe des Halses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - definiertes Patientengut - Schwächen: - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Frühe Studie, CT-Technik nicht mehr vergleichbar, evtl. von historischem Interesse 	Studienqualität: moderat
Katsantonis, G. P., et al. (1986). The degree to which accuracy of preoperative staging of la-	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=42 - Rekrutierungszeitraum: 1978-1985 - Basischarakteristika: keine angegeben, aber Details zu Läsionen - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx-CA; Glottis (n=12, Supraglottis n=22, 	<ul style="list-style-type: none"> - präoperativ: klinische Evaluation/Staging mit indirekter-direkter Laryngoskopie (CE) - Hochauflösendes CT vor totaler oder partieller Laryngektomie (Siemens Somatron SF 	Vergleich des Staging mit CE vs. CT, und CE/CT mit Histologie	<p>Genauigkeit der klinischen Klassifikation im Vergleich zur pathologischen K. (Werte aus Text): Insgesamt: CE:76,2%, CT: 80,9%, CE/CT: 92,9% Glottis: CE: 91,7%, CT: 74%, CE/CT: 100% Supraglottis: CE: 74,3%, CT: 82,7%, CE/CT: 91,4%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Stärken: - Detaillierte Angaben zu individuellen T-Staging - Weitgehend deskriptiv - Trennung von Lokalisationen - Schwächen: 	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
<p>ryngeal carcinoma has been enhanced by computed tomography. <u>Otolaryngol. Head Neck Surg.</u> 95(1): 52–62. (Katsantonis et al., 1986)</p>	<p>Transglottis n=8 : Tumor nachgewiesen mit direkter oder indirekter Laryngoskopie, Diagnose bestätigt durch Biopsie, hochauflösendes CT vor Laryngoskopie, keine präoperative Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: keine angegeben bzw. s.o. - Einschlusskriterien - Setting: Universitätsklinik - Region: St. Louis, Missouri, USA 	<p>oder Picker Syner-view)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TNM Klassifikation, 1. Klinisch nach Befund Laryngoskopie (CE), 2. nach CT alleine (CT), 3. Kombination CE/CT - Pathologisches Staging 		<p>Transglottis: CE: 50,0%, CT: 87,5%, CE/CT: 87,5%, Staging-Genauigkeit nahm von Glottis zu Supraglottis zu Transglottis ab, CT-Genauigkeit allein dagegen zu. Bei Glottis-CA war CT signifikant schlechter als CE (p<0,05). Bei supraglottischen und transglottischen Läsionen war CT der CE überlegen (p<0,03). Schlussfolgerung (Autoren): Es wird empfohlen, die hochauflösende CT in das präoperative Staging Programm von Larynx-CA mit aufzunehmen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relativ kleine Fallzahl - Keine Angaben zu TNM-Klassifikation in heutiger Form - 2 verschiedene CT-Scanner eingesetzt - Werte im Text leicht verschieden von Abstrakt - Frühe Studie, CT-Technik nicht mehr vergleichbar, evtl. von historischem Interesse 	
<p>Archer, C. R., et al. (1981). Staging of carcinoma of the larynx: comparative accuracy of ct and laryngography. <u>Am.J.Roentgenol.</u> 136(3): 571–575.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=51; ausgewertet n=30 - Rekrutierungszeitraum: 11/1978–12/1979 - Keine Angaben zu Basischarakteristika - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx-CA, die wie angegeben behandelt wurden (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> - präoperativ: klinische Evaluation mit Laryngoskopie (CE) - keine präoperative Radiotherapie - totale oder partielle Laryngektomie - CT mit Siemens Somatome oder EMI 7070. - Histopathologische Untersuchung der Proben 	<p>Vergleich der Genauigkeit der Tumorkompartimentlokalisierung von CT und CE mit OP-Ergebnis und Histologie</p>	<p>Genauigkeit der Tumorlokalisierung (supraglottisch, glottisch oder subglottisch) mit CT: 87% (26 von 30 Fällen), drei Fälle falsch positiv, einer falsch negativ. CE lieferte korrekte Diagnose in 63% (19 von 30 Fällen), sechs Fälle falsch positiv, sechs falsch negativ. Schlussfolgerung (Autoren): CT wird als radiologische Maßnahme empfohlen, wenn zusätzliche diagnos-</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - 2 CT-Geräte - Keine Basischarakteristika - Vorauswertung der Publikation Katsantonis, 1986 - Keine Angaben zu TNM-Klassifikation in heutiger Form 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Archer et al., 1981)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: Maßnahmen nicht wie angegeben durchgeführt (n=21) - Setting: Universitätsklinik und zweite Radiologie - Region: St. Louis, Missouri, USA 			tische Informationen zur Vervollständigung der laryngoskopischen Befunde benötigt werden, um eine Entscheidung über Larynx-erhaltende OP zu treffen.	- Frühe Studie, CT-Technik nicht mehr vergleichbar, evtl. von historischem Interesse	
Pillsbury, H. R. and J. A. Kirchner (1979). Clinical vs histopathologic staging in laryngeal cancer. <u>Arch.Otolaryngol.</u> 105 (3): 157-159. (Pillsbury und Kirchner, 1979)	<ul style="list-style-type: none"> - Gewebeproben: n=114 - Rekrutierungszeitraum: 1958-1976 - Angaben zu Basischarakteristika: offen - Einschlusskriterien: Gewebeproben von nicht strahlentherapeutisch behandelten Larynx-CA Resektionen - Ausschlusskriterien: hypopharyngeale Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> - Totale Laryngektomie - Klinische Klassifikation aktualisiert nach UICC 1974 aufgrund Beschreibung des Kliniklers - Histologische Doppelbefundung durch die Autoren 	Pathologische Ergebnisse im Vergleich zu klinischer Klassifikation	Genauigkeit der klinischen Klassifikation: Glottische Tumoren: 64% Transglottische Tumoren: 50%, Supraglottische Tumoren: 63%, Subglottische Tumoren: 87%, 43% der Tumoren waren inkorrekt klassifiziert, zu 89% waren die Differenzen Unterschätzungen der klinischen Klassifikation. Knorpelinvasionen waren klinisch am schwierigsten zu bestimmen bzw. die Tumorausbreitung außerhalb der Grenzen des Kehlkopfes. Irrtümer Schlussfolgerung (Autoren): Die aktuellen Klassifizierungssysteme versagen bei der Identifizierung von Invasion und Destruktion der La-	Sehr frühe Publikation evtl. als historischer Hinweis Stärken: - Doppelbefundung - relativ hohe Fallzahl - definiertes Patientengut Schwächen: - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Klassifikation nur indirekt aufgrund Beschreibung - Keine Angaben zu TNM-Klassifikation in heutiger Form	Studientyp: Retrospektive Fallserie, historische Kohorte Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig-moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. Vorgehensweise	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				rynxgrenzen. Unzureichende Bestimmung des Tumolvolumens ist unabhängig von T-Stadium für den Strahlentherapeuten das größere Problem als für den Chirurgen.		

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
----------	------------------------	---	----------------------------------	-----------------	--	---

2.2.3. Primärliteratur: Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien

<p>Taha, M. S., et al. (2014). Diffusion-weighted MRI in diagnosing thyroid cartilage invasion in laryngeal carcinoma. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 271(9): 2511–2516. (Taha et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=26 - Rekrutierungszeitraum: 08/2011–05/2013 - 24 Männer, 2 Frauen; Alter: Median/interquartile Reichweite 58 Jahre (49,8–63,8); Raucher 69% - Einschlusskriterien: histologisch gesichertes Larynx CA bei Patienten, mit partieller (n=23) oder totaler (n=3) Laryngektomie; CA von Supraglottis n=9, Glottis n=4, Transglottis n=13; T3/T4: n=25, T2: n=1. - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Kairo, Ägypten 	<ul style="list-style-type: none"> - Kontrastverstärktes CT und Diffusionsgewichtete (DW)-MRI vor Laryngektomie - Beurteilung der Aufnahmen durch Radiologen. Verblindet gegenüber histologischem Befund. Aufnahmen beurteilt bezüglich Invasion der inneren und äußeren Knorpellaminae nach konventionellen MRI-Kriterien, dem kontrastverstärkten CT und DWI 	<p>Validität von DW-MRI zur Bestimmung der inneren und äußeren Knorpellamina-Invasion bei Larynx-CA</p>	<p>Innere Schildknorpellamina-Invasion: Nach histologischem Befund bei 15 von 26 Patienten (58%), radiologisch diagnostiziert bei n=16 (61,5%), d.h. 2x falsch positiv, 1x falsch negativ. Testgütekriterien: Treffsicherheit bezüglich korrekter Klassifikation: 88%; Sensitivität: 93%, Spezifität: 82%, PPV: 88%, NPV: 90%.</p> <p>Äußere Schildknorpellamina-Invasion: Nach histologischem Befund bei 13 von 26 Patienten (50%), radiologisch diagnostiziert dto. bei n=13 (50%), aber 2x falsch positiv, 2x falsch negativ. Testgütekriterien: Treffsicherheit bezüglich korrekter Klassifikation: 85%; Sensitivität: 85%, Spezifität: 85%, PPV: 85%, NPV: 85%.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die DW-MRI zeigte eine hohe Validität und Präzision bezüglich des Nachweises einer Invasion der inneren und äußeren Schildknorpellaminae. Der Nachweis kann bedeutenden Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität - Definiertes Patientengut mit ausreichender Information - Relativ kurzer Rekrutierungszeitraum - Im Paper auch Konfidenzintervalle der Testgütekriterien angeben - Verblindung des beurteilenden Radiologen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Stichprobe - Radiologische Beurteilung der Situation mit kontrastverstärktem CT und DW-MRI, nicht nur DW-MRI. 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Evidenzniveau: 2 Level of Evidence: 3b Studienqualität: moderat wegen niedriger Fallzahl, ansonsten hoch</p>
---	--	--	---	--	---	--

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
<p>Xia, C. X., et al. (2013). Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma. <u>Br.J.Radiol.</u> 86(1030): 20130343. (Xia et al., 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=72 von 79 konsekutiven Patienten - Rekrutierungszeitraum: 02/2009–02/2012 - 66 Männer, 6 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 61,1 Jahre (35–84) - Einschlusskriterien: konsekutive Patienten mit histologisch gesichertem Larynx SCC mit Resektion (n=72); CA von Supraglottis n=35, Glottis n=34, Subglottis n=3; T1 n=22; T2 n=18; T3 n=23; T4 n=9. - Ausschlusskriterien: Radio- oder Chemotherapie nach endoskopischer Biopsie ohne OP (n=7) - Setting: Universitätsklinik - Region: Peking, China 	<ul style="list-style-type: none"> - Prätherapeutisch Ultraschall und kontrastverstärktes Spiral-CT, beides innerhalb von max. 12 Tagen, Reihenfolge unterschiedlich - Laryngoskopie 5–0 Tage vor Ultraschall - OP 0–20 Tage nach Ultraschall: endoskopische Laserexzision (n=28), totale Laryngektomie (n=22), partielle (n=18), subtotale (n=4). - Ultraschall-Untersuchung durch einen erfahrenen Radiologen, der nur Kenntnis von Verdacht auf Larynx-CA hatte ohne klinische Details. 	<p>Nutzen von Ultraschall bei Larynx-CA bezüglich Tumornachweis, Lokalisation, Beurteilung der Invasion in intra- und extralaryngeale Strukturen</p>	<p>Tumornachweis mit Ultraschall (87,5%, d.h. n=63) geringer als mit CT (100%) (p=0,006). 7 T1-Glottistumoren und 2 T2-Supraglottis-Tumoren mit Ultraschall nicht erkannt, da diese von fortgeschrittenen Verkalkungen maskiert waren. Alle weiteren Beurteilungen nur für die grundsätzlich festgestellten Tumoren: Primärlokalisation mit Ultraschall korrekt in 93,7% (von n=63), mit CT in 97,2% (von n=72). Bezüglich der Beurteilung der Invasion war die Sensitivität und Spezifität von Ultraschall ähnlich zu CT bei den meisten betrachteten intra- und extralaryngealen Strukturen. Sowohl Sensitivität (87,5%) als auch Spezifität (97,9%) waren bei der Beurteilung des Schildknorpels höher mit Ultraschall (75% bzw. 95%), aber Unterschied nicht signifikant. Ultraschall war überlegen bei der Beurteilung der Ausweitung in den paraglottischen Raum mit höherer Spezifität als bei CT (94,9% vs. 66,7%, p=0,001). Bezüglich Stimmbandfixierung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität - Definiertes Patientengut mit ausreichender Information - Ultraschall-durchführende und auswertende Radiologen hatten nur Basisinfo, dass CA - Zusätzliche Doppelbefundung der Sonogramme und CT-Aufnahmen - Sorgfältige Dokumentation <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Ultraschall-Geräte verwendet <p>Anmerkung: Es ist zu bedenken, dass weitere diagnostische Hinweise nur möglich sind, wenn der Tumor überhaupt erkannt wird. In den Schlussfolgerungen</p>	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 2b Studienqualität: hoch</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				Schlussfolgerung (Autoren): Ultraschall kann bei Larynx-CA als wertvolle Zusatzmethode zu CT herangezogen werden, auch bei männlichen Erwachsenen mit einigen Verkalkungen im Schildknorpel.	weitgehend korrekt formuliert.	
Hu, Q., et al. (2011). Assessment of glottic squamous cell carcinoma: comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. <u>J.Ultrasound Med.</u> 30(11):	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=30 - Rekrutierungszeitraum: 04/2009-07/2010 - 30 Männer; Alter: Median/Reichweite 56 Jahre (42-81) - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit Glottis SCC mit Biopsie-Nachweis, ohne chirurgische oder radiotherapeutische Vorbehandlung - Ausschlusskriterien: Herzschrittmacher oder andere metallische Implantate, prothetische Hörgeräte, epicardiale Drähte. - Setting: Universitätsklinik - Region: Nanning, China 	<ul style="list-style-type: none"> - Präoperativ: Hochfrequenz-Sonographie und nicht-contrastverstärktes MRI innerhalb von 7 Tagen - Knorpelinvasion wurde im MRI definiert bei einem mittleren bis niedrigen Signal bei T1-gewichteten Aufnahmen und einer höheren Signalintensität bei T2-gewichteten Aufnahmen. - Totale Laryngektomie bei n=13, partielle bei n=12 Patienten; bei n=5 Patienten mit T1-Tumor endoskopische Laserresektion 	Nutzen von Ultraschall und nicht-contrastverstärktem MRI zum Nachweis und Klassifizierung von Glottis-CA, auch im Nachweis von Knorpelinvasion	<p>Tumornachweis bei frühen Stadien (T1 und T2) mit Sonographie bei 94,1% (n=16 von 17 Patienten), mit MRI bei 76,5% (n=13 von 17). Unterschied nicht signifikant (p=0,335).</p> <p>Testgüte der Sonographie für Nachweis von Knorpel-Invasion: Sensitivität 67%; Spezifität 92%; PPV: 75%; NPV: 84%; Genauigkeit: 85%.</p> <p>Testgüte von MRI für Nachweis von Knorpel-Invasion: Sensitivität 89%; Spezifität 88%; PPV: 73%; NPV: 96%; Genauigkeit: 88%.</p> <p>Statistisch kein signifikanter Unterschied bezüglich Knorpelinvasionsnachweis zwischen Sonographie und MRI, wobei 3 Fälle mit Arytenoidknorpelinvasion nur mit MRI erkannt wurden.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Überschaubarer Zeitraum <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Sehr viele statistische Tests mit relativ wenigen Fällen. <p>Angegebene Limitation, dass MR nicht contrastverstärkt war.</p>	Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig-moderat

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
1467–1474. (Hu et al., 2011) (Handsuche aus SF02)		- Pathologische Untersuchung		Die Sonographie wird als nicht-invasive komplementäre Methode für den Nachweis und die initiale Klassifizierung von Glottis-CA vorgeschlagen.		
Banko, B., et al. (2011). Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of patients with laryngeal tumors. <u>Eur.Arch.Otorhinolaryngol.</u> 268(11):	- Patientenanzahl: n=34 - Rekrutierungszeitraum: 2009–2010 - 30 Männer; 4 Frauen - Alter: Mittelwert/Reichweite 62,2 Jahre (49–70); alle Langzeitraucher - Eingeschlossen: Patienten mit Larynx-CA, davon n=15 Glottis, n=10 Supraglottis, n=9 Transglottis; Pathohistologische Klassifikation: T2: n=12; T3 n=18; T4: n=4 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Belgrad, Serbien	- MRI mit Siemens Avanto 1.5T mit Turbo-Spin Echo Bildern, Schichtdicke 4 mm - Korrelation der radiologischen und pathologischen Befundung	Diagnostische Genauigkeit von präoperativem MRI bei Patienten mit Larynx-CA	Knorpelinfiltrationen wurden mit MRI bei n=7 Patienten (21%) gesehen und bestätigt bei n=5 (15%) (p>0,05). Weitere Vergleiche MRI vs. operativer Befund: Anteriore Kommissur: 48% vs. 48%; Infiltration in paraglottischen Raum: 71% vs. 47% (p<0,05); Invasion in preepiglottischen Raum: 33% vs. 29% (p>0,05). 8 Patienten hatten sowohl preepiglottische als auch paraglottische Infiltrationen. Mit MRI wurden n=8 Tumoren mit T3 statt T2 zu hoch eingeschätzt. Genauigkeit der radiologischen Klassifikation insgesamt 76%. Schlussfolgerung (Autoren):	Stärken: - Auf kurzen Zeitraum konzentriert - Prospektives Vorgehen bezüglich MRI Schwächen: - Kleine Fallzahl mit breitem Stadiumsspektrum - Bezüglich Schlüsselfrage nur wenige Fälle und geringe Details - Für prospektive Planung mangelnde Definition von Ein- und Ausschlusskriterien, damit eher als Fallserie anzusehen	Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
1617-1623. (Banko et al., 2011)				MRI kann bei Larynx-CA als hilfreiche diagnostische Methode zum präoperativen Staging und der therapeutischen Entscheidungsfindung beitragen	- Multiples Testen, teils mit wenigen Fällen	
Cagli, S., et al. (2009). The value of routine clinical and radiologic studies in predicting neoplastic invasion of cricoarytenoid units. <u>AJNR Am.J.Neu-roradiol.</u> 30 (10): 1936-1940. (Cagli et al., 2009)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=30 - Rekrutierungszeitraum: 2003-2007 - 30 Männer: Alter: keine Angabe - Einschlusskriterien: Patienten mit fortgeschrittenem primärem Larynx-SCC, die mit totaler Laryngektomie behandelt wurden, T3: n=14; T4: n=16 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Kayseri, Türkei 	<ul style="list-style-type: none"> - Präoperative Evaluation der Stimmband-Mobilität, klassifiziert in beweglich, beeinträchtigt und fixiert - Präoperatives CT mit Multi-Detektor Reihen CT (MDRCT). - Cricoarytenoid Units (CAUs)-Schnitte aus Laryngektomie-Gewebe, Schnitte aus insgesamt 60 Proben - Vergleich der histologischen Befunde mit klinischen und radiologischen Befunden 	Genauigkeit von präoperativer klinischer Untersuchung und CT für die präoperative Evaluation bei fortgeschrittenem Larynx-CA	<p>Pathologische Ergebnisse: Von 60 Cricoarytenoid-Entnahmen waren 20 pathologisch positiv. Davon Stimmband-Mobilität 3x mobil, 8x beeinträchtigt, 9x fixiert. Im CT waren von den 20 pathologisch positiven 13 positiv.</p> <p>Bei pathologisch negativen: 31x mobil, 7x beeinträchtigt und 2x fixiert. Im CT positiv n=9.</p> <p>Testgüte der CT-Ergebnisse: Genauigkeit: 73,3%; PPV: 59%; NPV: 81,6%; Sensitivität für Knorpelsklerose: 65%, Spezifität: 77,5%.</p> <p>Ein mobiler Arytenoid-Knorpel ist ein gutes prädiktives Zeichen von Tumorfremien CAUs mit einer Genauigkeit von 91,2%. Eine Fixierung der Arytenoide ist ebenfalls ein reliabler Indikator einer Tumorbeteiligung in diesen Strukturen mit einer Genauigkeit von 81,8%.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Die Arytenoid-Mobilität und mehr als 1</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität - Einheitliches Vorgehen - Sorgfältige Beschreibungen der pathologischen Strukturen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - wenig Basischarakteristika auch fehlend zur Tumorklassifikation - keine verblindete Auswertung <p>Bezüglich Schildknorpel keine Angaben</p>	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
				Knorpelabnormalität im CT wurden als reliable Indikatoren für eine neoplastischen Knorpelinvasion bei Patienten mit Larynx-CA festgestellt		
<p>Barbosa, M. M., et al. (2005). Anterior commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. <u>Laryngoscope</u> 115(4): 724-730. (Barbosa et al., 2005) (auch in SF02)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=52 - Rekrutierungszeitraum: 08/2001-08/2003 - 48 Männer, 4 Frauen; Alter: Median/Reichweite 63,5 Jahre (43-82) - Einschlusskriterien: SCC Glottis und Supraglottis mit Tumorausweitung zur Commissura anterior (AVC) - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: National Cancer Institute - Region: Rio de Janeiro, Brasilien 	<ul style="list-style-type: none"> - Videolaryngoskopische Untersuchung und direkte Laryngoskopie zur Analyse der Läsionsausweitung (endoskopisches Staging) und Biopsie zur histologischen Diagnose. - Helicoidaler axialer CT Scan mit sagittaler und coronaler 1,0 mm dicker Rekonstruktion, u.a. zur Evaluation der Schildknorpel (TC)-Invasion. Image-Klassifikation (iT) - OP: totale Laryngektomie n=14, annähernd total n=4, supracricoidale Laryngektomie 	<p>Vergleich Laryngoskopie und CT hinsichtlich Effektivität der Klassifizierung von Tumoren mit AVC-Ausweitung.</p> <p>Genauigkeit des helicoidalen axialen CT in der Diagnose der Invasion in die laryngeale Subregion.</p>	<p>Genauigkeit endoskopische (eT) vs. pathologische Klassifikation (pT): insgesamt 40%; T1: 40%; T2: 29%; T3: 46%; T4: 50%.</p> <p>Genauigkeit CT Scan Klassifikation (iT) vs. pT bei AVC Tumoren: insgesamt 75% (p=0,0001); bei T1: 50%; T2: 62,5%; T3: 74%; und T4: 88%.</p> <p>Bei pT1-3 sowohl mit eT als auch iT nur falsch höhere Eingruppierung. Bei pT4 falsch niedriger.</p> <p>Eine TC-Invasion wurde in histologische Untersuchung bei n=22 Patienten befundet (pT4). Der serielle CT-Scan lag mit n=17 näher an diesem Ergebnis als das endoskopische Staging (n=2).</p> <p>Identifizierung radiologischer Merkmale im Sinne von 'gross radiologic anterior commissure involvement (GRACI)' erhöhte die Genauigkeit des radiologischen Staging auf über 96%.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation der diagnostischen Verfahren - Definiertes Patientengut - Mittlere Fallzahl in überschaubarem Zeitraum <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine weiteren Testgütekriterien berechnet <p>Publikation liefert nicht ausreichend Informationen zur Schlüsselfrage.</p>	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 3b</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		<ul style="list-style-type: none"> mit Crico-hyoidepiglottopexy n=33 bzw. mit Cricohyoidopexy n=1 - Histologische Untersuchung bei allen Proben durch den gleichen Pathologen 		<p>Die endoskopische Evaluation unterschätzte Tumoren in allen klinischen Kategorien außer den tatsächlichen T1. Der helicoidale axiale CT war wichtig für das korrekte Staging der fortgeschritteneren Tumoren. Radiologische Merkmale, hier GRACI, können dabei hilfreich sein.</p>		
<p>Agada, F. O., et al. (2004). Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: a 6-year completed audit cycle. <u>Int.J.Clin.Pract.</u> 58(7): 714-716.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: 1. Audit: n=38 von n=76 konsekutiven Patienten mit CT-Scan wegen Larynx-CA; 2. Audit n=38 - Rekrutierungszeitraum: 1. 1996 - 2000 (1. Audit) 2. 2001 - 2002 (2. Audit) - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit histologisch bestätigtem Larynx SCC, Vorhandensein einer präoperativen CT-Aufnahme, Histologie-Befund nach totaler Laryngektomie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Präoperatives CT mit Picker PQ5000 single slice helical scanner; Helicale Schichtdicke 5 mm ergänzt mit trans-axialen Schnitten von 3mm - Totale Laryngektomie - Pathologische Klassifikation - Im Rahmen eines Audit wurden alle Aufnahmen neu befundet durch einen Radiologen - Vergleich der radiologischen mit pathologischen Klassifikation 	<p>Genauigkeit von präoperativem CT zur Klassifikation fortgeschrittenem Larynx-CA</p>	<p>1. Audit: Genauigkeit der CT-Klassifikation: 45%. 45% der Fälle (n=17) wurden zu hoch eingestuft und 10% (n=4) zu niedrig. Gründe für Überschätzung (als T4) lagen bei n=14 an der Berücksichtigung nur eines radiologischen Kriteriums „Arytenoidknorpelklerose in Tumornachbarschaft“ als Zeichen für eine Knorpelinvasion. Dieses Kriterium hatte eine Sensitivität von 62%, eine Spezifität von 42%, PPV von 31% und NPV von 73%, daher kein guter Marker. 2. Audit: Genauigkeit der CT-Klassifikation stieg auf 71%. 23% der Fälle (n=9) wurden zu hoch eingestuft und 5% (n=2) zu niedrig. (Anmerkung: Keine Angabe, welche Kriterien zusätzlich herangezogen wurden,</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erneute Befundung (aber kein Hinweis auf Verblindung gegenüber Histologie) <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Basischarakteristika - Keine Angaben zu weiteren Kriterien, die Verbesserung der Klassifikation bewirkten 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Agada et al., 2004)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Audit: n=36 der konsekutiven Patienten mit Radiotherapie und n=2 keine Einwilligung zur Therapie - Setting: Otolaryngologische Klinik - Region: Hull , UK 			um Knorpelinvasionen zu diagnostizieren.) Schlussfolgerungen (Autoren): Eine Arytenoidknorpelsklerose in Nachbarschaft zum Tumor bedeutet nicht zwangsläufig eine tumoröse Knorpelinvasion, sondern kann auch eine Entzündungsreaktion sein. Sie wird in der Institution daher nicht mehr als alleiniges Zeichen einer Knorpelinvasion benutzt.		
Becker, M., et al. (1997). Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. <u>Radio-logy</u> 203 (2): 521-532.	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=111 - Rekrutierungszeitraum: 07/1992 - 09/1996 - 106 Männer, 5 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 62 Jahre (42-85) - Eingeschlossen: Konsekutiv rekrutierte Patienten mit primärem SCC von Larynx (n=62), Sinus piriformis (n=45) , oder postcricoider Region (n=4) mit präoperativem CT in adäquater Qualität 	<ul style="list-style-type: none"> - Dünnschicht-kontrastverstärktes CT innerhalb von 2 Wochen vor OP, Schichtdicke 2-3 mm - Aufnahmen durch drei verblindete Radiologen evaluiert nach Kriterien: 1) extralaryngealer Tumor, 2) Sklerose, 3) Tumor in Nachbarschaft zu nicht-Verknochertem Knorpel, 4) serpiginöse Kontur, 5) Erosion/Lyse, 	Überprüfung von acht diagnostischen Kriterien zum Nachweis von Knorpelinvasion bei Larynx-CA mit CT	Histologisch zeigten 122 von 412 Knorpelproben eine Tumorerkrankung. Von 111 Schildknorpeln (TC) waren 48 (43,2%) betroffen. Für die verschiedenen diagnostischen Kriterien und jeden spezifischen Knorpel, wurde eine große Variation der Sensitivität (7%-83%) und Spezifität (40%-100%) festgestellt. In Publikation sind Testgütekriterien für alle Knorpelarten und alle Kriterien dargestellt. Kriterium 2) Sklerose hatte die höchste Sensitivität bei allen Knorpeln, aber war oft auch Zeichen einer Entzündungsreaktion im TC.	Stärken: - Große Fallzahl und hoher Anteil von Knorpeln mit Tumorerkrankung - Zeitraum überschaubar - Evaluation einer großen Anzahl von Kriterien, die alle detailliert dargestellt werden - Dreifachinterpretation der Aufnahmen, ggfs. Konsensfindung Schwächen: - Keine wesentlichen Schwächen	Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 2b Studienqualität: hoch

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
(Becker et al., 1997)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: Bewegungsartefakte durch Schlucken oder Husten (n=6) - Setting: Universitätskliniken - Region: Genf und Bern, Schweiz 	<ul style="list-style-type: none"> 6) Obliteration des Markraumes, 7) knorpeliger blowout, 8) bowing. - Totale Laryngektomie n=98, partielle Laryngektomie n=13 - Histologische Befunde wurden korreliert mit CT-Ergebnissen 		<p>Kriterien 1) und 5) zeigten die höchste Spezifität. Kriterien 3), 4) und 6) waren spezifisch, aber nicht sensitiv bezüglich Invasion in den Arytenoid- und Cricoidknorpel, aber waren unspezifisch für TC. Kriterien 7) und 8) waren nicht nützlich.</p> <p>Berechnung verschiedener Kombination für unterschiedliche Knorpelarten. Z.B. für TC Kombination 1) mit 5): Sensitivität 71%, Spezifität: 81%. Bei 1), 2), 5): Sensitivität 94%, Spezifität 38%. Weitere in Publikation.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Der Nachweis einer neoplastischen Knorpelinvasion mit CT hängt hauptsächlich von der Nutzung passender einzelner und kombinierter Kriterien ab. Die Kombination 1) mit 5) wird von Autoren für alle Knorpelarten eingesetzt, Kriterium 5) nur für Arytenoid- und Cricoidknorpel. Damit wird insgesamt eine Sensitivität von 82%, Spezifität von 79%, und NPV von 91% erreicht.</p>		
Zbären, P., et al. (1997).	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n =45 - Rekrutierungszeitraum: 10/1992-03/1996 	<ul style="list-style-type: none"> Prospektives prätherapeutisches Staging-Protokoll mit: 	Genauigkeit von präoperativem CT, MRI	cT-Klassifikation nach klinischer und mikrolaryngoskopischer Untersuchung: cT2: n=12; cT3: n=31; cT4: n=2.	<ul style="list-style-type: none"> Stärken: - Prospektives Staging Protokoll 	Studientyp: Prospektive, vergleich-

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 254 Suppl 1 : S117–S122. (Zbaren et al., 1997) (auch in SF02)	<ul style="list-style-type: none"> - 44 Männer, 1 Frau; Alter: Mittelwert/ Reichweite 60 Jahre (44–87) - Einschlusskriterien: konsekutive Rekrutierung Larynx-Ca-Patienten mit geplanter Chirurgie. SCC n=43; undifferenziertes Nasopharynx-CA n=1; Adenokarzinom n=1 (7 supraglottisch, 1 subglottisch, 5 glottisch-subglottisch, 15 glottisch-subglottisch und 17 transglottisch). - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Bern, Schweiz 	<ul style="list-style-type: none"> - indirekter Laryngoskopie (L), - Panendoskopie mit direkter Mikrolaryngoskopie (ML), - CT mit Kontrastverstärkung mit Somatom Plus Scanner (Siemens, Erlangen, Germany) (CT) - Gd-DTPA-verstärkter Magnetresonanztomografie mit Signa 1.5 T Perf. Plus Unit (GE Medical Systems, Milwaukee, Wis., USA) (MRI). - CT und MRI innerhalb von max. 2 Wochen; verblindet, unabhängig begutachtet von 3 Radiologen. - Totale Laryngektomie bei n=41; Stimmerhaltende Laryngektomie n=4 (innerhalb von 1–2 Wochen nach 	und klinischem/endoskopischem Staging von Patienten mit Larynx-Ca im Vergleich zur Histologie	<p>pT-Klassifikation: pT2: n=5; pT3: n=21; pT4: n=19.</p> <p>Genauigkeit der Klassifizierung mit L und ML: 55% (n=25 von 45). 20x Unterschätzung um 1 Stufe. Klinische Evaluation versagte bei Identifizierung einer Tumoringvasion in laryngealen Knorpel und extralaryngeales Weichgewebe.</p> <p>Genauigkeit der Klassifizierung mit CT (allein): 80% (n=36 von 45). Sowohl Unterschätzung (n=6, 1x um 2 Stufen), als auch Überschätzung (n=3).</p> <p>Genauigkeit der Klassifizierung mit MRI (allein): 87,7%. (n=39 von 45). Sowohl Unterschätzung (n=1), als auch Überschätzung (n=5, 1x um 2 Stufen).</p> <p>Weitere Angaben für verschiedene Infiltrationen und Ausweitungen in Publik.</p> <p>MRI hatte eine signifikant bessere Sensitivität aber niedrigere Spezifität als CT bzw. bezüglich der Identifizierung einer neoplastischen Knorpelinfiltration.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): MRI tendierte zu Überschätzung der Knorpelinfiltration, damit möglicherweise Überbehandlung, während CT diese unterschätzt mit möglichen inadäquaten therapeutischen Entscheidungen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Dreifachauswertung - Definiertes Patientengut - Umfangreiche Auswertung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ kleine Fallzahl über langen Zeitraum. - Teilweise nicht nachvollziehbare Aussagen zu Sensitivität und Spezifität. - Unklar, welche Werte für bildgebende Verfahren alleine und in Kombination mit Endoskopie stehen. <p>(Es bleibt unklar, ob nur das Staging-Protokoll prospektiv war oder auch gesamte Studie. Ergebnisse waren 1 Jahr zuvor mit 5 Patienten weniger veröffentlicht. Mit Schwerpunkt Knorpelinvasion waren Ergebnisse mit n=53 statt</p>	<p>chende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 3b</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																				
		letztem bildgeb. Verfahren) - Histologie			n=45 auch von Becker et al. 1995 veröffentlicht: s.u.)																					
Becker, M., et al. (1995). Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. <u>Radiology</u> 194 (3): 661-669. (Becker et al., 1995)	- Patientenzahl: n=53 eingeschlossen von 104 konsekutiv rekrutierten - Rekrutierungszeitraum: 07/1992 - 09/1994 - 51 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 61 Jahre (44-85) - Eingeschlossen: Konsekutiv rekrutierte Patienten mit CA von Larynx (n=36) oder Sinus piriformis (n=17; davon SCC n=51, undifferenziertes Nasopharynx-CA n=1 und Adenokarzinom n=1 - Ausschlusskriterien: Klaustrophobie (n=7), Bewegungsartefakte (n=8), Radiotherapie (n=33), Behandlungsverweigerung (n=3)	- Dünnschicht-kontrastverstärktes CT innerhalb von 2 Wochen vor OP, Somatom Plus Scanner, Schichtdicke 2 mm - Gadolinium-verstärktes MRI mit 1.5T; GE Medical Systems bei n=49, Siemens bei n=4 - Aufnahmen durch jeweils zwei (von vier beteiligten) verblindeten Radiologen evaluiert, umfangreiche Kriterien in Publikation genannt - Totale Laryngektomie n=49, partielle Laryngektomie n=4 - Histologische Befunde wurden korreliert mit	Testgüte von MRI und CT zum Nachweis von Knorpelinvasion bei Larynx-CA und Vergleich der Verfahren	Histologisch wurden bei n=34 Patienten eine Tumorinvasion des Knorpels festgestellt, bei n=19 keine. Schildknorpel (TC) positiv bei n=21, negativ n=32; Cricoidknorpel positiv n=18, negativ n=31; Arytenoidknorpel positiv n=23, negativ n=77. Schwere Entzündungsreaktionen in TC-Knorpel bei 20 (95%) der Invasionspositiven und 14 der negativen; in Cricoidknorpel allen positiven (100%) und 4 negativen; in Arytenoidknorpel bei 17 (74%) positiven und 4 negativen. Bei 195 von 202 Knorpelproben kamen die Radiologen zu übereinstimmenden Ergebnissen, bei 7 Konsensfindung. Testgütekriterien MRI und CT für TC-Invasionsbestimmung und über alle Knorpel hinweg	Stärken: - Hoher Anteil von involvierten Knorpeln im Patientengut - Zeitraum überschaubar - Umfangreiche Darstellung sämtlicher Ergebnisse - Doppelbefundung der Aufnahmen, ggfs. Konsensfindung Schwächen: - Keine wesentlichen Schwächen	Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 2b Studienqualität: hoch																				
				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Sen</td> <td>Spe</td> <td>PPV</td> <td>NP</td> </tr> <tr> <td></td> <td>si-</td> <td>zi-</td> <td></td> <td>V</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ti-</td> <td>fi-</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>vi-</td> <td>tät</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Sen	Spe	PPV	NP		si-	zi-		V		ti-	fi-				vi-	tät				
	Sen	Spe	PPV	NP																						
	si-	zi-		V																						
	ti-	fi-																								
	vi-	tät																								

2.2. Evidenztabelle Schlüsselfrage 2: Welche Unterschiede gibt es zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation und welche Rolle spielt sie bei der Therapie. In wie vielen Fällen differiert die pT von der cT? Outcome: Testgüte, Sensitivität, Spezifität

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																				
	- Setting: Universitätsklinik - Region: Bern, Schweiz	radiologischen Ergebnissen		<table border="1"> <tr> <td>MRI für TC</td> <td>95%</td> <td>56%</td> <td>59%</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>MRI für alle Kn.</td> <td>89%</td> <td>84%</td> <td>71%</td> <td>94%</td> </tr> <tr> <td>CT für TC</td> <td>62%</td> <td>97%</td> <td>93%</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>CT für alle Kn.</td> <td>66%</td> <td>94%</td> <td>82%</td> <td>86%</td> </tr> </table> <p>MRI war sensitiver als CT beim Nachweis von Knorpelinvasion (p=0,001), da MRI jedoch Entzündungsreaktionen nicht von Invasion unterscheiden kann, war die Spezifität niedriger (p=0,004). Schlussfolgerung (Autoren): MRI ist zwar sensitiver, führt aber zu einer Überschätzung der Knorpelinvasion.</p>	MRI für TC	95%	56%	59%	95%	MRI für alle Kn.	89%	84%	71%	94%	CT für TC	62%	97%	93%	79%	CT für alle Kn.	66%	94%	82%	86%		
MRI für TC	95%	56%	59%	95%																						
MRI für alle Kn.	89%	84%	71%	94%																						
CT für TC	62%	97%	93%	79%																						
CT für alle Kn.	66%	94%	82%	86%																						

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
----------	------------------------	---	----------------------------------	-----------------	--	--

2.3.1. Retrospektive Fallserien mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 3

<p>Ryu, I. S., et al. (2015). Clinical implication of computed tomography findings in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. <u>Eur.Arch.O</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n =94 - Rekrutierungszeitraum: 01/2001–12/2010 - 87 Männer, 7 Frauen; Alter: Median/Reichweite 65 Jahre (34–81) - Einschlusskriterien: pathologisch bestätigte SCC von Larynx und Hypopharynx, lokal fortgeschrittenes Stadium, klinisch (c) T3 (n=55)/T4 (n=39) mit kurativer Resektion des Primärtumors (n=94). - Ausschlusskriterien: Patienten mit ungenügenden CT-Aufnahmen (n=60): z.B. 	<ul style="list-style-type: none"> - Klinisches Staging mittels Laryngoskopie und kontrastverstärkten präoperative CT-Aufnahmen (LightSpeed QX/i scanner oder Somatom Sensation 16). - CT durch (board-certified) Radiologen reinterpretiert ohne Kenntnis klinischer Details und des pathologischen Befundes. - Pathologischer Befund als Gold-Standard, ebenfalls neu untersucht durch (board-certified) Pathologen 	<p>Genauigkeit und prognostischer Wert von präoperativem CT zum Staging von Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynx-SCC.</p>	<p>Testgütekriterien für pathologisch nachgewiesene Schildknorpel-Penetration (TCP) mit CT (jeweils mit 95% CI): Sensitivität: 72% (53–85%), Spezifität: 84% (72–92%), PPV: 70% (51–84%); NPV: 85% (73–93%); Genauigkeit/Validität: 81% (72–88%).</p> <p>Testgütekriterien für Arytenoidknorpel-Destruktion mit CT (jeweils mit 95% CI): Sensitivität: 50% (20–80%), Spezifität: 94% (83–99%), PPV: 63% (26–90%); NPV: 90% (79–97%); Genauigkeit/Validität: 87% (77–94%).</p> <p>Testgütekriterien für Cricoidknorpel-Destruktion mit CT (jeweils mit 95% CI): Sensitivität: 100% (68–100%), Spezifität: 83% (72–91%), PPV: 50% (29–71%); NPV: 100% (92–100%); Genauigkeit/Validität: 86% (75–92%).</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Neu-Auswertung der Befunde - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Umfangreiche Auswertung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung über langen Zeitraum. - Hohe Anzahl nicht einschließbarer Fälle - Aufnahmen mit 2 verschiedenen CT-Scanner 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
--	--	--	--	--	--	---

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
torhinolaryngol. Oct;272(10): 2939-45. (Ryu et al., 2015) (auch in SF02)	Schichtdicke größer als 3mm, ohne Knochenfenster, Bewegungsartefakte. - Setting: Universitätsklinik - Region: Gangneung und Seoul, Korea	ohne Kenntnis anderer Befunde. -		TCP mit oder ohne extralaryngeale Ausbreitung (ELS) auf den CT-Aufnahmen war signifikant assoziiert mit einem geringeren krankheitsfreien Überleben (DFS) (p=0,020). Schlussfolgerung (Autoren): CT imaging ist suboptimal in der Diagnose von TCP oder ELS bei fortgeschrittenem Larynx-CA, aber könnte nützlich sein zur Prognose bei TCP.		
Hartl, D. M., et al. (2013). CT-scan prediction of thyroid cartilage invasion for early laryngeal squamous cell carcinoma. Eur.Arch.Otorhinolaryngol.	- Patientenanzahl: n=236 - Rekrutierungszeitraum: 1992-2008 - 211 Männer, 25 Frauen; Alter: Median/Reichweite 59 Jahre (36-81) - Einschlusskriterien: Larynx SCC, mit offener partieller Laryngektomie und mindestens teilweiser Resektion des Schildknorpels - Ausschlusskriterien: vorangegangene Laser-OP, Radiotherapie,	- Vor 2005 kontrastverstärktes spiral-CT mit Elnreihentechnik, ab 2005 mit 64-Reihen-Technologie. - Ursprüngliche CT-Auswertungen in dieser Studie analysiert. - Vertikale partielle Laryngektomie (n=47, 20 %), supracricoide (n=157, 67 %) oder supraglottische partielle Laryngektomie (n=32, 13 %)	Sensitivität und Spezifität von CT zur Vorhersage einer Schildknorpel-Invasion (TCP) der inneren Rinde bei frühen bis mittleren Larynx-CA-Stadien. Weitere Aspekte Erkennen von Tumorstadium,	Klinische Klassifikation: cT1: n=61 (26%); cT2: n=131 (55%); T3: n=44 (19%). Positiver pathologischer TCP-Befund: bei n=19 Fällen (8%). Mit CT richtig positiv festgestellt: n=2, richtig negativ: n=204. Testgütekriterien für TCP-Erkennung mit CT: Sensitivität 10,5%, Spezifität 94%, PPV: 13%, NPV: 92%. Genauigkeit/Validität (für richtig positive und richtig negative Erkennung): 87%. Bei falsch-positiven Befunde mit CT (n=13) waren Tumoren mit anterior commissura (AC) Invasion signifikant überrepräsentiert, bei falsch-negativen (n=17) solche mit herabgesetzter VMobilität überrepräsentiert.	Stärken: - Sehr große Stichprobe, aber über sehr langen Zeitraum - Definiertes Patientengut Schwächen: - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Wechselnde CT-Technik, keine getrennte Auswertung	Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidenz: 4 Studienqualität: moderat

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
270(1): 287–291. (Hartl et al., 2013) (auch in SF02)	Chemotherapie und SCC als Zweittumor - Setting: Universitätsklinik und ein Krebszentrum - Region: Villejuif und Paris, Frankreich	- Pathologische Analyse der Resektate	AC-Beteiligung, Stimmband (VF)-Mobilität	Schlussfolgerung (Autoren): Ein präoperatives CT ist nicht effektiv für die Voraussage einer TCP bei frühen und mittleren Läsionen. AC-Invasion wurde überschätzt und Invasionen mit VF-Mobilität unterschätzt.		
Han, M. W., et al. (2013). Diagnostic accuracy of computed tomography findings for patients undergoing salvage total laryngectomy. <u>Acta Otolaryngol.</u> 133(6): 620–625.	- Patientenanzahl: n=32 - Rekrutierungszeitraum: 1998–2010 - 31 Männer; 1 Frau - Alter: Mittelwert/ Reichweite 68,5 Jahre (49–82) - Einschlusskriterien: Patienten mit Larynx-CA-Rezidiv oder Residualtumor mit initialer Radiotherapie oder Radiochemotherapie und späterer Salvage-Laryngektomie mit kurativem Ziel und präoperativem, kontrastverstärktem CT in akzeptabler Qualität - Ausschlusskriterien: CT mit Schichtdicke	- Medianes Intervall zwischen Initialtherapie und Diagnose Rezidiv bzw. Residualtumor: 20 Monate (2–104) - CT mit multi-row Detektor Sensation 16 CT-Scanner bis zu 7 Wochen vor OP - CT-Klassifikation des Schildknorpel (TC)zustandes in 5 Kategorien: normal, Sklerose, Invasion, Penetration und extralaryngeale Ausweitung (ELS)	Genauigkeit von präoperativem CT bei rezidivierendem Larynx-CA nach Radiotherapie	TC-Veränderungen: Anzahl Fälle identifiziert mit CT vs. Pathologie: Sklerose n=1 vs. n=0, Invasion n=3 vs. n=3, Penetration n=1 vs. n=2 und ELS n=5 vs. n=9. CT-Testgüte: Sensitivität 57%; Spezifität 94%; PPV: 89%; NPV: 74%; Genauigkeit: 78%. CT-Testgüte Cricoidknorpelveränderungen: Sensitivität 50%, Spezifität 89%; PPV: 40%; NPV: 93%; Genauigkeit: 84%. CT-Testgüte Arytenoidknorpelveränderungen: Sensitivität 33%, Spezifität 76%; PPV: 12,5%; NPV:92%; Genauigkeit: 72%. Genauigkeit Klassifikation des Tumorrezidivs: 59,4%. Überschätzung des Stadiums bei n=3, Unterschätzung bei n=10. Schlussfolgerung (Autoren):	Stärken: - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Differenzierte Kategorien Schwächen: - Relativ langer Zeitraum	Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidenz: 4 Studienqualität: hoch

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
(Han et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> >3mm, ungenügender Kontrast, ohne mitgeliefertes Knochenfenster - Setting: Universitätsklinik - Region: Seoul, Korea 	<ul style="list-style-type: none"> - CT-Klassifikation des Arytenoid- und Cricoidknorpelzustandes in 3 Kategorien: normal, Sklerose, und Destruktion - Pathologischer Befund Kategorien dto. jeweils ohne Sklerose - Korrelation von radiologischen mit pathologischen Befunden 		<p>CT hat bei Larynx-CA-Rezidiven klare Limitationen bei der Diagnose einer Knorpelinvasion oder Tumorausbreitung. Bei geplanter stimm-erhaltender Salvage-OP sollten Patienten daher auf eine mögliche totale Laryngektomie vorbereitet werden und eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung zur notwendigen Bestimmung der OP-Ränder. Alternative präoperative Untersuchungsmethoden werden benötigt.</p>		
<p>Kinshuck, A. J., et al. (2012). Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosing thyroid cartilage and thyroid gland invasion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=81; auswertbar von n=194 identifizierten Patienten - Rekrutierungszeitraum: 1998-2008 - 72 Männer; 9 Frauen - Alter: Mittelwert/ Reichweite 60 Jahre (17-88) - Einschlusskriterien: alle Patienten mit totaler Laryngektomie mit und ohne partielle Pharyngektomie wegen <i>de novo</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Präoperatives MRI - Erneute Doppelbefundung der Aufnahmen durch zwei H&N-Radiologen mit Schwerpunkt Schildknorpel(TC) und Schilddrüse. Verblindet gegenüber histologischem Befund und evtl. vorangegangener externer Strahlentherapie 	<p>Genauigkeit von präoperativem MRI hinsichtlich Invasion durch SCC von Schildknorpel und Schilddrüse</p>	<p>Schildknorpel(TC)-Invasion: histologisch nachgewiesen bei n=22 Patienten. Mit MRI befundet bei n=31, dabei 17 falsch positiv, 8 falsch negativ. MRI-Testgüte für Nachweis von TC-Invasion: Sensitivität 64%; Spezifität 71%; PPV: 45%; NPV: 84%; Genauigkeit: 69%. Klinisch bedeutsame Subgruppe n=7 mit Salvage totaler Laryngektomie: MRI identifizierte TC-Invasion bei allen, histologisch nur bei n=4. Sensitivität hier 100%, Spezifität 50%.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Aktuelle Doppelbefundung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Langer Zeitraum mit möglicherweise unterschiedlicher Aufnahmequalität 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
by squamous cell carcinoma in laryngectomy patients. J.Laryngol.Otol. 126 (3): 302–306. (Kinshuck et al., 2012)	<p>SCC von Glottis (52%), Supraglottis (14%), Subglottis (7%) oder Hypopharynx (26%), Zungenbasis (1%)</p> <p>- Ausschlusskriterien: nicht-onkologische OP (n=3); nur CT verfügbar n=8; MRI nicht verfügbar (außerhalb durchgeführt oder alte Drucke nicht verfügbar) n=102</p> <p>- Setting: Universitätsklinik</p> <p>- Region: Liverpool, U.K.</p>	<p>- Kriterien für TC-Invasion bzw. Schilddrüsen-Invasion:</p> <p>a) niedriges Signal bei T1-gewichteten Aufnahmen und/oder b) hohes Signal auf short inversion recovery (STIR) Sequenz in Nachbarschaft zum Tumor und/oder c) Tumor beidseits des TC bzw. c) Tumor in Schilddrüse eingedrungen</p> <p>- Einschätzung verglichen mit histologischer Befund</p>	<p>Genauigkeit von präoperativem radiologischen Staging von Glottis-Tumoren insgesamt und</p>	<p>Schilddrüseninvasion: histologisch nachgewiesen bei n=1. Mit MRI befundet bei n=10, dabei 9 falsch positiv und 0 falsch negativ.</p> <p>MRI-Testgüte für Nachweis von Schilddrüsen-Invasion: Sensitivität 100%; Spezifität 89%; PPV: 10%; NPV: 100%; Genauigkeit: 89%.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): MRI überschätzen die mögliche Schildknorpel- und Schilddrüsen-Invasion bei Patienten mit anstehender Laryngektomie wegen SCC und sind daher von begrenzter Effektivität. Insbesondere sollten Entscheidungen für Thyreoidektomien intraoperativ getroffen werden und nicht auf MRI beruhen.</p>	<p>- Hohe Ausschlussrate mangels Verfügbarkeit der Aufnahmen</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: hoch</p>
Lim, J. Y., et al. (2011). Potential pitfalls and therapeutic implications of	<p>- Patientenzahl: n=56; eingeschlossen n=30</p> <p>- Rekrutierungszeitraum: 2001–2006</p> <p>- 30 Männer; Alter: Median/Reichweite 60 Jahre (43–76)</p>	<p>- Bildgebende Verfahren entweder 7 Tage vor oder nach der Biopsie</p> <p>- CT bei allen Patienten, MR bei 28 Patienten, verblindet evaluiert von erfahrenem H&N-Radiologen</p>	<p>Genauigkeit von präoperativem radiologischen Staging von Glottis-Tumoren insgesamt und</p>	<p>Genauigkeit der T-Klassifikation mit CT/MRI im Vergleich zu Histologie: 84,9%, falsch-positiv 12,1% , falsch-negativ 3%.</p> <p>Ergebnisse bezüglich Knorpelinvasion: Von n=30 Patienten Schildknorpel (TC)-Invasion bei n=5; Invasion im Cricoid-</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Definiertes Patientengut - Mittlere Fallzahl <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ langer Zeitraum 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: hoch</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
pretherapeutic radiologic staging in glottic cancers. Acta Otolaryngol. 131 (8): 869–875. (Lim et al., 2011) (auch in SF02)	<ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: im Zeitraum konsekutiv rekrutierte Patienten mit Glottis-CA und totaler oder konservierender Laryngektomie und CT und MRI in guter Qualität (n=30) - Ausschlusskriterien: Patienten mit präoperativer Chemo- oder Radiotherapie und Fälle, bei denen essentielle Larynx-Subsites bei Ganzorgansektionen fehlten (n=26) - Setting: Universitätsklinik - Region: Incheon, Korea 	<ul style="list-style-type: none"> - Totale Laryngektomie bei n=9, konservierende bei n=21 Patienten, davon supracricoid partiale Laryngektomie bei n=11 und vertikal partiale bei n=10 - Pathologische Gewebeschnittuntersuchung von je 11 Subsites von allen 30 Patienten, insgesamt 330 	für spezifische Subsites	<p>Knorpel: n=2, im Arytenoid-Knorpel n=1.</p> <p>Testgüte radiologischer Befund bezüglich Knorpelinvasion: Genauigkeit: 89%, Sensitivität: 88%, Spezifität 89%, PPV: 44% und NPV: 98%. Bezüglich TC und Arytenoidknorpel in je 4 von 30 Fällen (10%) falsch-positiv, bei Cricoidknorpel 1x falsch positiv, 1x falsch-negativ.</p> <p>Testgütekriterien der radiologischen Klassifikation bezüglich aller 330 Subsite-Untersuchungen: Sensitivität 88%, Spezifität 84%, PPV 65% und NPV 95%. Eine niedrigere Spezifität festgestellt für anteriore Kommissur mit 42%, Paraglottis-Raum mit 65% und präepiglottischer Raum mit 79%.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Auch wenn die prätherapeutische radiologische Untersuchung von Nutzen für den Nachweis von Tumorinvasionen in spezifische Larynx-Subsites ist, kann die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und peritumoröser Entzündung schwierig sein.</p>		

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
<p>Li, B., et al. (2011). Overstaging of cartilage invasion by multi-detector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. <u>Br.J.Radiol.</u> 84(997): 64-69. (Li et al., 2011)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=61 - Rekrutierungszeitraum: 2003-2009 - 42 Männer; 19 Frauen - Alter: Mittelwert/Reichweite 57 Jahre (33-82) - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit Larynx-SCC (n=52), dabei 76% Supraglottis-CA, oder Hypopharynx-SCC (n=9); Klinische Klassifikation: T3 (n=52)/T4 (n=9) - Ausschlusskriterien: keine - Setting: Universitätsklinik - Region: Sacramento, Kalifornien, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Multidetektor-CT(MDCT) innerhalb von 2 Wochen vor OP. 64-Reihen-Scanner mit Schichtdicke 2,5 mm. - Radiologische Befundung zentral retrospektiv durch zertifizierten Neuro-Radiologen, verblindet gegenüber finaler pathologischer Diagnose - Korrelation der radiologischen und pathologischen Befundung - Kategorien des Staging der Schildknorpel (TC)-Beteiligung: 1) minor (geringe Lyse oder Erosion an innerer Lamina), 2) major (Ausbreitung ins Knorpelinnere, aber noch keine Rup- 	<p>Testgüte (speziell PPV und NPV) von Multidetektor-CT(MDCT) hinsichtlich Knorpelinvasion bei Larynx-CA</p>	<p>Testgüte MDCT vs. Histologie bezüglich durchgängiger TC-Invasion/Stage 3) gegenüber ≤ 2): Sensitivität: 100%, Spezifität 96%, PPV: 78% und NPV: 100%. Bezüglich jeglicher TC-Invasion (Stage 1-3): Sensitivität: 85%, Spezifität 75%, PPV: 63% und NPV: 92%. Bezüglich Stage 2) gegenüber ≤ 1): Sensitivität: 60%, Spezifität 85%, PPV: 30% und NPV: 95% Bezüglich Stage 2) oder 3) gegenüber ≤ 1): PPV: 53% und NPV: 95%. Alle Angaben im Paper mit Konfidenzintervall.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Der niedrige PPV von MDCT für Knorpelstrukturen legt nahe, dass bei einer genaueren präoperativen Diagnose einem signifikanten Anteil der Patienten mit totaler Laryngektomie eine organerhaltende OP hätte angeboten werden können. Verbesserte Methoden zur Unterscheidung zwischen T3- und T4- Stadium müssen entwickelt und überprüft werden</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorgfältige Dokumentation - Basischarakteristika ausführlich angegeben - Mittlere Fallzahl - Erneute verblindete radiologische Befundung - Gut nachvollziehbar <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ langer Zeitraum <p>Anmerkung: Schwerpunkt hier Supraglottis-CA. Daten auf Schildknorpel bezogen, Aussage allgemein Knorpel.</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4 Studienqualität: hoch</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
		tur des inneren Knorpels); 3) Knorpelinvasion bis zu ELS.				
Hartl, D. M., et al. (2010). Organ preservation surgery for laryngeal squamous cell carcinoma: low incidence of thyroid cartilage invasion. <u>Laryngoscope</u> 120(6): 1173-1176. (Hartl et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=385 - Rekrutierungszeitraum: 1992-2008 - 323 Männer; 35 Frauen - Alter: Mittelwert/Reichweite 59 Jahre (36-82) - Eingeschlossen: Patienten mit Larynx-CA, die mit offener OP eine mindestens partielle Entfernung des Schildknorpels hatten; cT1: 32%, cT2: 53%, cT3: 15% - Ausschlusskriterien: Präoperative Laser-OP, Strahlentherapie, Chemotherapie - Setting: H&N Zentrum und Universitätsklinik - Region: Villejuif und Paris, Frankreich 	<ul style="list-style-type: none"> - Laryngektomien: vertikal 26%, supracricoid 62%, supraglottisch partial 12% 	Bestimmung der Inzidenz und Risikofaktoren von Knorpelinvasionen	Schildknorpel (TC)-Invasionen wurden in 8,9% der Fälle festgestellt. TC-Invasion war signifikant assoziiert mit gestörter (verminderter oder fixierter) Stimmbandmobilität (p=0,0002) und mit dem klinischen T-Stadium (p=0,023). Eine Anteriore Commissur-Beteiligung korrelierte nicht mit TC-Invasion. Schlussfolgerung (Autoren): TC-Invasion war selten, aber häufiger, wenn auch Stimmbandmobilität gestört war. Dies hat Auswirkungen auf eine transorale Resektion, bei der im Gegensatz zu offener OP eine unnötige Knorpelresektion vermieden wird.	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr hohe Fallzahl <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Zeitraum - Aussagen sind abhängig von Auswahl behandelter Patienten und nicht auf jede Gruppe übertragbar <p>Für Schlüsselfrage nicht relevant. Keine Gegenüberstellung radiologischer und pathologischer Befund mit Testgüteregebnissen</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
<p>Beitler, J. J., et al. (2010). Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. <u>J.Clin.Oncol.</u> 28(14): 2318–2322. (Beitler et al., 2010) (auch in SF02)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=107 eligibel; CT-Aufnahmen von 89 (83%) geeignet - Rekrutierungszeitraum: 01/1999–08/2009 - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Datenbank-Extraktion von konsekutiven Laryngektomie-Pathologie-Reports mit radiologischen CT-Reports bei Patienten mit SCC von Larynx oder pyriformem Sinus - Ausschlusskriterien: CT Schichtdicke >3mm, ungenügender Kontrast, fehlende Knochenfenster (Aufnahmen extern durchgeführt), andere Qualitätsmängel; vorangegangene Radiotherapie - Setting: Universitätsklinik - Region: Atlanta, Georgia, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - Originale Interpretation von CT-Aufnahmen, beurteilt von Neuroradiologen - Korrelation der pathologischen Befunde mit radiographischen Befunden einschl. Knorpel-Sklerose, -Invasion, -Penetration und extralaryngealer Ausbreitung und subglottischer Ausweitung - Laryngektomie-Gewebeproben wurden spezifisch nach Invasion in preepiglottischen und paraglottischen Raum beurteilt 	<p>Genauigkeit von präoperativem CT zur Bestimmung von T4-Stadium und der Notwendigkeit für initiale Laryngektomie bei fortgeschrittenem Larynx-CA</p>	<p>Schildknorpel(TC)-Sklerose: CT-Befunde vs. Pathologie: n=13 vs. n=12. (TC)-Invasion: CT-Befunde vs. Pathologie: n=17 vs. n=12. (TC)-Penetration (TCP): CT-Befunde vs. Pathologie: n=23 (inkl. N=17 Invasion) vs. n=29 (inkl. N=12 Invasion); Testgütekriterien CT für TCP: Genauigkeit: 17 von 29 Fällen (59%) korrekt identifiziert; PPV: 74%. Extralaryngeale Ausbreitung (ELS): CT-Befunde vs. Pathologie: n=27 vs. n=45. 18 der 45 Fälle (40%) ohne TCP. Testgütekriterien CT für ELS: Genauigkeit: 73%; Sensitivität: 49%; Spezifität: 92%; PPV: 81%, NPV:71%.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): CT hat klare Limitationen bei der Entscheidung, ob eine TC-Penetration oder ELS bei fortgeschrittenem Larynx-</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl fortgeschrittener Tumoren - Hohe Differenzierung verschiedener Infiltrationen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Basischarakteristika - Rekrutierung über langen Zeitraum - Befunde aus Datenbank, keine neue, verblindete Auswertung 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
				CA vorliegt. Letztere ohne TCP ist häufiger als erwartet anzutreffen.		
<p>Becker, M., et al. (2008). Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. <i>RadioLOGY</i> 249(2): 551-559. (Becker et al., 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=121 - Rekrutierungszeitraum: nicht angegeben - Keine Angaben zu Geschlecht; Alter: Median/Reichweite 63 Jahre (36-86) - Eingeschlossen: Patienten mit konsekutive Patienten mit primärem SCC von Larynx (n=63) oder Hypopharynx (n=58) mit MR vor Laryngektomie - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätskliniken - Region: Genf und Bern, Schweiz 	<ul style="list-style-type: none"> - MRI mit 1.5T, Schichtdicke 3-4 mm - Totale Laryngektomie n=46, Pharyngolaryngektomie n=43, circulare Pharyngolaryngektomie n=8, partielle Laryngektomie n=17, partielle Pharyngolaryngektomie n=7 - Alle histopathologischen Schnitte erneut von Pathologen mit 25-jähriger Erfahrung begutachtet nach Invasion von Schild-, Cricoid- und Arytenoidknorpel und bezüglich entzündlicher Veränderungen, neuer Knochenbildung u.a. 	<p>Überprüfung neuer diagnostischer Kriterien zur Unterscheidung zwischen neoplastischen und entzündlichen Veränderungen im Knorpel</p>	<p>Pathologische Klassifikation der Larynx SCC: pT1: n=4, pT2: n=8, pT3: n=29), pT4: n=22. Hypopharyngeale SCC: pT1: n=3, pT2: n=11, pT3: n=11, pT4: n=33. Aus den Resektaten wurden 121 Schild-, 103 Cricoid- und 210 Arytenoidknorpel untersucht. Histopathologisch positiv waren insgesamt 24%: 49 Schild-, 26 Cricoid- und 28 Arytenoidknorpel. Die Prävalenz von entzündlichen Veränderungen lag insgesamt bei 41%. Die Fläche unter der ROC-Kurve (receiver operating characteristic curve) für die neu entwickelten Kriterien (0,94) war gering, aber signifikant größer als für die alten Kriterien (0.92) (p=0,01). Spezifität 82% vs. 74% (p<0,001), vor allem bei Schildknorpel (75% vs. 54%, p<0,001). Sensitivität keine Unterschiede. Schlussfolgerung (Autoren): Die vorgeschlagenen MRI Kriterien erreichen eine verbesserte Differenzierung</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl - Neue Auswertung durch einen Pathologen - Umfangreiche Zusammenstellung von Daten <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben zum Zeitraum der Rekrutierung und daher unklare Einflussfaktoren <p>Andere Fragestellung als Schlüsselfrage</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
		- Gegenüberstellung alter und neuer Kriterien		zwischen neoplastischer Knorpelinvasion und peritumorale Entzündung.		
Ljumanovic, R., et al. (2007). MR imaging predictors of local control of 123 laryngeal squamous cell carcinoma treated with radiation alone. <i>Radiology</i> 244(1): 205-212. (Ljumanovic et al., 2007)	- Patientenanzahl: n=118 - Rekrutierungszeitraum: 1984-1999 - 110 Männer; 8 Frauen - Alter: Median/Reichweite 64 Jahre (41-86) - Eingeschlossen: Patienten mit Glottis-CA, die mit Radiotherapie alleine behandelt waren; klinische Klassifikation: T1: n=10; T1b: n=29; T2: n=59; T3 n=10; T4: n=10; histopathologisch: gut differenzierte SCC bei n=28, moderat n=69, gering differenziert n=21. Normale Stimmbandmobilität bei n=77, gestört bei n=30, fixiert bei n=11 - Ausschlusskriterien: Patienten mit früheren Larynx-CA oder andere	- Prätherapeutisches MR: Vor 1994 MRI mit 0.6 T MR-System (Gyrosan S5; Philips). Ab 1994 mit 91.0-T MR-System (Impact; Siemens); Schichtdicke 4 mm - Erneute Doppelbefundung MRI, verblindet gegenüber klinischem Verlauf - Radiotherapie (RT) 28 Tage (2-86) nach MR-Aufnahmen - Follow-up alle 2 Monate in Jahr 1-2, dann 4-6 Monate. Kein Loss-of-follow-up. Minimum 2 Jahre, Mittelwert 33 Monate (4-97)	Beurteilung von über MRI ermittelten Tumoreigenschaften, insbesondere Knorpelinvasion, bezüglich lokaler Kontrolle bei mit Radiotherapie behandelten Glottis-CA	Alle in MR-Aufnahmen erhobenen Parameter waren signifikante Indikatoren für die lokale Kontrollrate, während von den klinischen Parametern nur die T-Klassifikation und Stimmbandmobilität signifikante Parameter waren. Die hypopharyngeale Ausweitung (p=0,04) und eine intermediate T2-Signal-Intensität (SI) im Knorpel gleich wie Tumor-SI (p<0,001) zeigten sich in der Multivarianz-Analyse als unabhängige Faktoren bezüglich der lokalen Kontrolle. Bei den untersuchten Fällen wurde keine über den Schild- und Cricoidknorpel hinausgehende extralaryngeale Ausweitung gefunden. Ein abnormales SI im Knorpel in Nachbarschaft zum Tumor wurde insgesamt bei 52 (44%) der 118 Patienten festgestellt. Bei n=17 (14%) war das SI höher als das Tumor-T2 SI und wurde als <i>hohes</i> T2 SI des Knorpels befundet, bei n=35 (30%) war das abnormale SI mindestens eines	Stärken: - Detaillierte Beschreibung des Patientengutes - Einheitliches Patientengut bezüglich Tumorklassifikation - Vorgehen der Radiotherapie über Rekrutierungszeit unverändert, außer Fraktionierung - Erneute Doppelbefundung MRI Schwächen: - Langer Rekrutierungszeitraum - 2 verschiedene MR-Geräte - Andere Fragestellung als Schlüsselfrage	Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4 Studienqualität: hoch

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
	<ul style="list-style-type: none"> maligne Erkrankungen im Kopf/Hals-Bereich - Setting: Universitätskliniken - Region: Amsterdam und Gronngen, Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> - Lokale Kontrolle definiert als Abwesenheit eines Rezidivs über 2 Jahre nach Ende der RT. Lokales Versagen trat bei n=39 (33%) der Patienten auf - Korrelation der radiologischen und klinischen Parameter mit „lokaler Kontrolle“ 		<p>der beteiligten Knorpel ähnlich dem Tumor-T2 SI und damit als <i>intermediäres</i> T2SI im Knorpel befundet.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Eine intermediate T2SI im Knorpel, die auf Knorpelinvasion hinweisen könnte und eine hypopharyngeale Ausweitung des Tumors prognostizieren mit größerer Wahrscheinlichkeit ein lokales Versagen, wogegen ein hohes T2SI, das auf entzündliches Gewebe im Knorpel hinweist, mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit ein lokales Versagen prognostiziert.</p>		
<p>Hoorweg, J. J., et al. (2006). Reliability of interpretation of CT examination of the larynx in patients with 124lottis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n=55 eligible CT-Scans von 137 wegen Larynx-CA behandelten Patienten - Rekrutierungszeitraum: 09/1996-12/1998 - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit Glottis-CA und prätherapeutischen CT-Aufnahmen; T1: n=3, 	<ul style="list-style-type: none"> - CT-Aufnahmen mit Spiral single-slice CT-Scanner (Somatom 4+). Larynx-level mit 3mm Schichtdicke untersucht - Retrospektive Analyse der CT-Aufnahmen durch drei unabhängige Personen, 2 Radiologen und ein H&N-Chirurg, verblindet für klinischen 	Bestimmung der Interobserver-Variabilität für a) Tumorumfängen und für b) Tumorausbreitungen. Lassen sich mögliche prognostische Faktoren für	<p>Tumorpräsenz unterteilt in 10 Subsites. Die Werte für die Beobachterübereinstimmung variierten substantiell; Knorpelinvasion (Kappawert: -0,02 bis 0,66), Knorpelsklerose (Kappawert: 0,13 bis 0,57), Tumorlokalisation in Subsites (Kappawert: 0,03 bis 0,60), Tumorumfängen (Korrelation: 0,34 bis 0,73). Die festgestellte Beobachter-Variation macht es unmöglich akkurate, übereinstimmende prognostische Faktoren zu ermitteln.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ Fallzahl an Glottis-CA - Erneute Begutachtung studienbedingt durch drei Radiologen - Fragestellung an sich prospektiv untersucht mit Bilderbestand - Kurzer Rekrutierungszeitraum <p>Schwächen:</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumetomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
laryngeal carcinoma. <u>Otolaryngol. Head Neck Surg.</u> 135(1): 129-134. (Hoorweg et al., 2006)	T2: n=29, T3: n=11 (davon n=2 mit N2b), T4: n=10. Außer genannten alle N0. - Ausschlusskriterien: Patienten, die während CT intubiert wurden (n=3); starke Schluckbewegungen (n=1) - Setting: Universitätsklinik - Region: Rotterdam, Niederlande	Verlauf. Volumenmessung, Bestimmung der Knorpelinvasion, Knorpelsklerose und Tumorlokalisierung - Radiotherapie bei n=46; von n=12 Patienten, bei denen initial mit CT Knorpelinvasionen diagnostiziert waren, bei n=9 totale Laryngektomie, bei n=2 Radiotherapie in EORTC-trial und n=1 mittels MRI herabgestuft zu T2. - Korrelation zwischen radiologisch untersuchten Risikofaktoren und erfolgreicher Radiotherapie für jeden der 3 Beobachter	eine erfolgreiche primäre Radiotherapie von T2-T4 Larynx-CA finden? Ist es korrekt anzunehmen, dass Tumoren inkl. Ödeme besser zu definieren sind als exkl. Ödeme?	Schlussfolgerungen (Autoren): Die Bestimmung von Tumolvolumen, Knorpelinvasion und Knorpelsklerose auf der Basis von CT-Aufnahmen zeigt eine beachtliche Beobachter-Variation. Daher scheint die klinische Signifikanz der CT-Untersuchungen von begrenztem Wert zu sein	- Keine Basischarakteristika - Nur wenige Fälle mit Knorpelinvasionen in ursprünglicher CT-Interpretation - 1 Radiologe bewertete nur Aufnahmen von 42 Personen wegen Arbeitsplatzwechsel, hier nur Beobachterübereinstimmung-Kalkulationen für diese 42	

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumetomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																														
<p>Fernandes, R., et al. (2006). Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. <u>J.Laryngol.Otol.</u> 120(10): 857-860. (Fernandes et al., 2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=27 - Rekrutierungszeitraum: keine Angaben - Basischarakteristika: keine angegeben - Einschlusskriterien: Patienten mit Laryngektomie; vorangegangene Radiotherapie bei n=9, aber nicht innerhalb von 2 Jahren vor OP. Keine weiteren Angaben zu Lokalisation o.ä. - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Zwei große Kliniken - Region: Swansea und Cardiff, New South Wales, UK 	<ul style="list-style-type: none"> - Erneute Begutachtung der CT-Aufnahmen, beurteilt von Radiologen nach definierten objektiven Kriterien: 1) Asymmetrie des Weichgewebes, 2) Verlust medullären Raumes (umfasst Verdickungen des äußeren und inneren Form des Knorpels als auch partielle oder totale Verknöcherungen der medullären Kavität), 3) stachelige oder unregelmäßige Oberfläche, 4) Deformation der Knorpelstruktur und 5) abnormales Weichgewebe auf beiden Seiten des Knorpels - Korrelation der radiologischen Befunde mit histopathologischem 	<p>Genauigkeit von präoperativem Spiral-CT zur Bestimmung von Knorpelinvasion bei Patienten mit Larynx-CA Ermittlung von Faktoren die mit hoher Genauigkeit auf eine Knorpelbeteiligung hinweisen</p>	<p>Histologisch nachgewiesene Schildknorpel(TC)-Invasion bei n=12. Testgüte des CT für untersuchte Kriterien:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kriterium bei n=</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2) n=6</td> <td>33%</td> <td>26%</td> <td>20%</td> <td>66%</td> </tr> <tr> <td>3) n=5</td> <td>26%</td> <td>91%</td> <td>80%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>4) n=4</td> <td>20%</td> <td>91%</td> <td>75%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>5) n=11</td> <td>66%</td> <td>92%</td> <td>90%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td>Zweierkombination*</td> <td>86%</td> <td>91%</td> <td>93%</td> <td>85%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Jegliche Kombination von zwei Kriterien. Betr. 1) bei allen n=27 erwartungsgemäß vorhanden. Daher schlechter Indikator</p>	Kriterium bei n=	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	2) n=6	33%	26%	20%	66%	3) n=5	26%	91%	80%	50%	4) n=4	20%	91%	75%	47%	5) n=11	66%	92%	90%	68%	Zweierkombination*	86%	91%	93%	85%	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erneute Befundung (aber kein Hinweis auf Verblindung gegenüber Histologie) - Mehrere konkrete, objektivierbare Kriterien - Interessanter Ansatz - Review-Anteil in Diskussion <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl, insbesondere Anzahl mit Knorpelinvasion - Keine Basischarakteristika - Keine Angaben zu Rekrutierungszeitraum - Keinerlei Angaben zur CT-Technik (wie Schichtdicke) 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig - moderat</p>
Kriterium bei n=	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV																																
2) n=6	33%	26%	20%	66%																																
3) n=5	26%	91%	80%	50%																																
4) n=4	20%	91%	75%	47%																																
5) n=11	66%	92%	90%	68%																																
Zweierkombination*	86%	91%	93%	85%																																

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
		Nachweis einer Knorpelbeteiligung durch den Tumor		einer TC-Invasion. Zeigt lediglich die Tumorpräsenz im Larynx. Zu 5) Als Einzelkriterium der zuverlässigste Indikator für TC-Invasion Schlussfolgerungen (Autoren): Die Technik des Spiral-CT hat die Nützlichkeit von CT in der Prognose von Knorpelinvasion erhöht. Die Kombination von (zwei) diagnostischen Kriterien erhöht die Sensitivität und Spezifität dieses bildgebenden Verfahrens		
Ljumanovic, R., et al. (2004). Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups	- Patientenzahl: n=84 eligible unter n=332 Patienten mit Supraglottis - Rekrutierungszeitraum: 12/1984-01/2001 - 59 Männer; 25 Frauen Alter: Median/Reichweite 64 Jahre (41-88) - Eingeschlossen: Patienten mit Supraglottis-CA, die mit kurativer Radiotherapie behandelt waren; klinische Klassifikation: T1: n=6; T2: n=34; T3 n=23;	- Prätherapeutisches MR: Vor 1994 MRI mit 0.6 T MR-System (Teslacon I). Ab 1994 mit 1.0-T MR-System (Impact; Siemens); Schichtdicke 4 mm - Erneute Befundung der MRI durch erfahrenen Radiologen hinsichtlich 10 Kriterien wie Tumolvolumen, Ausweitungen, Signalintensität in Knorpeln	Beurteilung von über MRI ermittelten Tumoreigenschaften bezüglich lokaler Kontrolle bei mit Radiotherapie behandelten Supraglottis-CA	In der univariaten Analyse waren die in MR-Aufnahmen erhobenen Parameter Tumolvolumen (p=0,03), preepiglottische Beteiligung (p=0,008), abnormale Signal-Intensität (SI) im Schildknorpel (p=0,04) und ELS über Schild- und/oder Cricoidknorpel hinaus (p=0,02) signifikante Indikatoren für die lokale Kontrollrate. In der Multivarianz-Analyse waren die Invasion in pre-epiglottischen Raum (p=0,004) und abnormale SI im Schildknorpel benachbart zur anterioren	Stärken: - Detaillierte Beschreibung des Patientengutes - Einheitliches Patientengut bezüglich Tumorklassifikation - Sorgfältiges statistisches Modell mit Adjustierung an mögliche Einflussfaktoren - Flussdiagramm bezüglich Risikogruppen	Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4 Studienqualität: hoch

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
with MR imaging. <u>Radiology</u> 232(2): 440-448. (Ljumanovic et al., 2004)	T4: n=21; histopathologisch: gut differenzierte SCC bei n=10, moderat n=46, gering differenziert n=28. Normale Stimmbandmobilität bei n=49, gestört bei n=14, fixiert bei n=11 - Ausschlusskriterien: Patienten mit früheren Larynx-CA oder andere maligne Erkrankungen im Kopf/Hals-Bereich - Setting: Universitätsklinik - Region: Amsterdam, Niederlande	- Radiotherapie (RT) im Mittel 38 Tage nach MRI - Follow-up alle 2 Monate in Jahr 1-2, dann 3, später 4-6 Monate. Mittleres Follow-up: 3,7 Jahre (0,4-15,0 Jahre) - 5-Jahres Lokale Kontroll-Rate berechnet. Bei T1/T2: 64%, T3: 63%, T4: 62%. Lokales Versagen trat bei n=28 (33%) der Patienten auf - Korrelation der radiologischen Parameter mit „lokaler Kontrolle“		Commissur (p=0,04) und im Cricoidknorpel (p=0,01) signifikante Faktoren für die lokale Kontrolle. 5-Jahres-Kontrollrate in Hochrisiko-Gruppe 35%, intermediate 60%, Niedrigrisiko-Gruppe 89% (hoch vs. intermediate und niedrig p=0,002). Schlussfolgerung (Autoren): Eine mit MRI festgestellte Beteiligung des pre-epiglottische Raumes und abnormale SI im Schildknorpel benachbart zur anterioren Commissur und im Cricoidknorpel sind starke Indikatoren für die lokale Kontrolle bei mit kurativer RT behandelten Supraglottis-CA. Klassifiziert man anhand dieser Faktoren die Patienten in drei prognostische Gruppen (Flussdiagramm im Paper), so lässt sich eine Untergruppe definieren, die besser einer operativen Behandlung zugeführt werden sollten.	- Erneute Befundung MRI (negativ: keine Angabe bezüglich Verblindung) Schwächen: - Langer Rekrutierungszeitraum - 2 verschiedene MR-Generäte Andere Fragestellung als Schlüsselfrage	
Amilibia, E., et al. (2001). Neoplastic invasion of	- Patientenanzahl: n=127 - Rekrutierungszeitraum: 1993 - 1997 - Basischarakteristika: Alter: Mittelwert 65 Jahre	- Prätherapeutisches CT mit ELSCINT 2400 elite	Beurteilung der Genauigkeit von CT beim Nachweis einer	In 32 von 127 Fällen (25,2%) lagen Knorpelinvasionen vor.	Stärken: - Hohe Fallzahl - Überschaubarer Zeitraum Schwächen:	Studientyp: Retrospektive Fallserie

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)																									
laryngeal cartilage: diagnosis by computed tomography. <u>Acta Otorinolaringol.Esp.</u> 52(3): 207–210. (Amilibia et al., 2001)	<ul style="list-style-type: none"> - Eingeschlossen: Patienten mit CA von Larynx (Glottis: n=53; Supraglottis: n=39) oder Hypopharynx (n=35); T3: n=78; T4: n=49; totale Laryngektomie bei n=114, Pharyngolaryngektomie circular bei n=6 und Laryngektomie bis Zungenbasis n=7 - Ausschlusskriterien: Fälle mit partieller Laryngektomie - Setting: Universitätsklinik - Region: Barcelona, Spanien 		Knorpelbeteiligung	<p>Testgüte von CT für den Nachweis von Knorpelinvasionen insgesamt: Genauigkeit: 78%, Sensitivität: 54%, Spezifität: 91%.</p> <p>Tab. Testgüte für die drei verschiedenen Tumorlokalisationen und insgesamt.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Casos</th> <th>Exactitud</th> <th>Especificidad</th> <th>Sensibilidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N. Glottis</td> <td>53</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>N. Hipofaringe</td> <td>35</td> <td>86%</td> <td>95%</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>N. Supraglottis</td> <td>39</td> <td>25%</td> <td>82%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>127</td> <td>78%</td> <td>91%</td> <td>54%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung (Autoren): CT stellt vor allem ein wichtiges diagnostisches Instrument zum Nachweis von Schildknorpelinvasionen bei Larynx-CA dar.</p>		Casos	Exactitud	Especificidad	Sensibilidad	N. Glottis	53	100%	100%	61%	N. Hipofaringe	35	86%	95%	46%	N. Supraglottis	39	25%	82%	40%	Total	127	78%	91%	54%	<ul style="list-style-type: none"> - Nur eine Tabelle, relativ wenige Details - Kaum Basischarakteristika 	<p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
	Casos	Exactitud	Especificidad	Sensibilidad																											
N. Glottis	53	100%	100%	61%																											
N. Hipofaringe	35	86%	95%	46%																											
N. Supraglottis	39	25%	82%	40%																											
Total	127	78%	91%	54%																											
Atula, T., et al. (2001). Cartilage invasion of laryngeal cancer detected by magnetic resonance	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n = 18 - Rekrutierungszeitraum: 1996 –1999 - 16 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 62,9 Jahre (49–84) - Einschlusskriterien: Larynx-SCC-Patienten mit totaler Laryngektomie; 	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektives prätherapeutisches MRI mit Magnetom 1.5-T MR imager (Siemens), Schichtdicke 4mm - Initiale Beurteilung der Aufnahmen: Knorpelinvasion diagnostiziert, wenn Tumor an inneren und 	Evaluation der Genauigkeit von präoperativem MRI bezüglich der Diagnose von Knorpelinvasion	<p>pT-Klassifikation: pT2: n=1; pT3: n=8; pT4: n=9. Histopathologisch wurden eine Knorpelinvasion in n=9 Fällen nachgewiesen.</p> <p>Initiale Beurteilung der MRI diagnostizierte Knorpelinvasion in n=6 Fällen (Sensitivität 67%) und schloss sie in ebenfalls n=6 (Spezifität 67%) aus; falsch-negativ n=3; falsch-positiv n=3.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Betrachtung der falsch-positiven und falsch-negativen Fälle - Keine übertriebene Statistik, eher deskriptiv angesichts der Fallzahl 	<p>Studientyp: Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>																									

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumentomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
<p>imaging. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 258(6): 272–275. (Atula et al., 2001)</p>	<p>davon glottisch n=4, supraglottisch n=2, subglottisch n=2, transglottisch n=10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Helsinki, Finnland 	<p>äußeren Begrenzungen des Knorpels erkennbar wurde; falls nur innen, zusätzliches Kriterium: niedrige Signalintensität (SI) auf T1-gewichteten Aufnahmen oder hohe SI auf T2-gewichteten Aufnahmen oder Verdichtungen im Knorpel in Nachbarschaft zum Tumor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Re-Evaluation ohne Kenntnis der initialen Beurteilung: abgewandeltes Kriterium: Keine Berücksichtigung von Intensitätsveränderungen, falls Tumor klein war (<5 cm³) 		<p>Re-Evaluation korrigierte einen falsch-positiven Fall (anhand der Tumorgroße), keine Korrektur bei falsch-negativen. Zusätzlich eine falsch-positive Einschätzung und eine falsch-negative. Schlussfolgerung (Autoren): Die relative große Fehlerhäufigkeit der Klassifikation mit MRI sollte bei der Wahl der Therapie bedacht werden, insbesondere in zweifelhaften Fällen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Re-Evaluation zum Vergleich bei geänderten Kriterien Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Eher Fallreport mit n>1 	
<p>Castelijns, J. A., et al. (1995).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=80 - Rekrutierungszeitraum: 11/1985–09/1992 	<ul style="list-style-type: none"> - MRI mit 0.6T superconductive system (Technicare–Teslacon) 	<p>Bestimmung des prädiktiven</p>	<p>Rezidive traten bei 30 von 80 Patienten auf, zu 93% innerhalb von 24 Monaten.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ große Fallzahl - Definiertes Patientengut 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumetomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidence / Qualität)
<p>Predictive value of MR imaging-dependent and non-MR imaging-dependent parameters for recurrence of laryngeal cancer after radiation therapy.</p> <p><u>Radiology</u> 196(3): 735-739. (Castelijns et al., 1995) (auch in SF02)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 69 Männer, 11 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 64 Jahre (41-86) - Einschlusskriterien: zuvor unbehandelte Larynx-SCC; prätherapeutisches MR mit adäquater Bildqualität; Radiotherapie mit kurativem Ziel - Ausschlusskriterien: falls geplanter Therapieverlauf nicht abgeschlossen wurde - Setting: Universitätsklinik - Region: Amsterdam, Niederlande 	<ul style="list-style-type: none"> 1, GE Medical Systems), Schichtdicke 4 mm - Tumorzellen berechnet von T1-gewichteten MR-Aufnahmen - Knorpel galt pathologisch als infiltriert bei mittlerer Signalintensität auf T1-gewichteten Spin-Echo (SE) und hohen Signalintensität auf T2-gewichteten SE MR-Aufnahmen - Follow-up Minimum 2 Jahre. (Meiste Glottis-CA-Rezidive in diesem Zeitraum und fast immer bei Supraglottis) - Rezidive histopathologisch nachgewiesen 	<p>Wertes verschiedener klinischer und radiologischer Parameter für eine mögliche Rezidivierung von Larynx-CA</p>	<p>Parameter wie Alter, Geschlecht, histopathologische Ergebnisse und Invasion der Stimmbandmuskeln oder des preepiglottischen Raumes korrelierten nicht signifikant mit Tumorezidivierung.</p> <p>Die logistische Regression zeigte drei relevante Faktoren für eine verstärkte Neigung zu Rezidiven: Stimmbandmobilität - klinisch beurteilt, Tumorzellen und am stärksten Knorpelinfiltration, wie sie in den MR-Aufnahmen festgestellt wurde.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Bei unbehandelten Larynx-CA erlauben MRI- Ergebnisse zu Tumorzellen und Knorpelinfiltration eine bessere Patientenselektion sowohl für Strahlentherapie als auch OP. MRI ist unerlässlich für die T-Klassifikation von Larynx-CA.</p>	<p>Schwächen: In Hinblick auf Schlüsselfrage 3: Therapiebedingt kein direkter Vergleich der initialen MRI-Evaluation zur Knorpelinfiltration und Histologie</p>	<p>Level of Evidence: 4 Studienqualität: hoch</p>

2.3. Evidenztabelle Schlüsselfrage 3: Mit welchem Verfahren kann eine Knorpelinfiltration am besten festgestellt werden? CT, MRI, DVT (Digitale Volumetomographie). Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte. Technische Voraussetzungen wie z.B. Schichtdicke

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp (Studientyp / Level of Evidenz / Qualität)
<p>Wenig, B. L., et al. (1995). MR imaging of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. <u>Otolaryngol.Clin.North Am.</u> 28(3): 609–619. (Wenig et al., 1995) (auch in SF02)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n=25 - Rekrutierungszeitraum: nicht angegeben - 22 Männer, 3 Frauen; Alter: Reichweite 35–82 Jahre - Einschlusskriterien: konsekutiv rekrutierte Patienten mit histologisch bestätigtem Larynx oder Hypopharynx-SCC; n=9 Supraglottis, n=10 Glottis, n=6 Hypopharynx - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Chicago, Illinois, USA 	<ul style="list-style-type: none"> - MRI mit 1.5 Tesla Signa unit (General Electric) - Aufnahmen wurden vor Therapie verblindet von einem Radiologen bewertet 	<p>Nutzen von MRI für</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinische Klassifikation, - Auswahl von Patienten für Larynx-erhaltende Therapie und Art der OP, - Erkennen von Knorpelinfiltrationen. 	<p>Klinische Klassifikation: TX: n=1; T1: n=5; T2: n=9; T3: n=9; T4: n=2. Pathologische Klassifikation (für n=24 vorhanden): T1: n=4; T2: n=7; T3: n=5; T4: n=8. Übereinstimmung cT mit pT in 48%, inkl. MR Befund Anstieg der Genauigkeit der klinischen Klassifikation auf 92% durch Entdeckung von vorher unerkannten Fällen von Knorpelinvasion (n=6) und zervikaler Adenopathie (n=5). Testgüte MRI bezüglich Knorpelinfiltrationen: Sensitivität: 100% (bei 6 von 6 pathol. bestätigten Fällen), Spezifität 94% (ein falsch-positiver Fall unter 19 ohne pathologisch bestätigte Knorpelinvasion), PPV: 86%, NPV: 95%. Schlussfolgerung (Autoren): MRI scheint extrem sensitiv und genau in der Diagnose von Knorpelinvasion zu sein. Es sollte bei Patienten mit laryngo-pharyngealen Tumoren mit Bedacht in das Staging-Programm und die Behandlungsplanung aufgenommen werden.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viele Beispielbilder <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Nur wenige Fälle mit Knorpelinvasionen 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidenz: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens, der Funktionalität und der Lebensqualität gleichwertig?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

2.4.1. Aggregierte Evidenz

<p>Winquist, E., et al. (2007). Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. <i>Head Neck</i> 29(1): 38-46. (Winquist et al., 2007)</p> <p>Inkludierte Studien: (Bachaud et al., 1996; Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004; Smid et al., 2003)</p>	<p>Design: Systematic Review/ Metaanalyse Suchdatum: 09/2004 Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Physican Data Query, Canadian Medical Association Infobase, National Guideline Clearinghouse, ASCO proceedings, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, European Society of Therapeutic Radiology and Oncology, European Society for Medical Oncology</p> <p>Teilnehmercharakteristika der RCTs: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx</p> <p>Ausschluss: RCTs, die nicht auf Englisch veröffentlicht wurden</p> <p>Medianer Follow Up: 32 - > 60 Monate</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=947</p>	<p>RCTs mit Vergleich der Therapien:</p> <p>Intervention: Postoperative Chemoradiotherapie (RCX) vs.</p> <p>Kontrolle: Alleinige konformale (konventionell fraktionierte) Radiotherapie (RT)</p>	<p>Lokoregionäre Rezidivhäufigkeit/ Lokoregionäre Kontrolle</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), Fernmetastasen Gesamtüberleben (OS) Toxizität</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RCX vs RT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Lokoregionäre Rezidivrate</td> </tr> <tr> <td>Gesamt (n=4 RCTs)</td> <td>RR=0,59 [0,47-0,75] NNT=8 [6-14] P<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Progressionsfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>Gesamt (n=1 RCTs)</td> <td>HR=0,75 [0,56-0,99] p=0,04</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre (n=1 RCT)</td> <td>47% vs 36%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Disease Free Survival (DFS)</td> </tr> <tr> <td>(n=3 RCTs)</td> <td>statistisch sign. Überlebensvorteil in 2 von 3 RCTs (RCX vs. RT) - kein Meta-Schätzer</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>(n=3 RCTs)</td> <td>RR=0,80 [0,71-0,90]</td> </tr> </table>		RCX vs RT	Lokoregionäre Rezidivrate		Gesamt (n=4 RCTs)	RR=0,59 [0,47-0,75] NNT=8 [6-14] P<0,0001	Progressionsfreies Überleben		Gesamt (n=1 RCTs)	HR=0,75 [0,56-0,99] p=0,04	5-Jahre (n=1 RCT)	47% vs 36%	Disease Free Survival (DFS)		(n=3 RCTs)	statistisch sign. Überlebensvorteil in 2 von 3 RCTs (RCX vs. RT) - kein Meta-Schätzer	Gesamtüberleben (OS)		(n=3 RCTs)	RR=0,80 [0,71-0,90]	<p>7/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt. Folgenden Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein a priori Studiendesign Keine Liste der ausgeschlossenen Studien wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien wurde für die Schlussfolgerungen nicht berücksichtigt Wahrscheinlichkeit von Publikationsbias wurde nicht untersucht <p>Funding: Cancer Care Ontario, Ontario Ministry of Health</p>	<p>Studientyp: systematischer Review & Metaanalyse</p> <p>Level of Evidence: 1a</p>
	RCX vs RT																									
Lokoregionäre Rezidivrate																										
Gesamt (n=4 RCTs)	RR=0,59 [0,47-0,75] NNT=8 [6-14] P<0,0001																									
Progressionsfreies Überleben																										
Gesamt (n=1 RCTs)	HR=0,75 [0,56-0,99] p=0,04																									
5-Jahre (n=1 RCT)	47% vs 36%																									
Disease Free Survival (DFS)																										
(n=3 RCTs)	statistisch sign. Überlebensvorteil in 2 von 3 RCTs (RCX vs. RT) - kein Meta-Schätzer																									
Gesamtüberleben (OS)																										
(n=3 RCTs)	RR=0,80 [0,71-0,90]																									

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=476)</th> <th>RCX (N=471)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>87</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>105</td> <td>129</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>93</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Larynx, gesamt</td> <td>102</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>Andere Entitäten (k.A.)</td> <td>89</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=476)	RCX (N=471)	Primärtumorlokalisierung (n)			Mundhöhle	87	71	Oropharynx	105	129	Hypopharynx	93	82	Larynx, gesamt	102	107	Andere Entitäten (k.A.)	89	82			<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">NNT=8 [6-17] p=0,0002</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Akute Toxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Akute Toxizitäten wurden häufiger bei RCX als bei RT berichtet. Kein Meta-Schätzer</td> </tr> <tr> <td>(n=1 RCT)</td> <td colspan="2">77% vs. 34% p=0,0001</td> </tr> <tr> <td>Grad 3&4 Toxizitäten</td> <td colspan="2">Mukositis, Schluckstörungen Gefolgt von: hämatologische Ereignisse, Übelkeit und Erbrechen</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>(n=3 RCTs)</td> <td colspan="2">Keine signifikanten Unterschiede zw. RCX vs. RT</td> </tr> </table>		NNT=8 [6-17] p=0,0002		Akute Toxizität			Akute Toxizitäten wurden häufiger bei RCX als bei RT berichtet. Kein Meta-Schätzer			(n=1 RCT)	77% vs. 34% p=0,0001		Grad 3&4 Toxizitäten	Mukositis, Schluckstörungen Gefolgt von: hämatologische Ereignisse, Übelkeit und Erbrechen		Spättoxizität			(n=3 RCTs)	Keine signifikanten Unterschiede zw. RCX vs. RT			
	RT (n=476)	RCX (N=471)																																														
Primärtumorlokalisierung (n)																																																
Mundhöhle	87	71																																														
Oropharynx	105	129																																														
Hypopharynx	93	82																																														
Larynx, gesamt	102	107																																														
Andere Entitäten (k.A.)	89	82																																														
	NNT=8 [6-17] p=0,0002																																															
Akute Toxizität																																																
Akute Toxizitäten wurden häufiger bei RCX als bei RT berichtet. Kein Meta-Schätzer																																																
(n=1 RCT)	77% vs. 34% p=0,0001																																															
Grad 3&4 Toxizitäten	Mukositis, Schluckstörungen Gefolgt von: hämatologische Ereignisse, Übelkeit und Erbrechen																																															
Spättoxizität																																																
(n=3 RCTs)	Keine signifikanten Unterschiede zw. RCX vs. RT																																															
<p>Rewari, A. N., et al. (2006). Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. <i>Cancer</i> 112(2): 123-129.</p> <p>(Rewari et al., 2006) Gepoolte Datenanalyse von 3 RCT</p>	<p>Region/ Setting: USA, monozentrisch (Yale) Rekrutierungszeitraum: 1980-1999 3 RCTs: RCT 1980-1986: RT vs. RT+ Mitomycin RCT 1986-1992: RT vs. RT+ Mitomycin+ Dicumarol RCT 1992-1999: RT vs. a) RT+ Mitomycin oder b.) RT+ Porfiromycin</p> <p>Einschlusskriterien: - unbehandelte histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Nasopharynx, paranasale Sinus, Cancer of unknown primary ≥3 positive Lymphknoten (LK)</p>	<p>Kontrolle: Alleinige postoperative RT mit 54Gy (Minimum)-60Gy (Median) in Fraktionen zu je 1,8-2Gy/5d pro Woche</p> <p>Intervention: <u>RCT 1:</u> Postoperative RT ≤60Gy + Mitomycin C: 15mg/m2 KOF iv. an Tag5 der RT Pat. mit RT ≥60Gy erhalten eine zweite Dosis an Tag47 oder 50 mit Ausnahme bzw. Dosisreduktion von Pat. mit Hämatotoxizität Grad 3 oder 4.</p>	<p>Lokoregionäre Rezidivhäufigkeit (Rezidivfreies Überleben)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Fernmetastasen</p> <p>Toxizität (hämatologisch/ nicht-hämatologisch)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>Kombinierte Therapie (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Rezidivrate</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>31/103 (69,9%)</td> <td>15/102 (85,3%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,008</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td colspan="2">p=0,017 log rank</td> </tr> <tr> <td>LK+, 5-Jahre</td> <td>64,4% p=0,096</td> <td>83,2%</td> </tr> <tr> <td>Resektionsränder+, 5-Jahre</td> <td>70,1% p>0,50</td> <td>82,0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>51,0%</td> <td>49,4%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p>0,50</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Kombinierte Therapie (n)	Lokoregionäre Rezidivrate			5-Jahre	31/103 (69,9%)	15/102 (85,3%)		p=0,008		10-Jahre	p=0,017 log rank		LK+, 5-Jahre	64,4% p=0,096	83,2%	Resektionsränder+, 5-Jahre	70,1% p>0,50	82,0%	Gesamtüberleben			5-Jahre	51,0%	49,4%		p>0,50		<p>Generierung der Randomisierungssequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Overall Survival: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: Gepoolte Individual-Datenanalyse von 3 RCTs Ohne systematischen Review</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>												
	RT	Kombinierte Therapie (n)																																														
Lokoregionäre Rezidivrate																																																
5-Jahre	31/103 (69,9%)	15/102 (85,3%)																																														
	p=0,008																																															
10-Jahre	p=0,017 log rank																																															
LK+, 5-Jahre	64,4% p=0,096	83,2%																																														
Resektionsränder+, 5-Jahre	70,1% p>0,50	82,0%																																														
Gesamtüberleben																																																
5-Jahre	51,0%	49,4%																																														
	p>0,50																																															

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																										
<p>RCT 1&2: (Haffty et al., 1997; Haffty et al., 1993)</p> <p>RCT 3: (Haffty et al., 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> American Joint Commission on Cancer (AJCC) Stadium III-IV oder AJCC-Stadium I-II + Hochrisikoeigenschaften (lt. Tumorboard) Pat. mit postoperativer Radiotherapie Alter 20 –80 Jahre Keine Fernmetastasen Keine vorherige Strahlenbehandlung Keine malignen Tumore ≤5 Jahre Keine Chemotherapie ≤3 Jahre adäquate hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter, unauffälliges Blutbild → Chemotherapiefähigkeit nach Karnofsky-Kriterien <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Magengeschwür, Ösophagusvarizen, hämorrhagische Diathese <p>Teilnehmercharakteristika: N=205</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=103)</th> <th>Kombinierte Therapie (n=102)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>82</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>21</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Alter (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 60 Jahre</td> <td>77</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>> 60 Jahre</td> <td>23</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>34</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>23</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>18 (17%)</td> <td>24 (23%)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Paranasale Sinus</td> <td>11</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T0</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=103)	Kombinierte Therapie (n=102)	Geschlecht (n)			Männer	82	82	Frauen	21	15	Alter (n)			< 60 Jahre	77	82	> 60 Jahre	23	20	Primärtumorlokalisation (n):			Mundhöhle	34	31	Oropharynx	23	25	Hypopharynx	15	16	Larynx	18 (17%)	24 (23%)	Nasopharynx	1	0	Paranasale Sinus	11	5	unbekannt	1	0	Krankheitsstadium (n):			T0	2	0	<p>RCT2: postoperative RT + Mitomycin C: 15mg/m2 KOF +300mg Dicumarol 1 Tag vor Gabe d. Mitomycin C und 200mg Dicumarol 1 Tag nach Gabe von Mitomycin C</p> <p>RCT3: wie RCT 2, jedoch Patienten, die nicht RT+ Mitomycin C erhalten, bekommen RT+ Porfiromycin 40mg/m2 KOF iv. Tag5 und Tag47 (→ Ausschluss dieser Pat. für die gepoolte Analyse)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n)</th> <th>Kombinierte Therapie (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>RCT1: 120 RCT2: 83 RCT3: 128 Gesamt: 331</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet (postoperative RT-Therapie bzw. kombinierte Therapie)</td> <td>103</td> <td>102</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n)	Kombinierte Therapie (n)	Randomisiert	RCT1: 120 RCT2: 83 RCT3: 128 Gesamt: 331		Ausgewertet (postoperative RT-Therapie bzw. kombinierte Therapie)	103	102		<table border="1"> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>22,3% p=0,558</td> <td>19,0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">hämatologisch</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin ≤11g/mm3</td> <td>N=10/10 3</td> <td>N=13/10 2</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie ≤4000 Leukos/mm3</td> <td>N=34/10 3</td> <td>N=68/10 2</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie ≤100.000 Thrombos/mm3</td> <td>N=13/10 3</td> <td>N=49/10 2</td> </tr> <tr> <td colspan="3">nicht-hämatologisch</td> </tr> <tr> <td>Mukositis (leicht-schwer)</td> <td>N=87/100 0 (87%)</td> <td>N=81/98 (82,7%)</td> </tr> <tr> <td>Epidermitis (leicht-schwer)</td> <td>N=57/100 0 (57%)</td> <td>N=69/100 0 (69%)</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/ Erbrechen (leicht-+mittelgradig)</td> <td>N=3/100 (3%)</td> <td>N=9/101 (9%)</td> </tr> </table> <p>Fazit: der Autoren: <i>"These results confirm significant gains in locoregional control using concurrent chemoradiotherapy in the postoperative setting for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. The lack of consensus over a benefit in the rates of overall survival and distant metastasis emphasizes the need for further prospective trials [...]"</i></p>	5-Jahre	22,3% p=0,558	19,0%	Toxizität			hämatologisch			Hämoglobin ≤11g/mm3	N=10/10 3	N=13/10 2	Leukopenie ≤4000 Leukos/mm3	N=34/10 3	N=68/10 2	Thrombozytopenie ≤100.000 Thrombos/mm3	N=13/10 3	N=49/10 2	nicht-hämatologisch			Mukositis (leicht-schwer)	N=87/100 0 (87%)	N=81/98 (82,7%)	Epidermitis (leicht-schwer)	N=57/100 0 (57%)	N=69/100 0 (69%)	Übelkeit/ Erbrechen (leicht-+mittelgradig)	N=3/100 (3%)	N=9/101 (9%)	<p>Lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen, Toxizität: (?) Keine Angabe</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen Geringe Teilnehmerzahl Larynxkarzinom N=42/205 (20,5%)</p> <p>Widersprüchliche Angabe zum Gesamtüberleben zw. narrativem Ergebnis und Grafik.</p> <p>Stärken Homogenität der gepoolten Studien (gleiches Studienzentrum)</p> <p>Funding: keine Angabe</p>	
	RT (n=103)	Kombinierte Therapie (n=102)																																																																																														
Geschlecht (n)																																																																																																
Männer	82	82																																																																																														
Frauen	21	15																																																																																														
Alter (n)																																																																																																
< 60 Jahre	77	82																																																																																														
> 60 Jahre	23	20																																																																																														
Primärtumorlokalisation (n):																																																																																																
Mundhöhle	34	31																																																																																														
Oropharynx	23	25																																																																																														
Hypopharynx	15	16																																																																																														
Larynx	18 (17%)	24 (23%)																																																																																														
Nasopharynx	1	0																																																																																														
Paranasale Sinus	11	5																																																																																														
unbekannt	1	0																																																																																														
Krankheitsstadium (n):																																																																																																
T0	2	0																																																																																														
	RT (n)	Kombinierte Therapie (n)																																																																																														
Randomisiert	RCT1: 120 RCT2: 83 RCT3: 128 Gesamt: 331																																																																																															
Ausgewertet (postoperative RT-Therapie bzw. kombinierte Therapie)	103	102																																																																																														
5-Jahre	22,3% p=0,558	19,0%																																																																																														
Toxizität																																																																																																
hämatologisch																																																																																																
Hämoglobin ≤11g/mm3	N=10/10 3	N=13/10 2																																																																																														
Leukopenie ≤4000 Leukos/mm3	N=34/10 3	N=68/10 2																																																																																														
Thrombozytopenie ≤100.000 Thrombos/mm3	N=13/10 3	N=49/10 2																																																																																														
nicht-hämatologisch																																																																																																
Mukositis (leicht-schwer)	N=87/100 0 (87%)	N=81/98 (82,7%)																																																																																														
Epidermitis (leicht-schwer)	N=57/100 0 (57%)	N=69/100 0 (69%)																																																																																														
Übelkeit/ Erbrechen (leicht-+mittelgradig)	N=3/100 (3%)	N=9/101 (9%)																																																																																														

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																				
	<table border="1"> <tr><td>T1</td><td>11</td><td>10</td></tr> <tr><td>T2</td><td>25</td><td>34</td></tr> <tr><td>T3</td><td>37</td><td>24</td></tr> <tr><td>T4</td><td>17</td><td>27</td></tr> <tr><td>Krankheitsstadium n. AJCC(n):</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>I</td><td>6</td><td>3</td></tr> <tr><td>II</td><td>14</td><td>13</td></tr> <tr><td>III</td><td>30</td><td>31</td></tr> <tr><td>IV</td><td>42</td><td>47</td></tr> <tr><td>Lymphknotenstadium (n)</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>0</td><td>41</td><td>43</td></tr> <tr><td>1</td><td>18</td><td>23</td></tr> <tr><td>2</td><td>32</td><td>24</td></tr> <tr><td>3</td><td>5</td><td>6</td></tr> <tr><td>Hochrisikoeigenschaften (n):</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Resektionsränder</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Positiv</td><td>25</td><td>30</td></tr> <tr><td>Negativ</td><td>60</td><td>53</td></tr> <tr><td>unbekannt</td><td>18</td><td>17</td></tr> <tr><td>Lymphknotenstatus (n)</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>0-1 positiv</td><td>55</td><td>41</td></tr> <tr><td>>1 positiv</td><td>32</td><td>38</td></tr> <tr><td>unbekannt</td><td>14</td><td>15</td></tr> </table>	T1	11	10	T2	25	34	T3	37	24	T4	17	27	Krankheitsstadium n. AJCC(n):			I	6	3	II	14	13	III	30	31	IV	42	47	Lymphknotenstadium (n)			0	41	43	1	18	23	2	32	24	3	5	6	Hochrisikoeigenschaften (n):			Resektionsränder			Positiv	25	30	Negativ	60	53	unbekannt	18	17	Lymphknotenstatus (n)			0-1 positiv	55	41	>1 positiv	32	38	unbekannt	14	15				
T1	11	10																																																																								
T2	25	34																																																																								
T3	37	24																																																																								
T4	17	27																																																																								
Krankheitsstadium n. AJCC(n):																																																																										
I	6	3																																																																								
II	14	13																																																																								
III	30	31																																																																								
IV	42	47																																																																								
Lymphknotenstadium (n)																																																																										
0	41	43																																																																								
1	18	23																																																																								
2	32	24																																																																								
3	5	6																																																																								
Hochrisikoeigenschaften (n):																																																																										
Resektionsränder																																																																										
Positiv	25	30																																																																								
Negativ	60	53																																																																								
unbekannt	18	17																																																																								
Lymphknotenstatus (n)																																																																										
0-1 positiv	55	41																																																																								
>1 positiv	32	38																																																																								
unbekannt	14	15																																																																								

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

2.4.2. Primärliteratur

<p>Ang K.K., et al. (2001). Randomized trial addressing risk features and time factors of radiotherapy plus surgery in advanced head-and-neck cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 51(3):571-8.</p> <p>(Ang et al., 2001)</p>	<p>Region/ Setting: USA, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 08/1991-03/1995 Follow-Up: 5 Jahre (Median) Einschlusskriterien: histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx mit Notwendigkeit einer Kombinationstherapie aus Chirurgie und postoperativer Radiotherapie Zubrod Performance Status Grad 0-2.</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=213</p> <table border="1" data-bbox="405 1106 837 1313"> <tr><td>Geschlecht (n)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>163</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>50</td></tr> <tr><td>Altersmedian [Min-Max]</td><td>57 [20-83]</td></tr> </table>	Geschlecht (n)		Männer	163	Frauen	50	Altersmedian [Min-Max]	57 [20-83]	<p>Risikostratifizierung der Teilnehmer in „low“, „intermediate“, „high“-risk</p> <p>„low“-risk: keine ungünstigen pathologischen Faktoren „intermediate“-risk: 1 ungünstiger prognostischer Faktor (ausgenommen: extrakapsuläre Ausbreitung(ECE)) „high-risk“: extrakapsuläre Ausbreitung oder ≥2 ungünstige Prognosefaktoren</p> <p>Kontrolle: „low risk“: keine postoperative Radiotherapie</p> <p>„intermediate risk“: 57,6 Gy/6,5 Wochen</p> <p>Intervention: „high-risk“:</p>	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Fernmetastasen</p> <p>Früh-/Spättoxizität</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Low risk noPORT</td> <td>Intermediate risk 57,6Gy/6.5W</td> <td>High risk 63Gy/5W</td> <td>63Gy/7W</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Lokoregionale Kontrolle</td> </tr> <tr> <td>LRC log rank</td> <td colspan="4">Low vs. intermediate vs High-risk p=0,003</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>90%</td> <td>94%</td> <td>68%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td colspan="4">Low vs. intermediate vs High-risk p=0,0001</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>83%</td> <td>66%</td> <td>42%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Fernmetastasen</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>3%</td> <td>4%</td> <td>33%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td></td> <td>5 (16%)</td> <td>47 (62%)</td> <td>27 (36%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">p=0,001</td> </tr> <tr> <td>Ernährung via Sonde</td> <td></td> <td>13 (39%)</td> <td>39 (51%)</td> <td>35 (47%)</td> </tr> </table>		Low risk noPORT	Intermediate risk 57,6Gy/6.5W	High risk 63Gy/5W	63Gy/7W	Lokoregionale Kontrolle					LRC log rank	Low vs. intermediate vs High-risk p=0,003				5-Jahre	90%	94%	68%		Gesamtüberleben					Gesamtüberleben	Low vs. intermediate vs High-risk p=0,0001				5-Jahre	83%	66%	42%		Fernmetastasen					5-Jahre	3%	4%	33%		Frühtoxizität					Mukositis		5 (16%)	47 (62%)	27 (36%)				p=0,001		Ernährung via Sonde		13 (39%)	39 (51%)	35 (47%)	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
Geschlecht (n)																																																																															
Männer	163																																																																														
Frauen	50																																																																														
Altersmedian [Min-Max]	57 [20-83]																																																																														
	Low risk noPORT	Intermediate risk 57,6Gy/6.5W	High risk 63Gy/5W	63Gy/7W																																																																											
Lokoregionale Kontrolle																																																																															
LRC log rank	Low vs. intermediate vs High-risk p=0,003																																																																														
5-Jahre	90%	94%	68%																																																																												
Gesamtüberleben																																																																															
Gesamtüberleben	Low vs. intermediate vs High-risk p=0,0001																																																																														
5-Jahre	83%	66%	42%																																																																												
Fernmetastasen																																																																															
5-Jahre	3%	4%	33%																																																																												
Frühtoxizität																																																																															
Mukositis		5 (16%)	47 (62%)	27 (36%)																																																																											
			p=0,001																																																																												
Ernährung via Sonde		13 (39%)	39 (51%)	35 (47%)																																																																											

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																				
	<table border="1"> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>80 (37,6%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>66 (31,0%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>29 (13,6%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>38 (17,8%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T3-T4</td> <td>129 (61%)</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>N2-3</td> <td>123 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium n. AJCC(n):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>9 (4%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>103 (48%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>81 (38%)</td> </tr> <tr> <td>Ohne Zuordnung</td> <td>20 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenerkrankung</td> <td>104 (49%)</td> </tr> <tr> <td>direkte Ausbreitung Primärtumor</td> <td>14 (7%)</td> </tr> </table>	Primärtumorlokalisation (n)		Mundhöhle	80 (37,6%)	Oropharynx	66 (31,0%)	Hypopharynx	29 (13,6%)	Larynx	38 (17,8%)	Tumorstadium (n)		T3-T4	129 (61%)	Lymphknotenstadium (n)		N2-3	123 (58%)	Krankheitsstadium n. AJCC(n):		II	9 (4%)	III	103 (48%)	IV	81 (38%)	Ohne Zuordnung	20 (10%)	Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)		Lymphknotenerkrankung	104 (49%)	direkte Ausbreitung Primärtumor	14 (7%)	<p>Arm A: 63 Gy/5 Wochen (CF: continuous fractionation) Arm B: 63 Gy/7 Wochen (AF: accelerated fractionation)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Low risk</td> <td>Intermediate risk</td> <td>High risk</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>63Gy/5W 63Gy/7W</td> </tr> <tr> <td>registrierte TN</td> <td colspan="4">288</td> </tr> <tr> <td>ineligible TN</td> <td colspan="4">30</td> </tr> <tr> <td>Gruppenzugeteilt(ZT)/randomisiert (R)</td> <td>31 (ZT)</td> <td>31 (ZT)</td> <td>76 (R)</td> <td>75 (R)</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>31</td> <td>31</td> <td>76</td> <td>75</td> </tr> </table>		Low risk	Intermediate risk	High risk						63Gy/5W 63Gy/7W	registrierte TN	288				ineligible TN	30				Gruppenzugeteilt(ZT)/randomisiert (R)	31 (ZT)	31 (ZT)	76 (R)	75 (R)	Ausgewertet	31	31	76	75		<table border="1"> <tr> <td colspan="5">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwerere Nebenwirkungen ≥ Grad 2 RTOG/ EORTC (n)</td> <td></td> <td>5/31</td> <td>26/76</td> <td>25/75</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>k.A.</td> <td>17%</td> <td>38%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">p=0,94</td> </tr> </table>	Spättoxizität					Schwerere Nebenwirkungen ≥ Grad 2 RTOG/ EORTC (n)		5/31	26/76	25/75	5-Jahre	k.A.	17%	38%	42%				p=0,94		<p>Lokoregionale Kontrolle, Fernmetastasen, Toxizität: (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: Alle Endpunkte: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p>	
Primärtumorlokalisation (n)																																																																																										
Mundhöhle	80 (37,6%)																																																																																									
Oropharynx	66 (31,0%)																																																																																									
Hypopharynx	29 (13,6%)																																																																																									
Larynx	38 (17,8%)																																																																																									
Tumorstadium (n)																																																																																										
T3-T4	129 (61%)																																																																																									
Lymphknotenstadium (n)																																																																																										
N2-3	123 (58%)																																																																																									
Krankheitsstadium n. AJCC(n):																																																																																										
II	9 (4%)																																																																																									
III	103 (48%)																																																																																									
IV	81 (38%)																																																																																									
Ohne Zuordnung	20 (10%)																																																																																									
Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)																																																																																										
Lymphknotenerkrankung	104 (49%)																																																																																									
direkte Ausbreitung Primärtumor	14 (7%)																																																																																									
	Low risk	Intermediate risk	High risk																																																																																							
				63Gy/5W 63Gy/7W																																																																																						
registrierte TN	288																																																																																									
ineligible TN	30																																																																																									
Gruppenzugeteilt(ZT)/randomisiert (R)	31 (ZT)	31 (ZT)	76 (R)	75 (R)																																																																																						
Ausgewertet	31	31	76	75																																																																																						
Spättoxizität																																																																																										
Schwerere Nebenwirkungen ≥ Grad 2 RTOG/ EORTC (n)		5/31	26/76	25/75																																																																																						
5-Jahre	k.A.	17%	38%	42%																																																																																						
			p=0,94																																																																																							

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					Kein Studienprotokoll publiziert Schwächen Geringe Teilnehmerzahl Larynxkarzinom N=38/213 (17,8%) – multiple Endpunkte und statistische Tests ohne Fallzahlplanung oder Adjustierung für Anzahl der stat. Tests Stärken Detaillierte Angaben zur Radiotherapie. Hoher Grad an	

2.4. Evidenztafel Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																								
<p>Argiris A, et al. (2008). Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and neck cancer. <u>Laryngo-</u> <u>scope</u>.118(3):444-9.</p>	<p>Region/ Setting: USA, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 1994-2002 Follow-Up: 5,3 Jahre (Median) Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unbehandelte histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome ohne Fernmetastasen nach chirurgischer Resektion ohne Resterkrankung + mind. eine Hochrisikoeigenschaft: - ≥3 positive Lymphknoten (LK) - extrakapsuläre Ausbreitung - perineurale Invasion am Ort d. Primärtumors - intravaskuläre Invasion 	<p>Kontrolle: alleinige postoperative RT, konventionell fraktioniert: 180cGy/d- 5d pro Woche, Gesamtdosis 59,4 Gy über 6,5 Wochen, sofort nach Wundheilung, nicht später als 10 Wochen nach Chirurgie</p> <p>RT klinisch unbeteiligte Bereiche: 50,4 Gy in 28 Fraktionen je 180cGy/d</p>	<p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Therapieversagen (Pattern of failure)</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (Arm A)</th> <th>RCX (Arm B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>58% p=0,27</td> <td>71%</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>65% p=0,38</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>53% p=0,72</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>DFS, gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,82 p=0,60</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>51%</td> <td>74%</td> </tr> </tbody> </table>		RT (Arm A)	RCX (Arm B)	Krankheitsfreies Überleben (DFS)			2-Jahre	58% p=0,27	71%	3-Jahre	65% p=0,38	54%	5-Jahre	53% p=0,72	49%	DFS, gesamt	HR=0,82 p=0,60		Gesamtüberleben			2-Jahre	51%	74%	<p>Standardisierung der Intervention. Detailliert Beschreibung der ineligen Teilnehmer Funding National Cancer Institute</p> <p>Generierung der Randomisierung (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT (Arm A)	RCX (Arm B)																												
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																														
2-Jahre	58% p=0,27	71%																												
3-Jahre	65% p=0,38	54%																												
5-Jahre	53% p=0,72	49%																												
DFS, gesamt	HR=0,82 p=0,60																													
Gesamtüberleben																														
2-Jahre	51%	74%																												

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																		
Argiris et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> - mikroskopische Beteiligung ($\leq 0,5$ mm) Resektionsränder - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2. - Alter [18 Jahre;] - adäquate hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter, unauffälliges Blutbild <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bösartige maligne Erkrankung ≤ 5 Jahre - vorherige Chemo- oder Radiotherapie <p>Teilnehmercharakteristika: N=72</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=36)</th> <th>RCX (n=36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>27</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>9</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Alter (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 65 Jahre</td> <td>30</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>17</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>10</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=36)	RCX (n=36)	Geschlecht (n)			Männer	27	33	Frauen	9	3	Alter (n)			< 65 Jahre	30	28	≥ 65 Jahre	6	8	Primärtumorlokalisierung (n):			Mundhöhle	17	8	Oropharynx	10	13	<p>RT Hochrisikobereiche Boost, i.d.R. 900cGy in 5 Fraktionen (Tumorbett gesamt 59,4 Gy)</p> <p>Intervention: Postoperative RT, konventionell fraktioniert+ Carboplatin (100mg/m²) 1x pro Woche / 6 Wochen jeweils vor der RT Dosisanpassung möglich nach hämatologischen Parametern</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n)</th> <th>RCX (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>36</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: disease free survival (DFS), Überleben (OS)</td> <td>36</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: Toxizität</td> <td>34</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n)	RCX (n)	randomisierte Pat.	36	36	ausgewertet: disease free survival (DFS), Überleben (OS)	36	36	ausgewertet: Toxizität	34	36		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>p=0,04</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>51% 71% p=0,07</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>44% 51% p= keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>OS, gesamt</td> <td>HR= 0,90, p=0,73</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Therapieversagen (Pattern of failure)</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle, gesamt</td> <td>N=23 N=11</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle, nur Krebs</td> <td>N=11 N=17</td> </tr> <tr> <td>Rezidive, regional</td> <td>N=10 N=8</td> </tr> <tr> <td>Rezidive, fern</td> <td>N=3 N=7</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Grade 4 (National Cancer Institute)</td> <td>N=0 N=0</td> </tr> <tr> <td>Grade3</td> <td>18% 36% p=0,17</td> </tr> </table>		p=0,04	3-Jahre	51% 71% p=0,07	5-Jahre	44% 51% p= keine Angabe	OS, gesamt	HR= 0,90, p=0,73	Therapieversagen (Pattern of failure)		Todesfälle, gesamt	N=23 N=11	Todesfälle, nur Krebs	N=11 N=17	Rezidive, regional	N=10 N=8	Rezidive, fern	N=3 N=7	Toxizität		Grade 4 (National Cancer Institute)	N=0 N=0	Grade3	18% 36% p=0,17	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung DFS, Pattern of failure, Toxizität: (?) Keine Angabe Survival: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten Alle Endpunkte: (+) geringes Risiko</p>	
	RT (n=36)	RCX (n=36)																																																																						
Geschlecht (n)																																																																								
Männer	27	33																																																																						
Frauen	9	3																																																																						
Alter (n)																																																																								
< 65 Jahre	30	28																																																																						
≥ 65 Jahre	6	8																																																																						
Primärtumorlokalisierung (n):																																																																								
Mundhöhle	17	8																																																																						
Oropharynx	10	13																																																																						
	RT (n)	RCX (n)																																																																						
randomisierte Pat.	36	36																																																																						
ausgewertet: disease free survival (DFS), Überleben (OS)	36	36																																																																						
ausgewertet: Toxizität	34	36																																																																						
	p=0,04																																																																							
3-Jahre	51% 71% p=0,07																																																																							
5-Jahre	44% 51% p= keine Angabe																																																																							
OS, gesamt	HR= 0,90, p=0,73																																																																							
Therapieversagen (Pattern of failure)																																																																								
Todesfälle, gesamt	N=23 N=11																																																																							
Todesfälle, nur Krebs	N=11 N=17																																																																							
Rezidive, regional	N=10 N=8																																																																							
Rezidive, fern	N=3 N=7																																																																							
Toxizität																																																																								
Grade 4 (National Cancer Institute)	N=0 N=0																																																																							
Grade3	18% 36% p=0,17																																																																							

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																					
	<table border="1"> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>3</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T0-3</td> <td>22</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>14</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>N0-1</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>N2-3</td> <td>33</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>34</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Hochrisikoeigenschaften (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Resektionsränder</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td>10</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>26</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>perineurale Invasion</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>7</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>29</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>extrakapsuläre Ausbreitung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>28</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </table>	Hypopharynx	6	2	Larynx	3	13	Krankheitsstadium (n):			T0-3	22	26	T4	14	10	N0-1	3	7	N2-3	33	29	III	2	4	IV	34	32	Hochrisikoeigenschaften (n):			Resektionsränder			Positiv	10	11	Negativ	26	24	unbekannt	0	1	perineurale Invasion			Ja	7	7	Nein	29	27	unbekannt	0	2	extrakapsuläre Ausbreitung			Ja	28	26	Nein	8	9	unbekannt	0	1			<table border="1"> <tr> <td>Gastrostomie, PEG</td> <td>N=8</td> <td>N=7</td> </tr> </table>	Gastrostomie, PEG	N=8	N=7	<p>Selektives Reporting (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen Studie vorzeitig beendet, wegen langsamer Rekrutierung → a priori Power Berechnung durchgeführt berechnete Teilnehmerzahl nicht erreicht. Geringe Teilnehmerzahl mit Larynxkarzinom n=16/72 (22,2%)</p> <p>Funding: keine Angabe</p>	
Hypopharynx	6	2																																																																									
Larynx	3	13																																																																									
Krankheitsstadium (n):																																																																											
T0-3	22	26																																																																									
T4	14	10																																																																									
N0-1	3	7																																																																									
N2-3	33	29																																																																									
III	2	4																																																																									
IV	34	32																																																																									
Hochrisikoeigenschaften (n):																																																																											
Resektionsränder																																																																											
Positiv	10	11																																																																									
Negativ	26	24																																																																									
unbekannt	0	1																																																																									
perineurale Invasion																																																																											
Ja	7	7																																																																									
Nein	29	27																																																																									
unbekannt	0	2																																																																									
extrakapsuläre Ausbreitung																																																																											
Ja	28	26																																																																									
Nein	8	9																																																																									
unbekannt	0	1																																																																									
Gastrostomie, PEG	N=8	N=7																																																																									

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																												
<p>Bachaud J.M., et al. (1996). Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 36(5):999-1004.</p> <p>(Bachaud et al., 1996)</p>	<p>Region/ Setting: Frankreich, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 04/1984-03/1988</p> <p>Einschlusskriterien: Überweisung wg. post-op Bestrahlung von Stadium III oder IV Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Cancer of unknown primary mit metastatischen Halslymphknoten <u>mit</u> histologisch gesichertem extrakapsuläre Ausbreitung (ECS) in Gewebeproben</p> <p>Ausschlusskriterien: Karnofsky-Index <60, med. Vorbehandlung vor OP, großer Resttumor nach OP, Fernmetastasen vorhanden zum Zeitpunkt der Bestrahlung, gleichzeitiger oder vorausgegangener Zweittumor (ohne nicht-melanotischer Hautkrebs), Serumkreatinin >100 µ/l, Leukozyten <4.000/mm³, Thrombozyten <100.000/mm³</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=88</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT (n=45)</td> <td>RCX (n=43)</td> </tr> </table>		RT (n=45)	RCX (n=43)	<p>Kontrolle: alleinige Postoperative RT, konventionell fraktioniert: 1.7Gy/d- 5d pro Woche</p> <p>Nach Initialdosis von 54Gy: Boost d. Primärlokalisation und/oder Halslymphknoten nach TN Stadium, bei positiven Resektionsrändern (<5mm) gesamt: 65-70Gy (mit 1,8-2Gy Dosen), Gesamtdosis für metastasierte LK mit extrakapsulärer Ausbreitung: 65-74 Gy</p> <p>Intervention: Postoperative RT fraktioniert (s. Kontrolle) + Carboplatin (50mg) 1x pro Woche, 7-9 Zyklen je nach RT</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT (n)</td> <td>RCX (n)</td> </tr> </table>		RT (n)	RCX (n)	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Rezidivfreies Überleben (Zeit bis zum Rezidiv)</p> <p>Überleben ohne Fernmetastasen</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT (Arm A)</td> <td>RCX (Arm B)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>46%</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,27</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>13%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,38</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">p<0,01 Log rank</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>22</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Rezidivfreies Überleben (lokoregionäre)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>59%</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>55%</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">P=0,05 Log rank</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fernmetastasen (Proportion)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>81%</td> <td>73%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>49%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">Nicht signifikant (Log rank)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Disease free survival (DFS)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>44%</td> <td>68%</td> </tr> </table>		RT (Arm A)	RCX (Arm B)	Gesamtüberleben			2-Jahre	46%	72%		p=0,27		5-Jahre	13%	36%		p=0,38		Gesamt	p<0,01 Log rank		Median (Monate)	22	40	Rezidivfreies Überleben (lokoregionäre)			2-Jahre	59%	84%	5-Jahre	55%	70%	Gesamt	P=0,05 Log rank		Fernmetastasen (Proportion)			2-Jahre	81%	73%	5-Jahre	49%	58%	Gesamt	Nicht signifikant (Log rank)		Disease free survival (DFS)			2-Jahre	44%	68%	<p>Generierung der Randomisierungsequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Überleben ohne lokoregionäres</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT (n=45)	RCX (n=43)																																																																
	RT (n)	RCX (n)																																																																
	RT (Arm A)	RCX (Arm B)																																																																
Gesamtüberleben																																																																		
2-Jahre	46%	72%																																																																
	p=0,27																																																																	
5-Jahre	13%	36%																																																																
	p=0,38																																																																	
Gesamt	p<0,01 Log rank																																																																	
Median (Monate)	22	40																																																																
Rezidivfreies Überleben (lokoregionäre)																																																																		
2-Jahre	59%	84%																																																																
5-Jahre	55%	70%																																																																
Gesamt	P=0,05 Log rank																																																																	
Fernmetastasen (Proportion)																																																																		
2-Jahre	81%	73%																																																																
5-Jahre	49%	58%																																																																
Gesamt	Nicht signifikant (Log rank)																																																																	
Disease free survival (DFS)																																																																		
2-Jahre	44%	68%																																																																

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																
	<table border="1"> <tr><td>Primärtumorlokalisierung (%)</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>4</td><td>2</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>5</td><td>7</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>16</td><td>10</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>16</td><td>16</td></tr> <tr><td>Cancer of unknown primary (CUP)</td><td>3</td><td>4</td></tr> <tr><td>Krankheitsstadium AJCC (n)</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>III</td><td>15</td><td>6</td></tr> <tr><td>IV</td><td>29</td><td>33</td></tr> <tr><td>Behandlungsmodalität</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Primärtumor+ Lymphknotenentfernung</td><td>41</td><td>35</td></tr> <tr><td>nur Lymphadenektomie</td><td>3</td><td>4</td></tr> <tr><td>Resektionsränder</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Tumorfrei</td><td>23</td><td>24</td></tr> <tr><td>Mikroskopisch positiv</td><td>18</td><td>11</td></tr> </table>	Primärtumorlokalisierung (%)			Mundhöhle	4	2	Oropharynx	5	7	Hypopharynx	16	10	Larynx	16	16	Cancer of unknown primary (CUP)	3	4	Krankheitsstadium AJCC (n)			III	15	6	IV	29	33	Behandlungsmodalität			Primärtumor+ Lymphknotenentfernung	41	35	nur Lymphadenektomie	3	4	Resektionsränder			Tumorfrei	23	24	Mikroskopisch positiv	18	11	<table border="1"> <tr><td>randomisierte Pat.</td><td>45</td><td>43</td></tr> <tr><td>ausgewertet: alle Endpunkte außer</td><td>44</td><td>39</td></tr> <tr><td>Lost to follow-up</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr><td>ausgewertet: Toxizität</td><td>26</td><td>30</td></tr> </table>	randomisierte Pat.	45	43	ausgewertet: alle Endpunkte außer	44	39	Lost to follow-up	0	3	ausgewertet: Toxizität	26	30	<table border="1"> <tr><td>5-Jahre</td><td>23%</td><td>45%</td></tr> <tr><td>Gesamt</td><td colspan="2">P<0,02 Log rank</td></tr> <tr><td colspan="3">Spättoxizität</td></tr> <tr><td>>Grade 2 RTOG/ EORTC</td><td>N=4 (15%)</td><td>N=6 (20%)</td></tr> <tr><td>Stenose Hypopharynx</td><td>N=3</td><td>N=1</td></tr> <tr><td>Gastrostomie, PEG</td><td>N=0</td><td>N=1</td></tr> <tr><td>Schwere subkutane zervikale Fibrose</td><td>N=1</td><td>N=3</td></tr> <tr><td>Radionekrose Unterkiefer</td><td>N=0</td><td>N=1</td></tr> </table>	5-Jahre	23%	45%	Gesamt	P<0,02 Log rank		Spättoxizität			>Grade 2 RTOG/ EORTC	N=4 (15%)	N=6 (20%)	Stenose Hypopharynx	N=3	N=1	Gastrostomie, PEG	N=0	N=1	Schwere subkutane zervikale Fibrose	N=1	N=3	Radionekrose Unterkiefer	N=0	N=1	<p>Rezidiv, Überleben ohne Fernmetastasen, DFS, Toxizität: (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten Alle Endpunkte ohne Toxizität: (+) geringes Risiko</p> <p>Toxizität: (-) hohes Risiko Loss-to follow-up ++</p>	
Primärtumorlokalisierung (%)																																																																																						
Mundhöhle	4	2																																																																																				
Oropharynx	5	7																																																																																				
Hypopharynx	16	10																																																																																				
Larynx	16	16																																																																																				
Cancer of unknown primary (CUP)	3	4																																																																																				
Krankheitsstadium AJCC (n)																																																																																						
III	15	6																																																																																				
IV	29	33																																																																																				
Behandlungsmodalität																																																																																						
Primärtumor+ Lymphknotenentfernung	41	35																																																																																				
nur Lymphadenektomie	3	4																																																																																				
Resektionsränder																																																																																						
Tumorfrei	23	24																																																																																				
Mikroskopisch positiv	18	11																																																																																				
randomisierte Pat.	45	43																																																																																				
ausgewertet: alle Endpunkte außer	44	39																																																																																				
Lost to follow-up	0	3																																																																																				
ausgewertet: Toxizität	26	30																																																																																				
5-Jahre	23%	45%																																																																																				
Gesamt	P<0,02 Log rank																																																																																					
Spättoxizität																																																																																						
>Grade 2 RTOG/ EORTC	N=4 (15%)	N=6 (20%)																																																																																				
Stenose Hypopharynx	N=3	N=1																																																																																				
Gastrostomie, PEG	N=0	N=1																																																																																				
Schwere subkutane zervikale Fibrose	N=1	N=3																																																																																				
Radionekrose Unterkiefer	N=0	N=1																																																																																				

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																								
	<table border="1"> <tr> <td>Makroskopisch positiv</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">extrakapsuläre Ausbreitung (Anzahl befallener LK ipsilateral)</td> </tr> <tr> <td><3</td> <td>29</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>3-6</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>>6 oder „bulky mass“</td> <td>11</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zeit von OP bis Beginn der Radiotherapie</td> </tr> <tr> <td><6 Wochen</td> <td>38</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>>6 Wochen</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> </table>	Makroskopisch positiv	0	0	extrakapsuläre Ausbreitung (Anzahl befallener LK ipsilateral)			<3	29	27	3-6	4	3	>6 oder „bulky mass“	11	9	Zeit von OP bis Beginn der Radiotherapie			<6 Wochen	38	34	>6 Wochen	6	5				<p>Selektives Reporting Keine Angaben zur akuten Toxizität: (-) hohes Risiko</p> <p>Schwächen Studie vorzeitig beendet, wegen langsamer Rekrutierung → geringe Power, initial Fallzahl von n=200 geplant Kein veröffentlichtes Studienprotokoll Funding: keine Angabe</p>	
Makroskopisch positiv	0	0																												
extrakapsuläre Ausbreitung (Anzahl befallener LK ipsilateral)																														
<3	29	27																												
3-6	4	3																												
>6 oder „bulky mass“	11	9																												
Zeit von OP bis Beginn der Radiotherapie																														
<6 Wochen	38	34																												
>6 Wochen	6	5																												

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																			
<p>Bernier J., et al. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. <i>N Engl J Med.</i> 350(19):1945-52. (Bernier et al., 2004) EORTC 22931 ID: NCT00002555</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch (23 Institutionen) Rekrutierungszeitraum: 02/1994-10/2000 Follow-Up: ~ 5 Jahre Einschlusskriterien: Unbehandelte, histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx, mit Stadien pT3 oder pT4 und aller N-Stadien, mit Ausnahme von T3N0, mit negativen Resektionsrändern, oder Tumorstadien 1 oder 2 mit N-Stadien 2 oder 3 ohne Metastasen (M0). Patienten mit Stadien T1 oder T2 und N0 oder N1 mit ungünstigen histologischen Befunden (extranodale Ausbreitung, positive Resektionsränder, perineurale Invasion, vaskuläre Tumorembolie), Mundhöhlen- oder Oropharynx-tumoren mit Lymphknotenbefall Level IV oder V nach Robins et al. Alter [18-70], WHO Performance Status 0, 1 oder 2 Serumkreatinin ≤120 µmol/l, Leukozyten >4.000 mm³, Thrombozyten >100.000/mm³, Hb≥11g/dl, u.a.</p>	<p>Kontrolle: alleinige Postoperative RT, konventionell fraktioniert: 2Gy/d- 5d pro Woche 54Gy Gesamtdosis in 27 Fraktionen in 5,5 Wochen f. Primärlokalisation und drainierende Halslymphknoten. Lokoregionäre Kontrolle (Rezidivhäufigkeit) Intervention: postoperative RT konventionell fraktioniert: 2Gy/d- 5d pro Woche (s.o.) + 100mg Cisplatin/m² KOF (Tag 1, 22, 43) Teilnehmerfluß:</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>RCX</td> </tr> </table>		RT	RCX	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS) Lokoregionäre Kontrolle (Rezidivhäufigkeit) Therapieversagen (Fernmetastasen& Zeittumore) Früh-/Spät-Toxizität</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>36%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,04 Log rank</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,75 p=0,02</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>23 [18-30]</td> <td>55 [33-75]</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>40%</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Log rank p=0,02</td> </tr> <tr> <td>Tod, gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,70 p=0,04</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate) +K195%</td> <td>32 [25-46]</td> <td>72 [51-94]</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäre Kontrolle</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5- Jahre</td> <td>69%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">P=0,007 (Gray's test)</td> </tr> <tr> <td>Therapieversagen (Fernmetastasen& Zweittumore)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>25%</td> <td>21%</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Progressionsfreies Überleben (PFS)			5-Jahre	36%	47%		p=0,04 Log rank		gesamt	HR=0,75 p=0,02		Median (Monate)	23 [18-30]	55 [33-75]	Gesamtüberleben (OS)			5-Jahre	40%	53%		Log rank p=0,02		Tod, gesamt	HR=0,70 p=0,04		Median (Monate) +K195%	32 [25-46]	72 [51-94]	Lokoregionäre Kontrolle			5- Jahre	69%	82%	Gesamt	P=0,007 (Gray's test)		Therapieversagen (Fernmetastasen& Zweittumore)				25%	21%	<p>Generierung der Randomisierungsequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Gesamtüberleben:</p>	<p>Studientyp: RCT Level of Evidence: 1b</p>
	RT	RCX																																																							
	RT	RCX																																																							
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																									
5-Jahre	36%	47%																																																							
	p=0,04 Log rank																																																								
gesamt	HR=0,75 p=0,02																																																								
Median (Monate)	23 [18-30]	55 [33-75]																																																							
Gesamtüberleben (OS)																																																									
5-Jahre	40%	53%																																																							
	Log rank p=0,02																																																								
Tod, gesamt	HR=0,70 p=0,04																																																								
Median (Monate) +K195%	32 [25-46]	72 [51-94]																																																							
Lokoregionäre Kontrolle																																																									
5- Jahre	69%	82%																																																							
Gesamt	P=0,007 (Gray's test)																																																								
Therapieversagen (Fernmetastasen& Zweittumore)																																																									
	25%	21%																																																							

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																											
	<p>Ausschlusskriterien: Pat. mit gleichzeitigen anderen Tumorgeschichten (ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs) vorherige Chemotherapie, bekannte Erkrankung des ZNS</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=334</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=167)</th> <th>RCX (n=167)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>155</td> <td>153</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>12</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (Jahre)</td> <td>53</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>46</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>47</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>34</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>38</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=167)	RCX (n=167)	Geschlecht (n)			Männer	155	153	Frauen	12	13	Unbekannt	0	1	Altersmedian (Jahre)	53	55	Primärtumorlokalisation (n)			Mundhöhle	46	41	Oropharynx	47	54	Hypopharynx	34	34	Larynx	38	37	unbekannt	2	1	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat. (n)</td> <td>167</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: (n)</td> <td>167</td> <td>167</td> </tr> <tr> <td>Loss to follow-up</td> <td>k.A.</td> <td>k.A.</td> </tr> </tbody> </table>	randomisierte Pat. (n)	167	167	ausgewertet: (n)	167	167	Loss to follow-up	k.A.	k.A.		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Fernmetastasen, 5-Jahre</td> <td colspan="2">P=0,61 (Gray's test)</td> </tr> <tr> <td>Zweitumore, 5-Jahre</td> <td>13%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,83 (Gray's test)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen ≥Grad3</td> <td>21%</td> <td>41%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,001</td> </tr> <tr> <td>Muskuläre Fibrose ≥Grad3</td> <td>5%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Muskelfibrose</td> <td>5%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Schwere Mundtrockenheit</td> <td>22%</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table>	Fernmetastasen, 5-Jahre	P=0,61 (Gray's test)		Zweitumore, 5-Jahre	13%	12%		P=0,83 (Gray's test)		Frühtoxizität			Schwere Nebenwirkungen ≥Grad3	21%	41%		P=0,001		Muskuläre Fibrose ≥Grad3	5%	10%	Spättoxizität			Schwere Muskelfibrose	5%	10%	Schwere Mundtrockenheit	22%	14%	<p>(+) geringes Risiko</p> <p>PFS, lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen & Zweitumore, akute und späte Toxizität:</p> <p>(?) Keine Angabe</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen</p> <p>Fallzahlplanung</p>	
	RT (n=167)	RCX (n=167)																																																																															
Geschlecht (n)																																																																																	
Männer	155	153																																																																															
Frauen	12	13																																																																															
Unbekannt	0	1																																																																															
Altersmedian (Jahre)	53	55																																																																															
Primärtumorlokalisation (n)																																																																																	
Mundhöhle	46	41																																																																															
Oropharynx	47	54																																																																															
Hypopharynx	34	34																																																																															
Larynx	38	37																																																																															
unbekannt	2	1																																																																															
randomisierte Pat. (n)	167	167																																																																															
ausgewertet: (n)	167	167																																																																															
Loss to follow-up	k.A.	k.A.																																																																															
Fernmetastasen, 5-Jahre	P=0,61 (Gray's test)																																																																																
Zweitumore, 5-Jahre	13%	12%																																																																															
	P=0,83 (Gray's test)																																																																																
Frühtoxizität																																																																																	
Schwere Nebenwirkungen ≥Grad3	21%	41%																																																																															
	P=0,001																																																																																
Muskuläre Fibrose ≥Grad3	5%	10%																																																																															
Spättoxizität																																																																																	
Schwere Muskelfibrose	5%	10%																																																																															
Schwere Mundtrockenheit	22%	14%																																																																															

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																		
	<table border="1"> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>16</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>43</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>49</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>57</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>42</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>29</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>84</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Resektionsränder (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>122</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td>43</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>extrakapsuläre Ausbreitung (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>89</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td>78</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Perineurale Invasion (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>24</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>140</td> <td>143</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> </table>	Tumorstadium (n)			T1	16	11	T2	43	40	T3	49	44	T4	57	72	Unbekannt	2	0	Lymphknotenstadium (n)			N0	42	37	N1	29	35	N2	84	83	N3	12	12	Resektionsränder (n)			Negativ	122	115	Positiv	43	52	Unbekannt	2	0	extrakapsuläre Ausbreitung (n)			Negativ	89	102	Positiv	78	65	Perineurale Invasion (n)			Ja	24	21	Nein	140	143	Unbekannt	3	3				<p>Intention-to-treat Auswertung</p> <p>Stärken</p> <p>Kein veröffentlichtes Studienprotokoll</p> <p>Funding: Deutsche Krebshilfe (DKH)</p>	
Tumorstadium (n)																																																																								
T1	16	11																																																																						
T2	43	40																																																																						
T3	49	44																																																																						
T4	57	72																																																																						
Unbekannt	2	0																																																																						
Lymphknotenstadium (n)																																																																								
N0	42	37																																																																						
N1	29	35																																																																						
N2	84	83																																																																						
N3	12	12																																																																						
Resektionsränder (n)																																																																								
Negativ	122	115																																																																						
Positiv	43	52																																																																						
Unbekannt	2	0																																																																						
extrakapsuläre Ausbreitung (n)																																																																								
Negativ	89	102																																																																						
Positiv	78	65																																																																						
Perineurale Invasion (n)																																																																								
Ja	24	21																																																																						
Nein	140	143																																																																						
Unbekannt	3	3																																																																						

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																															
<p>Cooper J.S., et al. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med.350(19):1937-44.</p> <p>(Cooper et al., 2004)</p> <p>RTOG 9501</p> <p>ID: NCT00002670</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch (23 Studienzentren)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 09/1995-04/2000</p> <p>Follow Up: ~3 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: Unbehandelte, histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx makroskopisch komplette Resektion des Tumors, Tumor mit ≥1 Hochrisikoeigenschaften: histologisch gesicherter Befall von ≥2 regionalen LK, extrakapsuläre Ausbreitung Knotenbefalls, mikroskopisch gesicherter Befall d. Resektionsränder Chemotherapiefähigkeit</p> <p>Ausschlusskriterien: keine Angabe</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=459</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=210)</th> <th>RCX (n=206)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>181</td> <td>177</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=210)	RCX (n=206)	Geschlecht (n)			Männer	181	177	<p>Kontrolle: alleinige postoperative RT, konventionell fraktioniert: 60Gy gesamt in 6 Wochen, 2Gy/d- 5d pro Woche</p> <p>Intervention: postoperative RT, konventionell fraktioniert: 60Gy gesamt in 6 Wochen, 2Gy/d- 5d pro Woche + 100mg Cisplatin/m2 KOF (Tag 1, 22, 43)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiere Pat.</td> <td>231</td> <td>228</td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen (ineligibel)</td> <td>21</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertete Studienteilnehmer</td> <td>210</td> <td>206</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisiere Pat.	231	228	ausgeschlossen (ineligibel)	21	22	Ausgewertete Studienteilnehmer	210	206	<p>Rezidivhäufigkeit</p> <p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Therapieversagen (Pattern of failure)</p> <p>Früh-/Spättoxizität - (früh: ≤90d, spät: >90d)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Rezidivhäufigkeit</td> </tr> <tr> <td>Lokales oder regionales Rezidiv (n)</td> <td>64 (30%)</td> <td>40(19%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,61 [0,41;0,91] p=0,01</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionale Kontrolle</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>72%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Disease free survival (DFS)</td> </tr> <tr> <td>Therapieversager (n)</td> <td>148 (70%)</td> <td>124 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheit/ Tod</td> <td colspan="2">HR=0,78 [0,61;0,99] p=0,04</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>Tod, gesamt (n)</td> <td>123</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,84[0,65;1,09], p=0,19</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>31,9</td> <td>44,9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen (Pattern of failure)</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Rezidivhäufigkeit			Lokales oder regionales Rezidiv (n)	64 (30%)	40(19%)		HR=0,61 [0,41;0,91] p=0,01		Lokoregionale Kontrolle			2-Jahre	72%	82%	Disease free survival (DFS)			Therapieversager (n)	148 (70%)	124 (60%)	Krankheit/ Tod	HR=0,78 [0,61;0,99] p=0,04		Gesamtüberleben			Tod, gesamt (n)	123	104		HR=0,84[0,65;1,09], p=0,19		Median (Monate)	31,9	44,9	Therapieversagen (Pattern of failure)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT (n=210)	RCX (n=206)																																																																			
Geschlecht (n)																																																																					
Männer	181	177																																																																			
	RT	RCX																																																																			
randomisiere Pat.	231	228																																																																			
ausgeschlossen (ineligibel)	21	22																																																																			
Ausgewertete Studienteilnehmer	210	206																																																																			
	RT	RCX																																																																			
Rezidivhäufigkeit																																																																					
Lokales oder regionales Rezidiv (n)	64 (30%)	40(19%)																																																																			
	HR=0,61 [0,41;0,91] p=0,01																																																																				
Lokoregionale Kontrolle																																																																					
2-Jahre	72%	82%																																																																			
Disease free survival (DFS)																																																																					
Therapieversager (n)	148 (70%)	124 (60%)																																																																			
Krankheit/ Tod	HR=0,78 [0,61;0,99] p=0,04																																																																				
Gesamtüberleben																																																																					
Tod, gesamt (n)	123	104																																																																			
	HR=0,84[0,65;1,09], p=0,19																																																																				
Median (Monate)	31,9	44,9																																																																			
Therapieversagen (Pattern of failure)																																																																					

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population		Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
	Frauen	29	29		Lokales oder regionales Rezidiv am Primärtumorort	DFS, lokoregionäre Tumorkontrolle, Therapieversagen, akute und späte Toxizität: (?) Keine Angabe	
	Altersmedian (Jahre)	55	56		Fernmetastasen	Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko	
	Primärtumorlokalisation (n)				frühe Toxizität	Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko	
	Mundhöhle	62	41		Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad3	Selektives Reporting (+) geringes Risiko	
	Oropharynx	78	54		Todesfälle durch Behandlungssprotektoll (n)	Schwächen:	
	Hypopharynx	26	34		Spättoxizität		
	Larynx, gesamt	44	42				
	-supraglottisch	32	29				
	-glottisch	11	11				
	-subglottisch	1	2				
	Hochrisikoeigenschaften (n)						
	≥2 betroffenen LK oder extrakapsuläre Ausbreitung	122	115				
	Positive Resektionsränder	39	34				
	Unbekannt	2	0				
	Differenzierung des Tumors (n)						
	Niedrig	15	15				
	Intermediär	118	113				
	Hoch	72	69				
	Keine Angabe	5	9				

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence															
				<table border="1"> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3</td> <td>17%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,29</td> </tr> </table>	Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3	17%	21%		P=0,29		<p>Ausschluss von Studienteilnehmern nach Randomisierung</p> <p>Stärken</p> <p>Fallzahlplanung</p> <p>Studienprotokoll registriert</p> <p>Funding: Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute</p>										
Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3	17%	21%																			
	P=0,29																				
<p>Cooper J.S., et al. (2012). Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch (23 Studienzentren)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 09/1995–04/2000</p> <p>Datensatz für Langzeit Follow-Up erstellt zum 09/2010</p> <p>Follow-Up: ~ 9,4 Jahre</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien: siehe Studie Cooper JS, et al. (2004)</p>	<p>Kontrolle: alleinige postoperative RT, konventionell fraktioniert: 60Gy gesamt in 6 Wochen, 2Gy/d– 5d pro Woche</p> <p>Intervention: postoperative RT, konventionell fraktioniert: 60Gy gesamt in 6</p>	<p>Lokoregionäre Tumorkontrolle</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lokoregionäre Tumorrezidive</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lokales oder regionales Rezidiv (%)</td> <td>28,8% p=0,10 HR 0,73[0,49;1,07]</td> <td>22,3%</td> </tr> <tr> <td>Disease free survival (DFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>19,1% p=0,25</td> <td>20,1%</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Lokoregionäre Tumorrezidive			Lokales oder regionales Rezidiv (%)	28,8% p=0,10 HR 0,73[0,49;1,07]	22,3%	Disease free survival (DFS)			10-Jahre	19,1% p=0,25	20,1%	<p>Generierung der Randomisierungssensitivität</p> <p>(?) Keine Angabe</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT	RCX																			
Lokoregionäre Tumorrezidive																					
Lokales oder regionales Rezidiv (%)	28,8% p=0,10 HR 0,73[0,49;1,07]	22,3%																			
Disease free survival (DFS)																					
10-Jahre	19,1% p=0,25	20,1%																			

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																													
<p>high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys.84(5):1198-205. (Cooper et al., 2012b) RCT Follow-Up RTOG 9501 ID: NCT00002670</p>	<p>Auswertung für N=410 Teilnehmer (anstatt initial n=416)</p>	<p>Wochen, 2Gy/d- 5d pro Woche + 100mg Cisplatin/m2 KOF (Tag 1, 22, 43)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>231</td> <td>228</td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen (2004)</td> <td>21</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>ausgewertete Studienteilnehmer 2004</td> <td>210</td> <td>206</td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen (2012)</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertete (2012): Langzeit Follow-Up: Lokoregionäre Rezidive, DFS, OS, Pattern of failure</td> <td>208</td> <td>202</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet Studienteilnehmer (2012): Spättoxizität</td> <td>205</td> <td>193</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisierte Pat.	231	228	ausgeschlossen (2004)	21	22	ausgewertete Studienteilnehmer 2004	210	206	ausgeschlossen (2012)	2	4	Ausgewertete (2012): Langzeit Follow-Up: Lokoregionäre Rezidive, DFS, OS, Pattern of failure	208	202	Ausgewertet Studienteilnehmer (2012): Spättoxizität	205	193	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Therapieversagen (Pattern of failure)</p> <p>Spättoxizität</p> <p>zusätzliche Analyse: lokoregionäre Rezidive, DFS, OS stratifiziert nach Risikogruppen</p> <p>„high-risk“: - extrakapituläre Ausbreitung (ECE) und/oder</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td>HR=0,88 [0,71;1,09]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>27,0% 29,1% p=0,31 HR=0,89 [0,70;1,12]</td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>9,4 Range: 0,21-14,0</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Therapieversagen (Pattern of failure)</td> </tr> <tr> <td>Lokales oder regionales Rezidiv (n)</td> <td>N=54 N=34</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen (n)</td> <td>N=44 N=41</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3</td> <td>29,5% 24,9% p=0,34</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stratifizierte Auswertung nach Risikofaktoren</td> </tr> <tr> <td>„high-risk“ Gruppe</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>33,1% 21,0%</td> </tr> </tbody> </table>		HR=0,88 [0,71;1,09]	Gesamtüberleben		10-Jahre	27,0% 29,1% p=0,31 HR=0,89 [0,70;1,12]	Median (Jahre)	9,4 Range: 0,21-14,0	Therapieversagen (Pattern of failure)		Lokales oder regionales Rezidiv (n)	N=54 N=34	Fernmetastasen (n)	N=44 N=41	Spättoxizität		Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3	29,5% 24,9% p=0,34	Stratifizierte Auswertung nach Risikofaktoren		„high-risk“ Gruppe			33,1% 21,0%	<p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung DFS, lokoregionäre Tumorzidive, Therapieversagen, späte Toxizität: (?) Keine Angabe</p>	
	RT	RCX																																																	
randomisierte Pat.	231	228																																																	
ausgeschlossen (2004)	21	22																																																	
ausgewertete Studienteilnehmer 2004	210	206																																																	
ausgeschlossen (2012)	2	4																																																	
Ausgewertete (2012): Langzeit Follow-Up: Lokoregionäre Rezidive, DFS, OS, Pattern of failure	208	202																																																	
Ausgewertet Studienteilnehmer (2012): Spättoxizität	205	193																																																	
	HR=0,88 [0,71;1,09]																																																		
Gesamtüberleben																																																			
10-Jahre	27,0% 29,1% p=0,31 HR=0,89 [0,70;1,12]																																																		
Median (Jahre)	9,4 Range: 0,21-14,0																																																		
Therapieversagen (Pattern of failure)																																																			
Lokales oder regionales Rezidiv (n)	N=54 N=34																																																		
Fernmetastasen (n)	N=44 N=41																																																		
Spättoxizität																																																			
Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3	29,5% 24,9% p=0,34																																																		
Stratifizierte Auswertung nach Risikofaktoren																																																			
„high-risk“ Gruppe																																																			
	33,1% 21,0%																																																		

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
			- mikroskopische positive Resektionsränder	lokoregionäre Rezidive, 10 Jahre p=0,02 HR=0,56 [0,34;0,92]	Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko (-) hohes Risiko differentieller drop-out für Endpunkt Spättoxizität Selektives Reporting Studie registriert (clinicaltrials.com) Schwächen	
			„low-risk“: keines der beiden Risikomerkmale	DFS, 10-Jahre 12,3% 18,4% p=0,05 HR=0,76 [0,57;1,00]		
				OS, 10-Jahre 19,6% 27,1% p=0,07 HR=0,76 [0,57;1,03]		
				„low-risk“ Gruppe		
				Anteil lokoregionäre Rezidive, 10 Jahre 23,8% 24,7% p=0,92 HR=1,03 [0,55;1,93]		
				DFS, 10-Jahre 26,3% 22,4% p=0,88 HR=0,97 [0,68;1,39]		
				OS, 10-Jahre 35,9% 32,2% p=0,99 HR=1,00 [0,68;1,46]		

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

Ausschluss von Studienteilnehmern nach Randomisierung
 Differentieller drop-out
 Ungeplante stratifizierte Auswertung nach Risikogruppen
 Stärken
 – detaillierte Darstellung der Therapieversager und Spättoxizitäten
Funding: Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynx Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																									
<p>Fietkau R., et al. (2006). 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.24(18):2815-S.</p> <p>(Fietkau et al., 2006) ARO 96-3</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch, Deutschland Rekrutierungszeitraum:05/1997-12/2004 Follow-Up: ~ 5 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsregion nach Resektion und Neck Dissection Keine weiteren Angaben</p> <p>Ausschlusskriterien: keine Angabe</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=440 keine Angabe</p>	<p>Kontrolle: alleinige postoperative RT, konventionell fraktioniert: 66Gy gesamt in 33 Fraktionen, 6,6 Wochen)</p> <p>Intervention: postoperative RT, konventionell fraktioniert: 66Gy gesamt in 33 Fraktionen, 6,6 Wochen) + 20mg Cisplatin/m2 KOF (Tag 1-5, 29-33) + 5-Fluorouracil 600mg/m2 KOF (Tag 1-5, 29-33)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>214</td> <td>226</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisierte Pat.	214	226	<p>Gesamtüberleben</p> <p>Lokoregionäre Tumorkontrolle</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Frühtoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre (%)</td> <td>48,6 ± 4,4%</td> <td>58,1 ± 4,6%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,11</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Tumorkontrolle</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre (%)</td> <td>72,2 ± 3,7%</td> <td>88,6 ± 2,4%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,003</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre (%)</td> <td>50,1 ± 4,0%</td> <td>62,4 ± 4,4%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p= 0,024</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen (Pattern of failure)</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen (%)</td> <td>19,3 ± 3,6%</td> <td>25,5 ± 4,6%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,45</td> </tr> <tr> <td colspan="3">frühe Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>12,6%</td> <td>20,8%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,04</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie</td> <td>0%</td> <td>4,4%</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Gesamtüberleben			5-Jahre (%)	48,6 ± 4,4%	58,1 ± 4,6%		p=0,11		Lokoregionäre Tumorkontrolle			5-Jahre (%)	72,2 ± 3,7%	88,6 ± 2,4%		p=0,003		Progressionsfreies Überleben (PFS)			5-Jahre (%)	50,1 ± 4,0%	62,4 ± 4,4%		p= 0,024		Therapieversagen (Pattern of failure)			Fernmetastasen (%)	19,3 ± 3,6%	25,5 ± 4,6%		p=0,45		frühe Toxizität			Mukositis	12,6%	20,8%		P=0,04		Leukopenie	0%	4,4%	<p>Generierung der Randomisierungsequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: Einschätzung nicht möglich, da Studie nur als Konferenzabstract publiziert</p>
	RT	RCX																																																													
randomisierte Pat.	214	226																																																													
	RT	RCX																																																													
Gesamtüberleben																																																															
5-Jahre (%)	48,6 ± 4,4%	58,1 ± 4,6%																																																													
	p=0,11																																																														
Lokoregionäre Tumorkontrolle																																																															
5-Jahre (%)	72,2 ± 3,7%	88,6 ± 2,4%																																																													
	p=0,003																																																														
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																															
5-Jahre (%)	50,1 ± 4,0%	62,4 ± 4,4%																																																													
	p= 0,024																																																														
Therapieversagen (Pattern of failure)																																																															
Fernmetastasen (%)	19,3 ± 3,6%	25,5 ± 4,6%																																																													
	p=0,45																																																														
frühe Toxizität																																																															
Mukositis	12,6%	20,8%																																																													
	P=0,04																																																														
Leukopenie	0%	4,4%																																																													

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
				<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">P=0,007</div>	DFS, lokoregionäre Tumorkontrolle, Therapieversagen, akute Toxizität: (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten (?) Keine Angabe Selektives Reporting (?) Keine Angabe Kein Studienprotokoll publiziert	

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					<p>Schwächen Keine Veröffentlichung der Studie in peer-reviewed Journal, nur ASCO-Abstract fehlende Angaben zu Studienteilnehmer, Teilnehmerfluß und Ein- und Ausschlusskriterien Mediane Follow-Up Zeit unklar Stärken Gute ext. Validität, da deutscher Versorgungskontext Funding: Deutsche Krebshilfe</p>	

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																													
<p>Laramore G.E., et al. (1992). Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. Int J Radiat Oncol Biol Phys.23(4):705-13. (Laramore et al., 1992)</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 01/1985-01/1990 Einschlusskriterien: resektable, histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals Region: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx (nur AJCC-Stadien III & IV , Hypopharynx (AJCC-Stadien II, III&IV) Alter >=18 Karnofsky-Index ≥60 Leukozyten ≥4.000/mm³, Thrombozyten ≥100.000/ mm³, Kreatinin-Clearance ≥60mL/min Ausschlusskriterien: Teilnehmer vorherigem oder aktuellem Tumorgeschehen (ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs) vorherige Radiotherapie, Chemotherapie oder Chirurgie d. Primärtumors oder Lymphknoten (außer zu diagnostischen Zwecken) Teilnehmercharakteristika: : N=448</p>	<p>Kontrolle: Chirurgie+ alleinige postoperative RT, Gesamtdosis stratifiziert nach Risiko: „low-risk“: 50-54Gy (1,8-2,0 Gy/d 5d/Woche) = Ohne extrakapsuläre Ausbreitung Resektionsränder des Primärtumors ≥5mm „high-risk“: 60Gy (1,8-2,0 Gy/d 5d/Woche) = extrakapsuläre Ausbreitung Resektionsränder des Primärtumors <5mm Carcinoma in-situ an den Rändern Intervention: Chirurgie+ postoperative RT wie in der Kontrollgruppe+ RCX: 100mg Cisplatin/m² KOF + 5-Flurouracil 1g/m² KOF (Tag 1-5, in 24h) alle 21 Tage (3 Zyklen)</p>	<p>Lokoregionäre Tumorkontrolle Lokales oder regionales Rezidiv (n) Gesamtüberleben Früh-/Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Tumorkontrolle</td> </tr> <tr> <td>Lokales oder regionales Rezidiv (n)</td> <td>53 (24%)</td> <td>40 (19%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Log rank-Test: Nicht signifikant</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>Tod, gesamt (n)</td> <td>105 (47%)</td> <td>98 (44%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Log rank-Test: Nicht signifikant</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen -Lokalisation (Pattern of failure)</td> </tr> <tr> <td>Halslymphknoten (n)</td> <td>22</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,03</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen (n)</td> <td>40</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,07</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> <tr> <td>Therapieversager (n)</td> <td>119 (53%)</td> <td>105 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheit/Tod</td> <td colspan="2">Log rank-Test: Nicht signifikant</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Lokoregionäre Tumorkontrolle			Lokales oder regionales Rezidiv (n)	53 (24%)	40 (19%)		Log rank-Test: Nicht signifikant		Gesamtüberleben			Tod, gesamt (n)	105 (47%)	98 (44%)		Log rank-Test: Nicht signifikant		Therapieversagen -Lokalisation (Pattern of failure)			Halslymphknoten (n)	22	11		p=0,03		Fernmetastasen (n)	40	28		p=0,07		Krankheitsfreies Überleben (DFS)			Therapieversager (n)	119 (53%)	105 (47%)	Krankheit/Tod	Log rank-Test: Nicht signifikant		<p>Generierung der Randomisierungsequenz (?) Keine Angabe Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko Verblindung der Endpunkterhebung lokoregionäre Tumorkon-</p>	<p>Studientyp: RCT Level of Evidence: 2b</p>
	RT	RCX																																																	
Lokoregionäre Tumorkontrolle																																																			
Lokales oder regionales Rezidiv (n)	53 (24%)	40 (19%)																																																	
	Log rank-Test: Nicht signifikant																																																		
Gesamtüberleben																																																			
Tod, gesamt (n)	105 (47%)	98 (44%)																																																	
	Log rank-Test: Nicht signifikant																																																		
Therapieversagen -Lokalisation (Pattern of failure)																																																			
Halslymphknoten (n)	22	11																																																	
	p=0,03																																																		
Fernmetastasen (n)	40	28																																																	
	p=0,07																																																		
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																			
Therapieversager (n)	119 (53%)	105 (47%)																																																	
Krankheit/Tod	Log rank-Test: Nicht signifikant																																																		

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=225)</th> <th>RCX (n=223)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medianes Follow-Up, gesamt Zeit unter Risiko (Monate)</td> <td colspan="2">45,7</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>188</td> <td>186</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (Jahre)</td> <td>58,9</td> <td>57,8</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>69</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>51</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>34</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Larynx, gesamt</td> <td>71</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>-supraglottisch</td> <td>44</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>-glottisch</td> <td>26</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>-subglottisch</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>55</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>124</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>40</td> <td>47</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=225)	RCX (n=223)	Medianes Follow-Up, gesamt Zeit unter Risiko (Monate)	45,7		Geschlecht (n)			Männer	188	186	Frauen	37	37	Altersmedian (Jahre)	58,9	57,8	Primärtumorlokalisation (n)			Mundhöhle	69	53	Oropharynx	51	62	Hypopharynx	34	42	Larynx, gesamt	71	66	-supraglottisch	44	32	-glottisch	26	30	-subglottisch	1	4	Tumorstadium (n)			T1	6	4	T2	55	52	T3	124	120	T4	40	47	<p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Registriert (n)</td> <td colspan="2">696</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert (n)</td> <td colspan="2">499</td> </tr> <tr> <td>auswertbar (n)</td> <td colspan="2">448</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: lokale und regionale Kontrolle, Gesamtüberleben (n)</td> <td>224</td> <td>222</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: frühe Toxizität</td> <td>207</td> <td>175</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: Spättoxizität</td> <td>215</td> <td>215</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Registriert (n)	696		Randomisiert (n)	499		auswertbar (n)	448		ausgewertet: lokale und regionale Kontrolle, Gesamtüberleben (n)	224	222	ausgewertet: frühe Toxizität	207	175	ausgewertet: Spättoxizität	215	215	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Frühe Toxizität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (n)</td> <td>46/207 47/175</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Spättoxizität</th> </tr> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (n)</td> <td>52/215 32/215</td> </tr> <tr> <td></td> <td>da- runter 1 Todes- fall durch Sepsis</td> </tr> </tbody> </table>	Frühe Toxizität		Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (n)	46/207 47/175	Spättoxizität		Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (n)	52/215 32/215		da- runter 1 Todes- fall durch Sepsis	<p>trolle, Therapieversagen, DFS, akute Toxizität und Spättoxizität:</p> <p>(?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Ausschluss von 51 randomisierten Teilnehmern von der Auswertung wg. Protokollverletzung</p>	
	RT (n=225)	RCX (n=223)																																																																																											
Medianes Follow-Up, gesamt Zeit unter Risiko (Monate)	45,7																																																																																												
Geschlecht (n)																																																																																													
Männer	188	186																																																																																											
Frauen	37	37																																																																																											
Altersmedian (Jahre)	58,9	57,8																																																																																											
Primärtumorlokalisation (n)																																																																																													
Mundhöhle	69	53																																																																																											
Oropharynx	51	62																																																																																											
Hypopharynx	34	42																																																																																											
Larynx, gesamt	71	66																																																																																											
-supraglottisch	44	32																																																																																											
-glottisch	26	30																																																																																											
-subglottisch	1	4																																																																																											
Tumorstadium (n)																																																																																													
T1	6	4																																																																																											
T2	55	52																																																																																											
T3	124	120																																																																																											
T4	40	47																																																																																											
	RT	RCX																																																																																											
Registriert (n)	696																																																																																												
Randomisiert (n)	499																																																																																												
auswertbar (n)	448																																																																																												
ausgewertet: lokale und regionale Kontrolle, Gesamtüberleben (n)	224	222																																																																																											
ausgewertet: frühe Toxizität	207	175																																																																																											
ausgewertet: Spättoxizität	215	215																																																																																											
Frühe Toxizität																																																																																													
Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (n)	46/207 47/175																																																																																												
Spättoxizität																																																																																													
Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (n)	52/215 32/215																																																																																												
	da- runter 1 Todes- fall durch Sepsis																																																																																												

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																										
	<table border="1"> <tr> <td>Lymphknotenbefall (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>71</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>58</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>63</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>32</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Nx</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Resektionsränder (n)</td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>114</td> <td>114</td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td>111</td> <td>109</td> </tr> </table>	Lymphknotenbefall (n)			N0	71	81	N1	58	60	N2	63	53	N3	32	29	Nx	1	0	Resektionsränder (n)			Negativ	114	114	Positiv	111	109			<p>Selektives Reporting (?) Keine Angabe</p> <p>Kein Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen Multiple Hauptendpunkte Multiple Auswertungen ohne Korrekturfaktor Keine Fallzahlplanung für Hauptendpunkt Analyse nicht „intention-to-treat“ Keine Angaben zum Funding</p>	
Lymphknotenbefall (n)																																
N0	71	81																														
N1	58	60																														
N2	63	53																														
N3	32	29																														
Nx	1	0																														
Resektionsränder (n)																																
Negativ	114	114																														
Positiv	111	109																														

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																											
<p>Racadot S., et al. (2008). Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. <i>Radiother Oncol.</i>87(2):164-72.</p> <p>(Racadot et al., 2008)</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch, 13 Studienzentren</p> <p>Rekrutierungszeitraum:02/1994-06/2002</p> <p>Einschlusskriterien: unbehandelte, histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome: Oropharynx, Hypopharynx und Larynx (T1-T4 und N0-N3) makroskopisch komplette Resektion des Tumors+ Lymphknoten histologisch gesicherter Befall einer oder mehrerer regionaler LK mit/ohne extrakapsulärer Ausbreitung Alter <75 Jahre Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤2</p>	<p>Kontrolle: alleinige postoperative RT, konventionell fraktioniert: 54-72Gy in 30-40 Fraktionen, 6-8 Wochen</p> <p>Intervention: postoperative RT, konventionell fraktioniert: 54-72Gy in 30-40 Fraktionen, 6-8 Wochen + 50mg Carboplatin/m2 KOF i.v., 2x pro Woche 6 Wochen bei Pat. mit negativen Resektionsrändern,</p>	<p>Lokoregionäre Rezidivhäufigkeit</p> <p>Lokoregionäre Kontrolle und/oder Metastasen</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Früh-/Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lokoregionäre Tumorkontrolle</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lokales oder regionales Rezidiv (n)</td> <td>N=26</td> <td>N=19</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre (%)</td> <td>68%</td> <td>73%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,26</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäre Tumorkontrolle + Metastasen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen (n)</td> <td>N=30</td> <td>N=36</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre (%)</td> <td>64%</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,40</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Lokoregionäre Tumorkontrolle			Lokales oder regionales Rezidiv (n)	N=26	N=19	2-Jahre (%)	68%	73%		p=0,26		Lokoregionäre Tumorkontrolle + Metastasen			Lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen (n)	N=30	N=36	2-Jahre (%)	64%	54%		p=0,40		<p>Generierung des Randomisierungsequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko Zentrale Randomisierung</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT	RCX																															
Lokoregionäre Tumorkontrolle																																	
Lokales oder regionales Rezidiv (n)	N=26	N=19																															
2-Jahre (%)	68%	73%																															
	p=0,26																																
Lokoregionäre Tumorkontrolle + Metastasen																																	
Lokoregionäres Rezidiv oder Metastasen (n)	N=30	N=36																															
2-Jahre (%)	64%	54%																															
	p=0,40																																

Stärken
differenzierter Bericht akuter und später Toxizitäten

Funding: keine Angabe

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																											
	<p>Adäquate Laborparameter</p> <p>Ausschlusskriterien: Verlust des Körpergewichts $\geq 20\%$ innerhalb der letzten 4 Monate Pat. mit gleichzeitigem anderen Tumorge-schehen (ausgenommen Basalzellkrebs der Haut oder in-situ Zervixkarzinom) Fernmetastasen</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=144</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=72)</th> <th>RCX (n=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>68</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (Jahre + SD)</td> <td>58\pm8,5</td> <td>55\pm8,8</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlo-kalisation (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>34 (47%)</td> <td>36 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>25 (35%)</td> <td>17 (24%)</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=72)	RCX (n=72)	Geschlecht (n)			Männer	68	67	Frauen	4	5	Altersmedian (Jahre + SD)	58 \pm 8,5	55 \pm 8,8	Primärtumorlo-kalisation (n)			Oropharynx	34 (47%)	36 (50%)	Hypopharynx	25 (35%)	17 (24%)	<p>8 Wochen bei Pat. mit positiven Resektionsrändern</p> <p>Teilnehmerfluß: Medianer Follow-Up: 106 Monate =8,8 Jahre</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>random-isierte Pat.</td> <td colspan="2">146</td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossenen mit Begründung</td> <td colspan="2">2</td> </tr> <tr> <td>random-isierte und ausgewertete Teilnehmer</td> <td>72</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: frühe und späte Toxizität</td> <td>51</td> <td>52</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	random-isierte Pat.	146		ausgeschlossenen mit Begründung	2		random-isierte und ausgewertete Teilnehmer	72	72	ausgewertet: frühe und späte Toxizität	51	52	<p>(früh: $\leq 90d$, spät: $>90d$) Prognos-tische Faktoren</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Gesamtüberleben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod, gesamt</td> <td>N=56</td> <td>N=53</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,80</td> <td>HR=1,05</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">[0,69;1,60]</td> </tr> <tr> <td>Median Überleben (Monate)</td> <td>34</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>58%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen -Loka-lisation (Pattern of failure)</td> </tr> <tr> <td>Metastasen (n)</td> <td>N=11</td> <td>N=21</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,07</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Akute Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 2 RTOG/ E-ORTC (n)</td> <td>67</td> <td>103/52</td> </tr> <tr> <td>Mehrfache Nebenwirkungen möglich</td> <td>/51</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Gesamtüberleben			Tod, gesamt	N=56	N=53		p=0,80	HR=1,05		[0,69;1,60]		Median Überleben (Monate)	34	28	2-Jahre	58%	55%	Therapieversagen -Loka-lisation (Pattern of failure)			Metastasen (n)	N=11	N=21		P=0,07		Akute Toxizität			Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 2 RTOG/ E-ORTC (n)	67	103/52	Mehrfache Nebenwirkungen möglich	/51		<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung lokoregionäre Tumorkontrolle, Therapieversagen, akute Toxizität und Spättoxizität: (?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p>	
	RT (n=72)	RCX (n=72)																																																																															
Geschlecht (n)																																																																																	
Männer	68	67																																																																															
Frauen	4	5																																																																															
Altersmedian (Jahre + SD)	58 \pm 8,5	55 \pm 8,8																																																																															
Primärtumorlo-kalisation (n)																																																																																	
Oropharynx	34 (47%)	36 (50%)																																																																															
Hypopharynx	25 (35%)	17 (24%)																																																																															
	RT	RCX																																																																															
random-isierte Pat.	146																																																																																
ausgeschlossenen mit Begründung	2																																																																																
random-isierte und ausgewertete Teilnehmer	72	72																																																																															
ausgewertet: frühe und späte Toxizität	51	52																																																																															
Gesamtüberleben																																																																																	
Tod, gesamt	N=56	N=53																																																																															
	p=0,80	HR=1,05																																																																															
	[0,69;1,60]																																																																																
Median Überleben (Monate)	34	28																																																																															
2-Jahre	58%	55%																																																																															
Therapieversagen -Loka-lisation (Pattern of failure)																																																																																	
Metastasen (n)	N=11	N=21																																																																															
	P=0,07																																																																																
Akute Toxizität																																																																																	
Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 2 RTOG/ E-ORTC (n)	67	103/52																																																																															
Mehrfache Nebenwirkungen möglich	/51																																																																																

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population		Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																								
	Larynx	13 (18%)	19 (26%)		Spättoxizität	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (?) Keine Angabe</p> <p>Kein Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen Studie vorzeitig beendet, da Publikation der Bernier Studie, 2004 (EORTC 22931)→ danach schlechte Rekrutierung keine Angaben zum Funding</p>																									
	Tumorstadium (n)				Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 2			<p>61/51 58/52</p>																							
	T1	6 (8%)	5 (7%)		RTOG/ EORTC (n)																										
	T2	29 (40%)	29 (40%)		Mehrfache Nebenwirkungen möglich																										
	T3	30 (42%)	25 (35%)																												
	T4	7 (10%)	13 (18%)																												
	Lymphknotenstadium (n)																														
	N0	16 (22%)	26 (36%)																												
	N1	19 (26%)	17 (24%)																												
	N2	28 (39%)	22 (32%)																												
	N3	9 (13%)	6 (8%)																												
	Resektionsränder (n)																														
	Negativ	50 (69%)	53 (74%)																												
	Positiv	19 (27%)	12 (16%)																												

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																													
	<table border="1"> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>3 (4%)</td> <td>7 (10%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Induktionschemotherapie (Cisplatin+5-FU) vor Tumorresektion</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>18 (25%)</td> <td>25 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>54 (75%)</td> <td>47 (67%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenbefall, histologisch (n)</td> </tr> <tr> <td>1 positiver LK</td> <td>26 (34%)</td> <td>19 (26%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 positive LK</td> <td>46 (66%)</td> <td>53 (74%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>48 (67%)</td> <td>51 (71%)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>24 (33%)</td> <td>21 (29%)</td> </tr> </table>	Unbekannt	3 (4%)	7 (10%)	Induktionschemotherapie (Cisplatin+5-FU) vor Tumorresektion			Ja	18 (25%)	25 (35%)	Nein	54 (75%)	47 (67%)	Lymphknotenbefall, histologisch (n)			1 positiver LK	26 (34%)	19 (26%)	≥ 2 positive LK	46 (66%)	53 (74%)	Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)			Nein	48 (67%)	51 (71%)	Ja	24 (33%)	21 (29%)			<p>30% der Teilnehmer haben eine Induktionschemotherapie vor der chirurgischen Tumorentfernung erhalten</p> <p>Stärken: Teilnehmer-Flow-chart nach Consort-Empfehlung Fallzahlplanung, post-hoc Powerberechnung Auswertung intention-to-treat</p> <p>Funding: keine Angabe</p>	
Unbekannt	3 (4%)	7 (10%)																																	
Induktionschemotherapie (Cisplatin+5-FU) vor Tumorresektion																																			
Ja	18 (25%)	25 (35%)																																	
Nein	54 (75%)	47 (67%)																																	
Lymphknotenbefall, histologisch (n)																																			
1 positiver LK	26 (34%)	19 (26%)																																	
≥ 2 positive LK	46 (66%)	53 (74%)																																	
Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)																																			
Nein	48 (67%)	51 (71%)																																	
Ja	24 (33%)	21 (29%)																																	

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																														
<p>Peters LJ., et al. (1993). Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys.26(1):3-11.</p> <p>(L. J. Peters et al., 1993)</p>	<p>Region/ Setting: monozentrisch, USA- Texas Rekrutierungszeitraum:01/1983-03/1991</p> <p>Einschlusskriterien: Pat. mit Plattenepithelkarzinomen: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx oder einem metastatischem Halslymphknotenbefall von einem bereits exzidiertem oder einem unbekannten Primärtumorherd Notwendigkeit einer multimodaler Therapie</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=144</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=72)</th> <th>R CX (n=72)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>68</td> <td>67</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (Jahre + SD)</td> <td>58±8,5</td> <td>55±8,8</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=72)	R CX (n=72)	Geschlecht (n)			Männer	68	67	Frauen	4	5	Altersmedian (Jahre + SD)	58±8,5	55±8,8	Primärtumorlokalisierung (n)			<p>Risikostratifizierung der Teilnehmer in „lower risk“ und „higher risk“ vor Randomisierung</p> <p>Nach Tumorlokalisierung +</p> <p>a) nach Risikofaktoren für Rezidive an der Primärlokalisation (Kriterien: Tumorstadium, Resektionsränder, Nervenläsion, Lymphknotenstadium (N))</p> <p>b) nach Risikofaktoren für Rezidive im Halsbereich (Kriterien: Anzahl der befallenen Knoten, Knotengruppen, Größe bzw. extrakapsuläre Ausbreitung, Befall anderer Organe)</p> <p>Kontrolle/Intervention (Dosisfindungsstudie): Arm A: vor 11/1985: Dosis 52,2-54,0 Gy/29-30 Fraktionen in 6 Wochen</p>	<p>Anzahl Tumorrezidive</p> <p>Tumorkontrolle: stratifiziert nach Risikokategorie und Strahlendosis</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Anzahl „Salvage“-Therapien</p> <p>Prognostische Faktoren für Anteil der Teilnehmer mit Rezidiven</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm A</th> <th>Arm B</th> <th>Arm C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Tumorrezidive</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre, gesamt</td> <td>26%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">höhere Rezidivrate für Bestrahlung ≤54Gy vs. ≥57,6Gy (p=0,02)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">Keine Dosis-Wirkungsbeziehung für Bestrahlung ≥57,6Gy weder für Primärtumor noch Halsbereich</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Tumorkontrolle, Primärtumor, 2-Jahre</td> </tr> <tr> <td>Strahlendosis</td> <td><54G/57,6 Gy</td> <td>63,0 Gy</td> <td>68,4 Gy</td> </tr> <tr> <td>Low risk</td> <td>63%/92%</td> <td>89%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>High risk</td> <td>--</td> <td>89%</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Tumorkontrolle, Halsbereich, 2-Jahre</td> </tr> <tr> <td>Low risk</td> <td>89%/86%</td> <td>89%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Arm A	Arm B	Arm C	Tumorrezidive				2-Jahre, gesamt	26%				höhere Rezidivrate für Bestrahlung ≤54Gy vs. ≥57,6Gy (p=0,02)				Keine Dosis-Wirkungsbeziehung für Bestrahlung ≥57,6Gy weder für Primärtumor noch Halsbereich			Tumorkontrolle, Primärtumor, 2-Jahre				Strahlendosis	<54G/57,6 Gy	63,0 Gy	68,4 Gy	Low risk	63%/92%	89%	--	High risk	--	89%	81%	Tumorkontrolle, Halsbereich, 2-Jahre				Low risk	89%/86%	89%		<p>Generierung der Randomisierungsequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p>	<p>Studientyp: RCT (Dosisfindung)</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT (n=72)	R CX (n=72)																																																																		
Geschlecht (n)																																																																				
Männer	68	67																																																																		
Frauen	4	5																																																																		
Altersmedian (Jahre + SD)	58±8,5	55±8,8																																																																		
Primärtumorlokalisierung (n)																																																																				
	Arm A	Arm B	Arm C																																																																	
Tumorrezidive																																																																				
2-Jahre, gesamt	26%																																																																			
	höhere Rezidivrate für Bestrahlung ≤54Gy vs. ≥57,6Gy (p=0,02)																																																																			
	Keine Dosis-Wirkungsbeziehung für Bestrahlung ≥57,6Gy weder für Primärtumor noch Halsbereich																																																																			
Tumorkontrolle, Primärtumor, 2-Jahre																																																																				
Strahlendosis	<54G/57,6 Gy	63,0 Gy	68,4 Gy																																																																	
Low risk	63%/92%	89%	--																																																																	
High risk	--	89%	81%																																																																	
Tumorkontrolle, Halsbereich, 2-Jahre																																																																				
Low risk	89%/86%	89%																																																																		

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population		Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																
	Oropharynx	34 (47%)	36 (50%)	ab 11/1985: Dosis 57,6 Gy/ 32 Fraktionen in 6,5 Wochen (Dosisanpassung nach Ergebnissen d. Interimsanalyse) Arm B: Dosis 63Gy/ 35 Fraktionen in 7 Wochen Arm C: Dosis 68,4 Gy in 38 Fraktionen über 7,5 Wochen Teilnehmerfluß: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Arm A</th> <th>Arm B</th> <th>Arm C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>registrierte Teilnehmer, gesamt</td> <td>302</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Randomisierte Teilnehmer</td> <td>240</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>09/1989</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Arm A	Arm B	Arm C	registrierte Teilnehmer, gesamt	302			Randomisierte Teilnehmer	240			09/1989				Spättoxizität High risk -- 84% 77% Salvage Therapien Therapieversagen N=58 (überhalb der Clavicalae) Salvage Therapie N=36 davon: N=11: weitere chir. Maßnahmen + Chemotherapie; N=3 weitere Radiotherapie + Chemotherapie; N=22 nur Chemotherapie Prognostische Faktoren: Proportion d. Rezidiv (univariate Auswertung) Tumoralisation 24%/19% (p=0,80) (Mundhöhle vs. alle anderen Lokalisationen) Resektionsränder 19%/22% (p=0,71) Negative vs. nahe/positive Resektionsränder Nerveninvasion 20%/23% (p=0,36) nein vs. ja	Tumorrezidive, Tumorkontrolle, Anzahl „Salvage Therapie“ (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko Selektives Reporting (?) Keine Angabe	
	Arm A	Arm B	Arm C																				
registrierte Teilnehmer, gesamt	302																						
Randomisierte Teilnehmer	240																						
09/1989																							
	Hypopharynx	25 (35%)	17 (24%)																				
	Larynx	13 (18%)	19 (26%)																				
	Tumorstadium (n)																						
	T1	6 (8%)	5 (7%)																				
	T2	29 (40%)	29 (40%)																				
	T3	30 (42%)	25 (35%)																				
	T4	7 (10%)	13 (18%)																				
	Lymphknotenstadium (n)																						
	N0	16 (22%)	26 (36%)																				
	N1	19 (26%)	17 (24%)																				
	N2	28 (39%)	22 (32%)																				
	N3	9 (13%)	6 (8%)																				
	Resektionsränder (n)																						
	Negativ	50 (69%)	53 (74%)																				

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																							
	<table border="1"> <tr> <td>Positiv</td> <td>19 (27%)</td> <td>12 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>3 (4%)</td> <td>7 (10%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Induktionschemotherapie (Cisplatin+5-FU) vor Tumorresektion</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>18 (25%)</td> <td>25 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>54 (75%)</td> <td>47 (67%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenbefall, histologisch (n)</td> </tr> <tr> <td>1 positiver LK</td> <td>26 (34%)</td> <td>19 (26%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 2 positive LK</td> <td>46 (66%)</td> <td>53 (74%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>48 (67%)</td> <td>51 (71%)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>24 (33%)</td> <td>21 (29%)</td> </tr> </table>	Positiv	19 (27%)	12 (16%)	Unbekannt	3 (4%)	7 (10%)	Induktionschemotherapie (Cisplatin+5-FU) vor Tumorresektion			Ja	18 (25%)	25 (35%)	Nein	54 (75%)	47 (67%)	Lymphknotenbefall, histologisch (n)			1 positiver LK	26 (34%)	19 (26%)	≥ 2 positive LK	46 (66%)	53 (74%)	Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)			Nein	48 (67%)	51 (71%)	Ja	24 (33%)	21 (29%)	<table border="1"> <tr> <td>Ausgewertet, gesamt</td> <td colspan="3">239</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Tumorkontrolle pro Arm, gesamt</td> <td>83</td> <td>102</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>lower-risk</td> <td>N=17 <54Gy N=66 57,6Gy</td> <td>N=51 63Gy</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>higher-risk</td> <td>--</td> <td>N=51 63Gy</td> <td>N=54 68,4Gy</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet für prognostische Faktoren, gesamt</td> <td colspan="3">199</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Spättoxizität</td> <td colspan="3">240</td> </tr> </table>	Ausgewertet, gesamt	239			Ausgewertet: Tumorkontrolle pro Arm, gesamt	83	102	54	lower-risk	N=17 <54Gy N=66 57,6Gy	N=51 63Gy	--	higher-risk	--	N=51 63Gy	N=54 68,4Gy	Ausgewertet für prognostische Faktoren, gesamt	199			Ausgewertet: Spättoxizität	240				<table border="1"> <tr> <td>Anzahl pos. LK</td> <td>12%/25% (p=0,08) 0-1 vs. ≥ 2</td> </tr> <tr> <td>Größe des größten LK</td> <td>23%/21% (p=0,79) <3cm vs. >3cm</td> </tr> <tr> <td>Extrakapsuläre Ausbreitung</td> <td>13%/26% (p=0,04) nein vs. ja</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsbeginn (delay)</td> <td>19%/30% (p=0,35) ≤ 6 Wochen vs. >6 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Zubrod Performance Status</td> <td>20%/23% (p=0,48) 0-1 vs. ≥2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spättoxizitäten, mittlere und schwere Fälle</td> </tr> <tr> <td>Bestrahlungsdosis</td> <td>1/36 (2,8%)</td> </tr> </table>	Anzahl pos. LK	12%/25% (p=0,08) 0-1 vs. ≥ 2	Größe des größten LK	23%/21% (p=0,79) <3cm vs. >3cm	Extrakapsuläre Ausbreitung	13%/26% (p=0,04) nein vs. ja	Behandlungsbeginn (delay)	19%/30% (p=0,35) ≤ 6 Wochen vs. >6 Wochen	Zubrod Performance Status	20%/23% (p=0,48) 0-1 vs. ≥2	Spättoxizitäten, mittlere und schwere Fälle		Bestrahlungsdosis	1/36 (2,8%)	<p>Kein Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen Publikation mit unvollständigen Daten (240/302 Teilnehmern) keine Angaben zum Funding Veränderung der Bestrahlungsdosis für die low-risk Gruppe ab 11/1985 Kein Falzzahlplanung Multiple Endpunkte- kein „a priori“ Definition des Hauptpunktes</p>	
Positiv	19 (27%)	12 (16%)																																																																											
Unbekannt	3 (4%)	7 (10%)																																																																											
Induktionschemotherapie (Cisplatin+5-FU) vor Tumorresektion																																																																													
Ja	18 (25%)	25 (35%)																																																																											
Nein	54 (75%)	47 (67%)																																																																											
Lymphknotenbefall, histologisch (n)																																																																													
1 positiver LK	26 (34%)	19 (26%)																																																																											
≥ 2 positive LK	46 (66%)	53 (74%)																																																																											
Extrakapsuläre Ausbreitung (ECE)																																																																													
Nein	48 (67%)	51 (71%)																																																																											
Ja	24 (33%)	21 (29%)																																																																											
Ausgewertet, gesamt	239																																																																												
Ausgewertet: Tumorkontrolle pro Arm, gesamt	83	102	54																																																																										
lower-risk	N=17 <54Gy N=66 57,6Gy	N=51 63Gy	--																																																																										
higher-risk	--	N=51 63Gy	N=54 68,4Gy																																																																										
Ausgewertet für prognostische Faktoren, gesamt	199																																																																												
Ausgewertet: Spättoxizität	240																																																																												
Anzahl pos. LK	12%/25% (p=0,08) 0-1 vs. ≥ 2																																																																												
Größe des größten LK	23%/21% (p=0,79) <3cm vs. >3cm																																																																												
Extrakapsuläre Ausbreitung	13%/26% (p=0,04) nein vs. ja																																																																												
Behandlungsbeginn (delay)	19%/30% (p=0,35) ≤ 6 Wochen vs. >6 Wochen																																																																												
Zubrod Performance Status	20%/23% (p=0,48) 0-1 vs. ≥2																																																																												
Spättoxizitäten, mittlere und schwere Fälle																																																																													
Bestrahlungsdosis	1/36 (2,8%)																																																																												

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																		
				<table border="1"> <tr> <td>≤ 57,6Gy</td> <td></td> </tr> <tr> <td>63Gy</td> <td>9/117 (7,7%)</td> </tr> <tr> <td>68,4Gy</td> <td>7/87 (8,0%)</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>“With a daily fractions of 1,8 Gy, a minimum tumor dose of 57,6 Gy to the whole operative bed should be delivered with a boost of 63Gy to sites of increases risk, especially regions of the neck where extracapsular nodal disease is present. Treatment should be started as soon as possible after surgery. Dose escalation above 63Gy at 1,8Gy/d does not appear to improve the therapeutic ratio.”</p>	≤ 57,6Gy		63Gy	9/117 (7,7%)	68,4Gy	7/87 (8,0%)	<p>Stärken</p> <p>Detaillierte Beschreibung der Strahlentherapie, Qualitätskontrolle zur Sicherung der Uniformität der Strahlenbehandlung.</p> <p>Funding</p> <p>Teilweise National Cancer Institute, andere Quelle nicht spezifiziert</p>													
≤ 57,6Gy																								
63Gy	9/117 (7,7%)																							
68,4Gy	7/87 (8,0%)																							
Smid L., <i>et al.</i> (2003). Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-	<p>Region/ Setting: keine Angabe, ob mono- oder multizentrisch, Europa (Slowenien)</p> <p>Rekrutierungszeitraum:03/1997-12/2001</p> <p>Follow- Up: ~2 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: AJCC Stadium III+IV</p>	<p>Kontrolle:</p> <p>Chirurgie+ alleinige postoperative RT,</p> <p>Gesamtdosis 56-70Gy in Einzel-Fraktionen 5d/Woche</p> <p><u>je nach Hochrisikofaktoren:</u></p>	<p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>RCX</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>69%</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,037</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>60%</td> <td>76%</td> </tr> </table>		RT	RCX	Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)			2-Jahre	69%	86%		p=0,037		Krankheitsfreies Überleben (DFS)			2-Jahre	60%	76%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz</p> <p>(?) Keine Angabe</p>	<p>Studientyp:</p> <p>RCT</p> <p>Level of Evidence:</p> <p>2b</p>
	RT	RCX																						
Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)																								
2-Jahre	69%	86%																						
	p=0,037																							
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																								
2-Jahre	60%	76%																						

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																			
neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 56(4):1055-62. (Smid et al., 2003)	<p>WHO Performance Status 0, 1 oder 2 adäquate hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter, unauffälliges Blutbild Ausschlusskriterien: Pat. mit vorherigem oder gleichzeitigem anderen Tumorgeschehen (ausgenommen geheilter nicht-melanotischer Hautkrebs) Medizinische Kontraindikationen für Chemotherapie Psychosen „Senilität“</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=114</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=55)</th> <th>Postop-RCX (n=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>49</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (Jahre + SD)</td> <td>53</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nase und paranasale Sinus</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=55)	Postop-RCX (n=59)	Geschlecht (n)			Männer	49	53	Frauen	6	6	Altersmedian (Jahre + SD)	53	53	Primärtumorlokalisation (n)			Nase und paranasale Sinus	2	0	<p>Bei R0 Resektionen: Tumorbett + LK 56Gy Bei R1 /R2 Resektionen: „conventional two-stage reduced field technique“ 66Gy (R1), 70Gy (R2)</p> <p>Halsregionen mit anderen Hochrisikofaktoren (ECE, venöse/lymph./perineurale Invasion) wurden mit Boost-Dosis bis zu 64Gy bestrahlt.</p> <p>Intervention: RT wie oben + Mitomycin C Gabe 15mg/m2 KOF nach 10Gy Bestrahlung + 5mg Bleomycin 2x/Woche während der Bestrahlung bis zur kumulativen Dosis von 70mg.</p> <p>Teilnehmerfluß: Medianer Follow-Up: 32,2 Monate</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>114</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisierte Pat.	114		<p>Gesamtüberleben (OS) Früh-/Spättoxizität Stratifizierte Auswertung nach ungünstigen Prognosefaktoren</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>P=0,099</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>64% 74%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,036</td> </tr> <tr> <td>Stratifizierte Auswertung nach Prognosefaktoren</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gruppe : ungünstige Prognosefaktoren (HRF- high risk factors)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2- Jahre Lokoregionäre Kontrolle(LRC)</td> <td>54% 82% (HRF) (HRF)</td> </tr> <tr> <td>2- Jahre krankheitsfreies Überleben(DFS)</td> <td>46% 71% (HRF) (HRF)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre Überleben (OS)</td> <td>59% 72% (HRF) (HRF)</td> </tr> <tr> <td>Frühe Toxizität</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mukositis (n)</td> <td>30/55 51/59</td> </tr> </table>		P=0,099	Gesamtüberleben (OS)		2-Jahre	64% 74%		P=0,036	Stratifizierte Auswertung nach Prognosefaktoren		Gruppe : ungünstige Prognosefaktoren (HRF- high risk factors)		2- Jahre Lokoregionäre Kontrolle(LRC)	54% 82% (HRF) (HRF)	2- Jahre krankheitsfreies Überleben(DFS)	46% 71% (HRF) (HRF)	2-Jahre Überleben (OS)	59% 72% (HRF) (HRF)	Frühe Toxizität		Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria:		Mukositis (n)	30/55 51/59	<p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Lokoregionale Kontrolle, DFS, (?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p>	
	RT (n=55)	Postop-RCX (n=59)																																																							
Geschlecht (n)																																																									
Männer	49	53																																																							
Frauen	6	6																																																							
Altersmedian (Jahre + SD)	53	53																																																							
Primärtumorlokalisation (n)																																																									
Nase und paranasale Sinus	2	0																																																							
	RT	RCX																																																							
randomisierte Pat.	114																																																								
	P=0,099																																																								
Gesamtüberleben (OS)																																																									
2-Jahre	64% 74%																																																								
	P=0,036																																																								
Stratifizierte Auswertung nach Prognosefaktoren																																																									
Gruppe : ungünstige Prognosefaktoren (HRF- high risk factors)																																																									
2- Jahre Lokoregionäre Kontrolle(LRC)	54% 82% (HRF) (HRF)																																																								
2- Jahre krankheitsfreies Überleben(DFS)	46% 71% (HRF) (HRF)																																																								
2-Jahre Überleben (OS)	59% 72% (HRF) (HRF)																																																								
Frühe Toxizität																																																									
Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria:																																																									
Mukositis (n)	30/55 51/59																																																								

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß			untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse		methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
	Mundhöhle	11	10	Randomisierte und ausgewertete Teilnehmer	55	59		Dermatitis (n)	20/55 21/59	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko Kein selektives Drop-Out Selektives Reporting (?) Keine Angabe Kein Studienprotokoll publiziert Stärken und Schwächen: s. Studie Smid et al. (2003) Funding</p>	
	Oropharynx	16	18								
	Hypopharynx	14	17								
	Larynx	12	14								
	Krankheitsstadium AJCC, n (%)										
	Stadium III	10	14								
	Stadium IV	45	45								
	Anzahl neg. Prognosefaktoren, n (%)										
	1 neg. Prognosefaktoren	20	22								
	>1 neg. Prognosefaktoren	12	13								
	Unbekannt	3 (4%)	7 (10%)								
	Ungünstige Prognosefaktoren, n										
	extrakapsuläre Ausbreitung	28	32								
	venöse oder lymphatische Invasion	12	9								
	Perineurale Invasion	4	1								
	Resektion R0	49	51								
	Resektion R1	4	6								
	Resektion R2	2	2								
								Infektion (n)	1/55 6/59		
								Spättoxizität			
								Mandibulonekrose	0/55 3/59		
								Nekrose des Schildknorpels	1/55 0/59		
								Ödeme/Fibrose	40/55 45/59		

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																											
					Ministerium für Wissenschaft und Technologie, Slowenien																												
<p>Tobias J.S., et al. (2010). Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. <i>Lancet Oncol.</i> 11(1):66–74.</p> <p>(Tobias et al., 2010)</p> <p>UKHAN1-Trial</p> <p>ID: NCT00002476</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch, Vereinigtes Königreich, Malta, Türkei</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 01/1990–12/2000</p> <p>Follow-Up: ~10 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (T2–T4 Primärläsion)</p> <p>Teilnehmer deren körperlicher Zustand alle der Studieninterventionen zulässt</p> <p>adäquate hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter, unauffälliges Blutbild</p> <p>keine Hinweise auf Fernmetastasen</p> <p>keine vorherige Behandlung gegen Krebs mit Ausnahme der chirurgischen Tumorexzision</p> <p>histologisch gesicherter Befall einer oder mehrerer regionaler LK mit/ohne extrakapsulärer Ausbreitung</p>	<p>Kontrolle: Chirurgie+ alleinige postoperative RT (verschiedene „standardisierte“ Protokolle)</p> <p>z.B.:</p> <p>A) „Manchester“-Protokoll</p> <p>50–55Gy/ in 15–16 Fraktionen über 3–3,5 Wochen, Primärtumor und LK</p> <p>B) SECOG-Protokoll: nur für <u>nicht</u> chirurgisch resezierte Fälle</p> <p>C) „Birmingham, Edinburgh, etc.“-Protokoll:</p> <p>55Gy in 2,75Gy/Fraktionen über 4 Wochen auf Primärtumor und die erste Station der Lymphdrainage, + 41,25Gy in 15 Fraktionen auf „elektiven Neck“, und 50Gy in 20 Fraktionen postoperativ</p>	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Ereignisfreies-Überleben (EFS)</p> <p>Früh- (<6Mo- nate)/Spättoxizität (≥6 Monate nach Randomisierung)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=135)</th> <th>RCX (n=118)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Median in Jahren [99%KI]</td> <td>5,0 [1,8–8,0]</td> <td>4,6 [2–7,6]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,94 [0,64–1,40] p=0,70</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ereignisfreies Überleben (EFS)</td> </tr> <tr> <td>Median in Jahren [99%KI]</td> <td>3,7 [1,1–5,9]</td> <td>3,0 [1,2–5,6]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=1,03 [0,71–1,49] p=0,85</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=135)	RCX (n=118)	Gesamtüberleben (OS)			Median in Jahren [99%KI]	5,0 [1,8–8,0]	4,6 [2–7,6]		HR=0,94 [0,64–1,40] p=0,70		Ereignisfreies Überleben (EFS)			Median in Jahren [99%KI]	3,7 [1,1–5,9]	3,0 [1,2–5,6]		HR=1,03 [0,71–1,49] p=0,85		Toxizität			Frühtoxizität			<p>Generierung der Randomisierungsequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT (n=135)	RCX (n=118)																															
Gesamtüberleben (OS)																																	
Median in Jahren [99%KI]	5,0 [1,8–8,0]	4,6 [2–7,6]																															
	HR=0,94 [0,64–1,40] p=0,70																																
Ereignisfreies Überleben (EFS)																																	
Median in Jahren [99%KI]	3,7 [1,1–5,9]	3,0 [1,2–5,6]																															
	HR=1,03 [0,71–1,49] p=0,85																																
Toxizität																																	
Frühtoxizität																																	

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																			
	<p>Alter ≥ 18 Jahre</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : Gesamtstudienpopulation N=966, davon n=253 (nur Studienarme mit RCX und RT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=135)</th> <th>Postop-RCX (n=118)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>104 (77%)</td> <td>88 (75%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>31 (23%)</td> <td>30 (25%)</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (Jahre + SD)</td> <td>56 [32-76]</td> <td>560 [36-81]</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>2 (1%)</td> <td>2 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>46 (34%)</td> <td>43 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>34 (25%)</td> <td>25 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>18 (13%)</td> <td>11 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>28 (21%)</td> <td>34 (29%)</td> </tr> <tr> <td>Andere Entitäten</td> <td>7 (5%)</td> <td>3 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=135)	Postop-RCX (n=118)	Geschlecht (n)			Männer	104 (77%)	88 (75%)	Frauen	31 (23%)	30 (25%)	Altersmedian (Jahre + SD)	56 [32-76]	560 [36-81]	Primärtumorlokalisation (n)			Nasopharynx	2 (1%)	2 (2%)	Mundhöhle	46 (34%)	43 (36%)	Oropharynx	34 (25%)	25 (21%)	Hypopharynx	18 (13%)	11 (9%)	Larynx	28 (21%)	34 (29%)	Andere Entitäten	7 (5%)	3 (3%)	Unbekannt	0 (0%)	1 (<1%)	<p>Intervention: RT wie oben + Methotrexate allein 100mg/m² KOF</p> <p>Oder</p> <p>RT + VBMF (Vincristine 1,4mg/m² KOF, Bleomycin 30mg, Methotrexate 100mg/m² KOF und Fluorouracil 100mg/m² KOF)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>135</td> <td>118</td> </tr> <tr> <td>Non-compliers für RCX</td> <td>0</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>ausgewertete Teilnehmer</td> <td>135</td> <td>118</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisierte Pat.	135	118	Non-compliers für RCX	0	32	ausgewertete Teilnehmer	135	118		<p>Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 (Graduierung vergleichbar mit CTCAE v3) 12/135 (9%) 24/118 (20%)</p> <p>Spättoxizität</p> <p>Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 (Graduierung vergleichbar mit CTCAE v3) 10/135 (7%) 13/118 (11%)</p>	<p>Verblindung der Endpunkterhebung (?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (+) geringes Risiko</p> <p>Studienprotokoll publiziert</p>	
	RT (n=135)	Postop-RCX (n=118)																																																							
Geschlecht (n)																																																									
Männer	104 (77%)	88 (75%)																																																							
Frauen	31 (23%)	30 (25%)																																																							
Altersmedian (Jahre + SD)	56 [32-76]	560 [36-81]																																																							
Primärtumorlokalisation (n)																																																									
Nasopharynx	2 (1%)	2 (2%)																																																							
Mundhöhle	46 (34%)	43 (36%)																																																							
Oropharynx	34 (25%)	25 (21%)																																																							
Hypopharynx	18 (13%)	11 (9%)																																																							
Larynx	28 (21%)	34 (29%)																																																							
Andere Entitäten	7 (5%)	3 (3%)																																																							
Unbekannt	0 (0%)	1 (<1%)																																																							
	RT	RCX																																																							
randomisierte Pat.	135	118																																																							
Non-compliers für RCX	0	32																																																							
ausgewertete Teilnehmer	135	118																																																							

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																
	<table border="1"> <tr> <td>Krankheitsstadium AJCC, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stadium II</td> <td>6 (4%)</td> <td>10 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>26 (19%)</td> <td>25 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Stadium IV</td> <td>98 (73%)</td> <td>81 (69%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">LK- Status, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Neg.</td> <td>58 (43%)</td> <td>39 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Pos.</td> <td>76 (56%)</td> <td>78 (66%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>1 (<1%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Resektionsränder & Neck dissection, n</td> </tr> <tr> <td>„saubere“ Resektionsränder</td> <td>64 (47%)</td> <td>56 (47%)</td> </tr> <tr> <td>Neck dissection durchgeführt</td> <td>94 (70%)</td> <td>88 (74%)</td> </tr> </table>	Krankheitsstadium AJCC, n (%)			Stadium II	6 (4%)	10 (8%)	Stadium III	26 (19%)	25 (21%)	Stadium IV	98 (73%)	81 (69%)	LK- Status, n (%)			Neg.	58 (43%)	39 (33%)	Pos.	76 (56%)	78 (66%)	Unbekannt	1 (<1%)	1 (<1%)	Resektionsränder & Neck dissection, n			„saubere“ Resektionsränder	64 (47%)	56 (47%)	Neck dissection durchgeführt	94 (70%)	88 (74%)		<p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>“Patients who have undergone previous surgery for head and neck cancer do not benefit from <u>non-platinum</u> chemotherapy”</p>	<p>Stärken: Fallzahlplanung, Korrektur für multiples Testen (alpha-Niveau=0,01, KI99%), intention-to-treat Analyse, detailliertes Teilnehmer-Flowchart, zentralisierte Blockrandomisierung, Angabe der non-complier TN, langes Follow-up</p> <p>Schwächen: Radiotherapieprotokolle wenig standardisiert, Chemo-</p>	
Krankheitsstadium AJCC, n (%)																																						
Stadium II	6 (4%)	10 (8%)																																				
Stadium III	26 (19%)	25 (21%)																																				
Stadium IV	98 (73%)	81 (69%)																																				
LK- Status, n (%)																																						
Neg.	58 (43%)	39 (33%)																																				
Pos.	76 (56%)	78 (66%)																																				
Unbekannt	1 (<1%)	1 (<1%)																																				
Resektionsränder & Neck dissection, n																																						
„saubere“ Resektionsränder	64 (47%)	56 (47%)																																				
Neck dissection durchgeführt	94 (70%)	88 (74%)																																				

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																								
<p>Trotti A., et al. (1998). Postoperative accelerated radiotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a prospective trial. <u>Head Neck</u>.20(2):119-23.</p> <p>(Trotti et al., 1998)</p>	<p>Region/ Setting: monozentrisch, USA Rekrutierungszeitraum:12/1988-11/1990 Follow-Up: ~ 6 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: Tumore des Kopf-Hals Bereiches ohne Fernmetastasen nach chirurgischer Resektion + mind. eine Hochrisikoeigenschaft: invasive Erkrankung mit positiven Resektionsrändern direkte Ausbreitung des Primärtumors in die Weichteile des Halses oder der Haut umfangreicher perineuraler Befall eines Hauptnervenstammes oder >3 kleiner Nerven-äste ≥4 histologisch positive Lymphknoten jeglicher LK mit Durchmesser ≥6cm jeglicher LK mit extrakapsulärer Ausbreitung</p>	<p>Kontrolle: Keine</p> <p>Intervention: Dosis 63Gy/ 35 Fraktionen in 5 Wochen + 2 Tage → modifiziert nach MD Anderson: concomitant-boost Technik, d.h. 6 Fraktionen/Woche (freitags 2 Fraktionen pro Tag) über 4 Wochen + letzte 4 Tage je 2 Fraktionen pro Tag (6 Stunden Intervall)</p> <p>Boost d. Hochrisikobereiche mit 63Gy (mind. 1,5 cm Rändern).</p> <p>Übrige Regionen wurden mit 54Gy bestrahlt</p>	<p>Überlebensstatus + Pattern of failure: -lokoregionäre Rezidive -Fernmetastasen</p> <p>Früh- und Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Überlebensstatus</td> </tr> <tr> <td>Medianes Follow-Up, Jahre [Min-Max]</td> <td>6 [5-7]</td> </tr> <tr> <td>lebendig</td> <td>N=11 (34%)</td> </tr> <tr> <td>verstorben</td> <td>N=21</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Lokoregionale Rezidive</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>N=10</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Therapieversagen - (Pattern of failure) Lokalisation</td> </tr> <tr> <td>Primärlokalisation</td> <td>N=7</td> </tr> <tr> <td>Regionale LK allein</td> <td>N=1</td> </tr> <tr> <td>Regionale LK+</td> <td>N=2</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen</td> <td>N=6</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Überlebensstatus		Medianes Follow-Up, Jahre [Min-Max]	6 [5-7]	lebendig	N=11 (34%)	verstorben	N=21	Lokoregionale Rezidive		Gesamt	N=10	Therapieversagen - (Pattern of failure) Lokalisation		Primärlokalisation	N=7	Regionale LK allein	N=1	Regionale LK+	N=2	Fernmetastasen	N=6	<p>therapieprotokoll nicht platinbasiert Funding Cancer Research UK</p>	<p>Studientyp: prospektive nicht kontrollierte interventionelle Studie</p> <p>Level of Evidence: 4</p>
	RT																													
Überlebensstatus																														
Medianes Follow-Up, Jahre [Min-Max]	6 [5-7]																													
lebendig	N=11 (34%)																													
verstorben	N=21																													
Lokoregionale Rezidive																														
Gesamt	N=10																													
Therapieversagen - (Pattern of failure) Lokalisation																														
Primärlokalisation	N=7																													
Regionale LK allein	N=1																													
Regionale LK+	N=2																													
Fernmetastasen	N=6																													

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																				
	<p>perineurale Invasion am Ort d. Primärtumors</p> <p>Ausschlusskriterien: bösartige maligne Erkrankung <5 Jahre nachweisbarer Resttumor nach Resektion Fernmetastasen</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=32</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=32)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>25 (78%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>7 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian, Jahre[Min-Max]</td> <td>60 [29-94]</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>12 (37%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>7 (22%)</td> </tr> <tr> <td>Laryngopharynx</td> <td>11 (34%)</td> </tr> <tr> <td>Cancer of unknown primary</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium AJCC, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>5 (16%)</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=32)	Geschlecht, n (%)		Männer	25 (78%)	Frauen	7 (21%)	Altersmedian, Jahre[Min-Max]	60 [29-94]	Primärtumorlokalisation, n (%)		Mundhöhle	12 (37%)	Oropharynx	7 (22%)	Laryngopharynx	11 (34%)	Cancer of unknown primary	2 (6%)	Krankheitsstadium AJCC, n (%)		Stadium III	5 (16%)	<p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eingeschlossene Teilnehmer</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>ausgewertete Teilnehmer</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table>		RT	Eingeschlossene Teilnehmer	32	ausgewertete Teilnehmer	32		<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zeitintervall bis zur Radiotherapie + Anzahl Therapieversagen</td> </tr> <tr> <td>≤ 4 Wochen</td> <td>0 failures/10</td> </tr> <tr> <td>>4 Wochen</td> <td>10 failures/22</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Akute Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Hautreaktionen ≥Grad 3 RTOG, n (%)</td> <td>4 (13%)</td> </tr> <tr> <td>Mukositis ≥Grad 3 RTOG, n (%)</td> <td>22 (69%) n=5 davon benötigten 2-4 Monate zur kompletten Heilung</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>11 /32 (34%)</td> </tr> <tr> <td>davon:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pharynxstenose, leicht-mittelgradig</td> <td>N=2</td> </tr> <tr> <td>Pharynxstenose, schwer, (PEG-Versorgung)</td> <td>N=1</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitintervall bis zur Radiotherapie + Anzahl Therapieversagen		≤ 4 Wochen	0 failures/10	>4 Wochen	10 failures/22	Akute Toxizität		Schwere Hautreaktionen ≥Grad 3 RTOG, n (%)	4 (13%)	Mukositis ≥Grad 3 RTOG, n (%)	22 (69%) n=5 davon benötigten 2-4 Monate zur kompletten Heilung	Spättoxizität		Gesamt	11 /32 (34%)	davon:		Pharynxstenose, leicht-mittelgradig	N=2	Pharynxstenose, schwer, (PEG-Versorgung)	N=1	<p>Verblindung der Endpunkterhebung Trifft nicht zu</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (?) Keine Angabe</p> <p>Kein Studienprotokoll publiziert</p>	
	RT (n=32)																																																									
Geschlecht, n (%)																																																										
Männer	25 (78%)																																																									
Frauen	7 (21%)																																																									
Altersmedian, Jahre[Min-Max]	60 [29-94]																																																									
Primärtumorlokalisation, n (%)																																																										
Mundhöhle	12 (37%)																																																									
Oropharynx	7 (22%)																																																									
Laryngopharynx	11 (34%)																																																									
Cancer of unknown primary	2 (6%)																																																									
Krankheitsstadium AJCC, n (%)																																																										
Stadium III	5 (16%)																																																									
	RT																																																									
Eingeschlossene Teilnehmer	32																																																									
ausgewertete Teilnehmer	32																																																									
Zeitintervall bis zur Radiotherapie + Anzahl Therapieversagen																																																										
≤ 4 Wochen	0 failures/10																																																									
>4 Wochen	10 failures/22																																																									
Akute Toxizität																																																										
Schwere Hautreaktionen ≥Grad 3 RTOG, n (%)	4 (13%)																																																									
Mukositis ≥Grad 3 RTOG, n (%)	22 (69%) n=5 davon benötigten 2-4 Monate zur kompletten Heilung																																																									
Spättoxizität																																																										
Gesamt	11 /32 (34%)																																																									
davon:																																																										
Pharynxstenose, leicht-mittelgradig	N=2																																																									
Pharynxstenose, schwer, (PEG-Versorgung)	N=1																																																									

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																
	<table border="1"> <tr> <td>Stadium IV</td> <td>27 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl neg. Prognosefaktoren n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 neg. Prognosefaktoren</td> <td>23 (71%)</td> </tr> <tr> <td>2-3 neg. Prognosefaktoren</td> <td>9 (29%)</td> </tr> <tr> <td>Art der Risikofaktoren n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>extrakapsuläre Ausbreitung</td> <td>11 (35%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 4 positive LK</td> <td>11 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Positive Resektionsränder</td> <td>8 (25%)</td> </tr> <tr> <td>Ausbreitung des Primärtumors in den Halsweichteilbereich</td> <td>8 (25%)</td> </tr> <tr> <td>perineurale Invasion</td> <td>5 (16%)</td> </tr> <tr> <td>LK mit Durchmesser ≥6cm</td> <td>1 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Lokalrezidiv</td> <td>1 (3%)</td> </tr> </table>	Stadium IV	27 (84%)	Anzahl neg. Prognosefaktoren n (%)		1 neg. Prognosefaktoren	23 (71%)	2-3 neg. Prognosefaktoren	9 (29%)	Art der Risikofaktoren n (%)		extrakapsuläre Ausbreitung	11 (35%)	≥ 4 positive LK	11 (35%)	Positive Resektionsränder	8 (25%)	Ausbreitung des Primärtumors in den Halsweichteilbereich	8 (25%)	perineurale Invasion	5 (16%)	LK mit Durchmesser ≥6cm	1 (3%)	Lokalrezidiv	1 (3%)			<table border="1"> <tr> <td>Schädigung der Zungenschleimhaut, schwer</td> <td>N=2</td> </tr> <tr> <td>Hypopigmentation, fleckig im vorderen Halsbereich</td> <td>N=2</td> </tr> <tr> <td>Hypothyroidie</td> <td>N=3</td> </tr> <tr> <td>Rekonstruktive Prozeduren notwendig (5x)</td> <td>N=1</td> </tr> </table>	Schädigung der Zungenschleimhaut, schwer	N=2	Hypopigmentation, fleckig im vorderen Halsbereich	N=2	Hypothyroidie	N=3	Rekonstruktive Prozeduren notwendig (5x)	N=1		
Stadium IV	27 (84%)																																					
Anzahl neg. Prognosefaktoren n (%)																																						
1 neg. Prognosefaktoren	23 (71%)																																					
2-3 neg. Prognosefaktoren	9 (29%)																																					
Art der Risikofaktoren n (%)																																						
extrakapsuläre Ausbreitung	11 (35%)																																					
≥ 4 positive LK	11 (35%)																																					
Positive Resektionsränder	8 (25%)																																					
Ausbreitung des Primärtumors in den Halsweichteilbereich	8 (25%)																																					
perineurale Invasion	5 (16%)																																					
LK mit Durchmesser ≥6cm	1 (3%)																																					
Lokalrezidiv	1 (3%)																																					
Schädigung der Zungenschleimhaut, schwer	N=2																																					
Hypopigmentation, fleckig im vorderen Halsbereich	N=2																																					
Hypothyroidie	N=3																																					
Rekonstruktive Prozeduren notwendig (5x)	N=1																																					
Vacha P., et al. (2003). Randomized phase III trial of postoperative	Region/ Setting: monozentrisch, Deutschland Rekrutierungszeitraum: 11/1996-02/1999 Follow-Up: ~ 6 Wochen Einschlusskriterien:	Kontrolle: für R0-resizierte Tumore: Konformale (3D-)RT/ Dosis 60Gy/ 5x2 Fraktion pro Woche	Frühe Toxizität	Keine Ergebnisse zur akuter Xerostomie bei Larynxpatienten	Generierung der Randomisierungsequenz	Studientyp: RCT																																

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																								
<p>radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radio-protection? <u>Strahlenther Onkol.</u>179(6):385-9. (Vacha et al., 2003)</p>	<p>histopathologisch gesicherte Tumore des Larynx, Oro-, Hypopharynx (T3-4, N0-2, G1-3) oder Tumoren an diesen Lokalisationen mit ungünstigem Grading (T1-2 N1-2 G3). Alter: 18-70 Performance Status: WHO 0-II (Karnofsky ≥ 70%) Adäquate Funktion des Knochenmarks, Leber und der Niere Einwilligungserklärung Ausschlusskriterien: Schwere Erkrankungen, Hyper- oder Hypotension, vorherige Chemo- oder Radiotherapie unzureichende Kontrazeption Pat. mit Zweittumoren oder rekurrenden Tumoren Teilnehmercharakteristika: : N=50</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=25)</th> <th>RT+CT+ A (n=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>19</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian, Jahre</td> <td>55,1</td> <td>53,5</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=25)	RT+CT+ A (n=25)	Geschlecht, n (%)			Männer	19	21	Frauen	6	4	Altersmedian, Jahre	55,1	53,5	<p>für R1-R2-resizierte Tumore: konformale RT: 60Gy/ 5x2 Fraktionen + 10 Gy Boost (5x2Gy) Dosis + 70mg/m2 Carboplatin (T1-5, T29-33) Intervention: Konformale RT wie in der Kontrollgruppe + 70mg/m2 Carboplatin(T1-5, T29-33) + 250 mg Amifostine Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RCX</th> <th>RCX+ Amifostine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eingeschlossene Teilnehmer</td> <td>56</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Für Auswertung ausgeschlossene Teilnehmer</td> <td>6</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		RCX	RCX+ Amifostine	Eingeschlossene Teilnehmer	56		Für Auswertung ausgeschlossene Teilnehmer	6			<p>Rückgang schwerer Schleimhauttoxizitäten in der Interventionsgruppe (Trend zugunsten der Aminofostingruppe), jedoch Unterschied stat. nicht signifikant. (Ergebnisse nur als Balkendiagramm dargestellt) Keine Einfluss der Intervention auf: Leistungszustand, Körpergewicht, kutane Nebenwirkungen und Alopezie.</p>	<p>(?) Keine Angabe Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko Verblindung der Endpunkterhebung (-) hohes Risiko, keine Verblindung der Rater gegenüber Zuteilung</p>	<p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT (n=25)	RT+CT+ A (n=25)																												
Geschlecht, n (%)																														
Männer	19	21																												
Frauen	6	4																												
Altersmedian, Jahre	55,1	53,5																												
	RCX	RCX+ Amifostine																												
Eingeschlossene Teilnehmer	56																													
Für Auswertung ausgeschlossene Teilnehmer	6																													

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																											
	<table border="1"> <tr> <th>Primärtumorlokalisierung, n</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>mehrere Lokalisationen</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <th>Tumorstadium (n)</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>8</td> <td>5</td> </tr> <tr> <th>Lymphknotenstadium (n)</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>20</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <th>Art der Neck dissection (ND)</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>Radical, bilateral</td> <td>10 (40%)</td> <td>8 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Radical, unilateral + selective ND contralateral</td> <td>3 (12%)</td> <td>4 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Radical, unilateral</td> <td>4 (16%)</td> <td>9 (36%)</td> </tr> </table>	Primärtumorlokalisierung, n			Oropharynx	14	14	Hypopharynx	4	8	Larynx	5	4	mehrere Lokalisationen	1	0	Tumorstadium (n)			T1	4	5	T2	5	6	T3	8	9	T4	8	5	Lymphknotenstadium (n)			N0	1	2	N1	4	2	N2	20	19	N3	0	2	Art der Neck dissection (ND)			Radical, bilateral	10 (40%)	8 (32%)	Radical, unilateral + selective ND contralateral	3 (12%)	4 (16%)	Radical, unilateral	4 (16%)	9 (36%)	<table border="1"> <tr> <td>ausgewertete Teilnehmer</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> </table>	ausgewertete Teilnehmer	25	25		<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (-) hohes Risiko Keine intention-to-treat Auswertung</p> <p>Selektives Reporting (?) Keine Angabe</p> <p>Kein Studienprotokoll publiziert</p> <p>Stärken: Bewertung der Endpunkte durch 2 unabhängige Radioonkologen</p>	
Primärtumorlokalisierung, n																																																																	
Oropharynx	14	14																																																															
Hypopharynx	4	8																																																															
Larynx	5	4																																																															
mehrere Lokalisationen	1	0																																																															
Tumorstadium (n)																																																																	
T1	4	5																																																															
T2	5	6																																																															
T3	8	9																																																															
T4	8	5																																																															
Lymphknotenstadium (n)																																																																	
N0	1	2																																																															
N1	4	2																																																															
N2	20	19																																																															
N3	0	2																																																															
Art der Neck dissection (ND)																																																																	
Radical, bilateral	10 (40%)	8 (32%)																																																															
Radical, unilateral + selective ND contralateral	3 (12%)	4 (16%)																																																															
Radical, unilateral	4 (16%)	9 (36%)																																																															
ausgewertete Teilnehmer	25	25																																																															

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence												
	<table border="1"> <tr> <td>Selective, bilateral</td> <td>3 (12%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Selective, unilateral</td> <td>3 (12%)</td> <td>2 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Selective supra-omohyoidal</td> <td>1 (4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>No Neck dissection</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> </table>	Selective, bilateral	3 (12%)	1 (4%)	Selective, unilateral	3 (12%)	2 (8%)	Selective supra-omohyoidal	1 (4%)	0	No Neck dissection	1 (4%)	1 (4%)				<p>(gegenseitig verblindet) Standardisierte Behandlungsprotokolle</p> <p>Schwächen: Einschätzung der Endpunkte wenig objektivierbar Keine Fallzahlplanung Geringe Power Keine Korrektur für multiples Testen explorativer Charakter der Studie</p>	
Selective, bilateral	3 (12%)	1 (4%)																
Selective, unilateral	3 (12%)	2 (8%)																
Selective supra-omohyoidal	1 (4%)	0																
No Neck dissection	1 (4%)	1 (4%)																
Zakotnik B., et al. (2007). Patterns of failure in patients with locally advanced head and	<p>Region/ Setting: Europa (Slowenien)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 03/1997–12/2001</p> <p>Langzeit-Follow-Up: Median 6,3 Jahre</p> <p>Follow-Up Studie: Smid, et al. (2003)</p>	<p>Kontrolle: Chirurgie+ alleinige postoperative RT, Gesamtdosis 56–70Gy s. Smid et al., (2003)</p>	Lokoregionäre Kontrolle (LRC)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>RCX</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>65%</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,026</td> <td></td> </tr> </table>		RT	RCX	Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)			5-Jahre	65%	88%		p=0,026		<p>Generierung der Randomisierungssequenz</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence:</p>
	RT	RCX																
Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)																		
5-Jahre	65%	88%																
	p=0,026																	

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																													
<p>neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. <u>Int J Radiat Oncol Biol Phys</u>.67(3):685-90.</p> <p>(Zakotnik et al., 2007) jnaory</p>	<p>Ein- und Ausschlusskriterien: siehe Studie Smid, et al. (2003)</p>	<p>Intervention: Mitomycin C + Bleomycin</p> <p>Teilnehmerfluß: medianer Follow-Up: 76 Monate , Min.-Max. [48-103 Monate]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td colspan="2">114</td> </tr> <tr> <td>Randomisierte und ausgewertete Teilnehmer</td> <td>55</td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisierte Pat.	114		Randomisierte und ausgewertete Teilnehmer	55	59	<p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Spättoxizität</p> <p>Zweitumore</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td>HR=0,38[0,16-0,92]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>33% 53%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,035</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HR=0,61[0,37-0,97]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>37% 55%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,091</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HR=0,66[0,41-1,07]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Stratifizierte Auswertung nach Prognosefaktoren</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gruppe : ungünstige Prognosefaktoren (HRF- high risk factors)</td> </tr> <tr> <td>5- Jahre Lokoregionäre Kontrolle(LRC)</td> <td>42% 84%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,009</td> </tr> <tr> <td>5- Jahre krankheitsfreies Überleben(DFS)</td> <td>17% 48%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,054</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre Überleben (OS)</td> <td>26% 72%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,198</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spättoxizität</td> </tr> </tbody> </table>		HR=0,38[0,16-0,92]	Krankheitsfreies Überleben (DFS)		5-Jahre	33% 53%		p=0,035		HR=0,61[0,37-0,97]	Gesamtüberleben (OS)		5-Jahre	37% 55%		p=0,091		HR=0,66[0,41-1,07]	Stratifizierte Auswertung nach Prognosefaktoren		Gruppe : ungünstige Prognosefaktoren (HRF- high risk factors)		5- Jahre Lokoregionäre Kontrolle(LRC)	42% 84%		p=0,009	5- Jahre krankheitsfreies Überleben(DFS)	17% 48%		p=0,054	5-Jahre Überleben (OS)	26% 72%		p=0,198	Spättoxizität		<p>(?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Lokoregionale Kontrolle, DFS, Spättoxizität, Zweitumore (?) Keine Angabe</p>	2b
	RT	RCX																																																	
randomisierte Pat.	114																																																		
Randomisierte und ausgewertete Teilnehmer	55	59																																																	
	HR=0,38[0,16-0,92]																																																		
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																			
5-Jahre	33% 53%																																																		
	p=0,035																																																		
	HR=0,61[0,37-0,97]																																																		
Gesamtüberleben (OS)																																																			
5-Jahre	37% 55%																																																		
	p=0,091																																																		
	HR=0,66[0,41-1,07]																																																		
Stratifizierte Auswertung nach Prognosefaktoren																																																			
Gruppe : ungünstige Prognosefaktoren (HRF- high risk factors)																																																			
5- Jahre Lokoregionäre Kontrolle(LRC)	42% 84%																																																		
	p=0,009																																																		
5- Jahre krankheitsfreies Überleben(DFS)	17% 48%																																																		
	p=0,054																																																		
5-Jahre Überleben (OS)	26% 72%																																																		
	p=0,198																																																		
Spättoxizität																																																			

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																								
				<table border="1"> <tr> <td colspan="3">Schwere Nebenwirkungen \geqGrad 3 NCI Common Toxicity Criteria</td> </tr> <tr> <td>Haut, Gewebe, oder Knochen</td> <td>19%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,52</td> </tr> <tr> <td>Schilddrüsendysfunktion</td> <td>36%</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,24</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Zweitumore</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>34%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,023</td> </tr> </table>	Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria			Haut, Gewebe, oder Knochen	19%	26%		P=0,52		Schilddrüsendysfunktion	36%	56%		P=0,24		Zweitumore			5-Jahre	34%	8%		P=0,023		<p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (?) Keine Angabe</p> <p>Kein Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen & Stärken s. Studie Smid et al., 2003 Funding</p>	
Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria																														
Haut, Gewebe, oder Knochen	19%	26%																												
	P=0,52																													
Schilddrüsendysfunktion	36%	56%																												
	P=0,24																													
Zweitumore																														
5-Jahre	34%	8%																												
	P=0,023																													

2.4. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.1: Postoperative Radiotherapie versus Chemoradiotherapie. Ist bei Larynxtumoren im fortgeschrittenen Stadium (T3/T4) die adjuvante (postoperative) Radiotherapie der adjuvanten Radiochemotherapie hinsichtlich des Überlebens,

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					Ministerium für Wissenschaft und Technologie, Slowenien	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität und der Lebensqualität gleichwertig?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

2.5.1. Aggregierte Evidenz

<p>Hess, C. B., et al. (2012). Global and health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. <i>Expert Rev Anti-cancer Ther</i> 12(11): 1469–1477. (Hess und Chen, 2012)</p>	<p>Design: systematisches Review Suchdatum: k.A. Datenbanken: PubMed (MEDLINE) Eingeschlossene Studien: n=14, 4 nicht randomisierte prospektive Studien, 2 RCT, 8 Querschnittstudien oder retrospektive Studien</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich zwischen IMRT und 2- oder 3D-Radiotherapie Studien, die über QoL berichten und validierte QoL Messinstrumente nutzen (EORTC QLQ-C30, EORTC -H&N35, FACT-H&N, University of Washington Quality of Life Index) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Studien, die nur spezifische funktionale Veränderungen berichteten (z.B. Dysphagie, Xerostomie etc.) ohne Bewertung 	<p>Kontrolle: konventionelle (konv.) Radiotherapie (2D-RT oder 3D-RT)</p> <p>Intervention: IMRT (Intensitätsmodulierte Radiotherapie)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Eingeschlossene Teilnehmer, n</th> <th>Konv. RT</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCTs n=2</td> <td>68</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>prospektive Studien n=4</td> <td>324</td> <td>315</td> </tr> <tr> <td>Querschnitt- oder retrospektive Studien n=8</td> <td>1348</td> <td>539</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1740</td> <td>925</td> </tr> </tbody> </table>	Eingeschlossene Teilnehmer, n	Konv. RT	IMRT	RCTs n=2	68	71	prospektive Studien n=4	324	315	Querschnitt- oder retrospektive Studien n=8	1348	539	Gesamt	1740	925	<p>Lebensqualität- (QoL)</p>	<p>Schlussfolgerung d. Autoren:</p> <p><i>"IMRT for head and neck cancer improves QoL as measured by widely used QoL assessment instruments; however, high-level evidence is still needed. Trends towards improved QoL become clinically apparent approximately 3–6 months following treatment, extending to 6–12 months. There is also preliminary, prospective evidence that the QoL benefit of IMRT over CRT may further potentiate until 2 years post-RT and perhaps beyond."</i></p>	<p>2/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgenden Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> „a priori“ Studienprotokoll+ Frage Studienauswahl und -Extraktion durch zwei unabhängige Rater systematische Literatursuche (nur eine Datenbank) graue Literatur eingeschlossen Liste der eingeschlossenen Studien vorhanden → hier wur- 	<p>Studientyp: systematisches Review von RCTs, prospektiven & retrospektiven Kohortenstudien, Querschnittstudien.</p> <p>Level of Evidence: (2b–4)</p> <p>Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Eingeschlossene Teilnehmer, n	Konv. RT	IMRT																			
RCTs n=2	68	71																			
prospektive Studien n=4	324	315																			
Querschnitt- oder retrospektive Studien n=8	1348	539																			
Gesamt	1740	925																			

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
	<p>der globalen „Quality of Life“ (QoL)</p> <p>Lt. Autoren wurden: Querschnitts- und retrospektive Studien nur der Vollständigkeit halber in das Review aufgenommen.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: k.A., nur Tabelle mit Angaben zu Teilnehmerzahl der Einzelstudien</p>				<p>den nur eine Tabelle der eingeschlossenen Studien publiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dokumentation der Qualität der Einzelstudien - angemessene Methoden zur Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien - Erfassung des Risikos für Publikationsbias <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interessenskonflikte der Einzelstudien wurden nicht berichtet <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie berichtet Interessenskonflikte (lt. Autoren: keine Interessenskonflikte) - zurückhaltende Interpretation der Ergebnisse <p>Funding: keine Angabe</p>	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																														
<p>Klein, J., et al. (2014). Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review. <i>Oral Oncol</i> 50(4): 254–262. (Klein et al., 2014)</p>	<p>Design: systematisches Review Suchdatum: k.A. Datenbanken: MEDLINE und EMBASE Eingeschlossene Studien: n=18 Einschlusskriterien Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Publikationssprache: Englisch – erwachsene Studienteilnehmer mit nicht-chirurgischer Behandlung (Ausnahme: Neck dissection) mit kurativer Absicht – Radiotherapiedosis ≥50Gy – >50% Studienteilnehmer mit Diagnose eines Plattenepithelkarzinom d. Kopf-Hals-Region (ausgeschlossen: Melanom, Lymphome, Nasopharynxkarzinome, Ösophaguskarzinom, Schilddrüsenkarzinom) – prospektive Erfassung der HRQoL (Health-related quality of life)- Daten – Nutzung von validierten HRQoL Instrumenten (Health-related quality of life) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – k.A. <p>Teilnehmercharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> – k.A. 	<p>Intervention: RT ≥50Gy mit oder ohne Chemotherapie</p> <p>Nebenfragestellung: Effekt der Bestrahlungstechnik auf QoL IMRT vs. konventionelle Radiotherapie (nur eine Studie wurde zur Beantwortung dieser sepz. Fragestellung genutzt (Vergeer et al., 2009)</p> <p>Teilnehmercharakteristika:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Eingeschlossene Teilnehmer, n</th> <th>RT/[RT +Chemo]</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prospektive Studien n=8</td> <td>1917</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>Querschnitt- oder prä-/post Studien N=10</td> <td>266/ [21]</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>2183 / [21]</td> <td>91</td> </tr> </tbody> </table> <p>Teilnehmercharakteristika: Nur Studie Vergeer et al., 2009:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eingeschlossene Teilnehmer, n</td> <td>160</td> <td>91</td> </tr> </tbody> </table>	Eingeschlossene Teilnehmer, n	RT/[RT +Chemo]	IMRT	Prospektive Studien n=8	1917	91	Querschnitt- oder prä-/post Studien N=10	266/ [21]	0	Gesamt	2183 / [21]	91		RT	IMRT	Eingeschlossene Teilnehmer, n	160	91	<p>HRQoL</p>	<p>Lebensqualität (HRQoL) nimmt nach Beginn der Radiotherapie ab und kehrt nach ungefähr 12 Monaten zu den Ausgangswerte zurück.</p> <p>Schlussfolgerungen Autoren:</p> <p><i>“IMRT may improve HRQoL compared with 3D-CRT. The current literature is lacking comparative research on the effect of adding chemotherapy to radiation therapy on HRQoL in HNSCC patients, though trends to worse HRQoL with chemoRT were shown. [...]”</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2-/3D RT</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Toxizität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6-Monate Xe-rostomie</td> <td>67%</td> <td>41%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Unterschied stat. Signifikant (p-Wert nicht berichtet)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ergebnisse Studie Vergeer et al., 2009:</p> <p>Schlussfolgerung Autoren: „[...] statistically significant reductions in patient-reported xerostomia with IMRT compared with conventional 3D-CRT after treatment. HRQoL scores reported by IMRT patients were significantly better than the 3D-CRT group in the global, cognitive and social domains as well as the symptom specific metrics of pain, swallowing and social eating.”</p>		2-/3D RT	IMRT	Toxizität			6-Monate Xe-rostomie	67%	41%		Unterschied stat. Signifikant (p-Wert nicht berichtet)		<p>4/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – keine Suche nach grauer Literatur – ausgeschlossene Studien nicht gelistet – Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden → hier wurden nur eine Tabelle der eingeschlossenen Studien publiziert – wissenschaftliche Qualität der Studien bewertet, (aber nicht für die Einzelstudien berichtet) – angemessene Methoden zur Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien 	<p>Studientyp: systematisches Review</p> <p>Level of Evidence: Keine Zuordnung eines Levels of Evidence für das systematische Review, da die relevante Fragestellung zur Lebensqualität wurde nur von einer eingeschlossenen Einzelstudie (Vergeer et al., 2009) beantwortet. Diese Studie wird mit dem Level of Evidence von 2b bewertet.</p>
Eingeschlossene Teilnehmer, n	RT/[RT +Chemo]	IMRT																																		
Prospektive Studien n=8	1917	91																																		
Querschnitt- oder prä-/post Studien N=10	266/ [21]	0																																		
Gesamt	2183 / [21]	91																																		
	RT	IMRT																																		
Eingeschlossene Teilnehmer, n	160	91																																		
	2-/3D RT	IMRT																																		
Toxizität																																				
6-Monate Xe-rostomie	67%	41%																																		
	Unterschied stat. Signifikant (p-Wert nicht berichtet)																																			

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung des Risikos eines Publikationsbias <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angabe zu Interessenskonflikten für das Review - Auswahl und Bewertung der Studien genau beschrieben <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interessenskonflikte der Einzelstudien wurden nicht berichtet - Suchstrategie bleibt vage - Fragestellung zu HRQoL bei konventioneller RT vs. IMRT wird nur von n=1/18 Studien beantwortet. <p>Funding: k.A.</p>	
<p>Kouloulias, V., et al. (2013). The treatment outcome and radiation-induced toxicity for patients with head and neck carcinoma in the IMRT era: a systematic review with dosimetric</p>	<p>Design: systematisches Review</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Datenbanken: PubMed und Scopus</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=38</p>	<p>Kontrolle: 2-D/3-D-RT</p> <p>Intervention: IMRT</p>	<p>Überleben (OS), lokregionale Tumorkontrolle (LRC)</p> <p>Toxizität: Mukositis, Xerostomie, Strahlendosis Parotis</p>		<p>2/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgenden Kriterien wurden nicht erfüllt:</p>	<p>Studientyp: systematisches Review verschiedener Studientypen: Kohortenstudien, Fallserien</p> <p>Level of Evidence: (2b-4)</p>

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																					
and clinical parameters. Biomed Res Int 2013: 401261. (Kouloulas et al., 2013)	<p>Einschlusskriterien Studien: k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: Patienten n=4587</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">Primärtumorlokalisierung, %</th> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>41%</td> </tr> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Larynx/ Hypopharynx</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Andere Lokalisationen</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Behandlungsart, n (%)</th> </tr> <tr> <td>IMRT</td> <td>3618 (79%)</td> </tr> <tr> <td>2-/3D RT</td> <td>969 (21%)</td> </tr> </table>	Primärtumorlokalisierung, %		Oropharynx	41%	Nasopharynx	37%	Mundhöhle	6%	Larynx/ Hypopharynx	15%	Andere Lokalisationen	1%	Behandlungsart, n (%)		IMRT	3618 (79%)	2-/3D RT	969 (21%)	<table border="1"> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>Anzahl d. berücksichtigten Studien, n</th> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>LRC</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Parotis-Dosis</td> <td>20</td> </tr> </table>	Endpunkte	Anzahl d. berücksichtigten Studien, n	OS	25	LRC	25	Xerostomie	20	Mukositis	35	Parotis-Dosis	20		<table border="1"> <tr> <th></th> <th>2-/3D RT</th> <th>IMRT</th> </tr> <tr> <th>Gesamtüberleben (OS), % [Min-Max]</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>82,7% [71-88]</td> <td>89,5% [64-100]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Kruskal-Wallis-Test: p=0,026 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)</td> </tr> <tr> <th>Lokoregionale Kontrolle (LRC), % [Min-Max]</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>74,4% [66-82]</td> <td>83,6% [70-97]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Kruskal-Wallis-Test: p=0,025 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)</td> </tr> <tr> <th>Toxizität</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mukositis, Score-Mittelwert +/- SD (?)</td> <td>0,89±0,07</td> <td>0,71±0,23</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Mann-Whitney Tests: p=0,022 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie> Grad II-Score-Mittelwert +/-SD(?)</td> <td>0,56±0,23</td> <td>0,31±0,23</td> </tr> <tr> <th>Parotis Strahlendosis</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert,</td> <td>50,73±6,79</td> <td>29,56±5,45</td> </tr> </table>		2-/3D RT	IMRT	Gesamtüberleben (OS), % [Min-Max]			3-Jahre	82,7% [71-88]	89,5% [64-100]		Kruskal-Wallis-Test: p=0,026 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)		Lokoregionale Kontrolle (LRC), % [Min-Max]			3-Jahre	74,4% [66-82]	83,6% [70-97]		Kruskal-Wallis-Test: p=0,025 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)		Toxizität			Mukositis, Score-Mittelwert +/- SD (?)	0,89±0,07	0,71±0,23		Mann-Whitney Tests: p=0,022 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)		Xerostomie> Grad II-Score-Mittelwert +/-SD(?)	0,56±0,23	0,31±0,23	Parotis Strahlendosis			Mittelwert,	50,73±6,79	29,56±5,45	<ul style="list-style-type: none"> - „a priori“ Studienprotokoll+ - Frage - Studienauswahl und -Extraktion durch zwei unabhängige Rater - Publikationsstatus als Einschlusskriterium: graue Literatur eingeschlossen - Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden -> hier wurden nur eine Tabelle der eingeschlossenen Studien publiziert - Dokumentation der Qualität der Einzelstudien - Berücksichtigung der Studienqualität in der Formulierung der Schlussfolgerung - angemessene Methoden zur Zusammenfassung 	<p>Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Primärtumorlokalisierung, %																																																																											
Oropharynx	41%																																																																										
Nasopharynx	37%																																																																										
Mundhöhle	6%																																																																										
Larynx/ Hypopharynx	15%																																																																										
Andere Lokalisationen	1%																																																																										
Behandlungsart, n (%)																																																																											
IMRT	3618 (79%)																																																																										
2-/3D RT	969 (21%)																																																																										
Endpunkte	Anzahl d. berücksichtigten Studien, n																																																																										
OS	25																																																																										
LRC	25																																																																										
Xerostomie	20																																																																										
Mukositis	35																																																																										
Parotis-Dosis	20																																																																										
	2-/3D RT	IMRT																																																																									
Gesamtüberleben (OS), % [Min-Max]																																																																											
3-Jahre	82,7% [71-88]	89,5% [64-100]																																																																									
	Kruskal-Wallis-Test: p=0,026 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)																																																																										
Lokoregionale Kontrolle (LRC), % [Min-Max]																																																																											
3-Jahre	74,4% [66-82]	83,6% [70-97]																																																																									
	Kruskal-Wallis-Test: p=0,025 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)																																																																										
Toxizität																																																																											
Mukositis, Score-Mittelwert +/- SD (?)	0,89±0,07	0,71±0,23																																																																									
	Mann-Whitney Tests: p=0,022 (nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur)																																																																										
Xerostomie> Grad II-Score-Mittelwert +/-SD(?)	0,56±0,23	0,31±0,23																																																																									
Parotis Strahlendosis																																																																											
Mittelwert,	50,73±6,79	29,56±5,45																																																																									

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence						
				<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1205 422 1294 470">Dosis in Gy</td> <td data-bbox="1294 422 1406 470"></td> <td data-bbox="1406 422 1518 470"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1205 470 1518 544">Mann-Whitney Test: p=0,016 signifikant n. Bonferroni-Korrektur</td> </tr> </table>	Dosis in Gy			Mann-Whitney Test: p=0,016 signifikant n. Bonferroni-Korrektur			<p>sung der Ergebnisse der Einzelstudien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung des Risikos eines Publikationsbias - Potentielle Interessenskonflikte in Einzelstudien erfasst <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Methoden der Zusammenfassung der Einzelstudien bleibt unklar, - Methoden der Score-Berechnung bleiben unklar (Toxizität: Mukositis, Xerostomie) - Heterogenität der Studien bleibt unberücksichtigt - Kein Flow-Chart der Studienselektion <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angaben zu Interessenskonflikten (lt. Autoren: keine) 	
Dosis in Gy												
Mann-Whitney Test: p=0,016 signifikant n. Bonferroni-Korrektur												

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																
<p>Marta, G. N., et al. (2014). Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Radiation Oncology</i> 11(1): 9-15.</p> <p>(Marta et al., 2014)</p>	<p>Design: systematisches Review und Meta-Analyse</p> <p>Suchdatum: letzte Suche 12/2012</p> <p>Datenbanken: MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, LILACS</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=5</p> <p>Einschlusskriterien Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektive randomisierte Phase III Studien mit Vergleich zwischen IMRT vs. 2D/3D- konformale Radiotherapie Studien Behandlung: Radiotherapie primär, oder kombiniert mit chirurgischer Intervention oder Chemotherapie (neoadjuvant, konkurrent, adjuvant) Patienten mit bisher unbehandelten Kopf-Hals-Tumoren in nicht-metastasiertem Zustand Xerostomie bewertet mittels validierten Instrumenten: RTOG/EORTC oder CTC 3.0 <p>Ausschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: 2D-/3D-RT</p> <p>Intervention: RT (neoadjuvant, concurrent oder adjuvant)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Anzahl d. berücksichtigten Studien, n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Xerostomie</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionale Kontrolle</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Anzahl d. berücksichtigten Studien, n	Xerostomie	4	Lokoregionale Kontrolle	3	OS	3	<p>Xerostomie</p> <p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IMRT</th> <th>2-/3D RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie Grad 2-4 (EORT/RTOG)</td> <td colspan="2">Meta HR=0,76 [95% CI 0,66-0,87] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">IMRT vs. 2-/3D RT</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>IMRT vs. 2-/3D RT</td> <td>HR 1,12 [95% CI 0,97-1,29] p=0,11, I²=0% Heterogenität</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>IMRT vs. 2-/3D RT</td> <td>HR 1,07 [95% CI 0,93-1,23] p=0,35, I²=0% Heterogenität</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		IMRT	2-/3D RT	Toxizität			Xerostomie Grad 2-4 (EORT/RTOG)	Meta HR=0,76 [95% CI 0,66-0,87] p<0,0001		IMRT vs. 2-/3D RT			Gesamtüberleben (OS)			IMRT vs. 2-/3D RT	HR 1,12 [95% CI 0,97-1,29] p=0,11, I ² =0% Heterogenität		Lokoregionale Kontrolle (LRC)			IMRT vs. 2-/3D RT	HR 1,07 [95% CI 0,93-1,23] p=0,35, I ² =0% Heterogenität		<p>Funding: k.A.</p> <p>Schlussfolgerung Autoren: "IMRT reduces the incidence of grade 2-4 xerostomia, with HNC without compromising locoregional control and overall survival."</p> <p>7/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> „a priori“ Studienprotokoll+ Frage Publikationsstatus als Einschlusskriterium: graue Literatur eingeschlossen Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden → hier wurde nur die Tabelle der eingeschlossenen Studien publiziert Erfassung des Risikos eines Publikationsbias 	<p>Studientyp: systematisches Review und Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Level of Evidence: 1a</p>
Endpunkt	Anzahl d. berücksichtigten Studien, n																																					
Xerostomie	4																																					
Lokoregionale Kontrolle	3																																					
OS	3																																					
	IMRT	2-/3D RT																																				
Toxizität																																						
Xerostomie Grad 2-4 (EORT/RTOG)	Meta HR=0,76 [95% CI 0,66-0,87] p<0,0001																																					
IMRT vs. 2-/3D RT																																						
Gesamtüberleben (OS)																																						
IMRT vs. 2-/3D RT	HR 1,12 [95% CI 0,97-1,29] p=0,11, I ² =0% Heterogenität																																					
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																						
IMRT vs. 2-/3D RT	HR 1,07 [95% CI 0,93-1,23] p=0,35, I ² =0% Heterogenität																																					

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																
	<ul style="list-style-type: none"> - Quasi-randomisierte Studien oder nicht randomisierte Studien - Studien mit weniger als 60-70Gy Strahlendosis auf den Primärtumor (Brachytherapie-Boost erlaubt) <p>Follow-up: 4,23 Jahre (Mittelwert)</p> <p>Teilnehmercharakteristika: Patienten n=871</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primärlokalisation</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>717</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>11</td> </tr> <tr> <th>UICC- Stadien</th> <th></th> </tr> <tr> <td>I/II</td> <td>37,9%</td> </tr> <tr> <td>III/IV</td> <td>62,1%</td> </tr> </tbody> </table>	Primärlokalisation	N	Nasopharynx	717	Oropharynx	112	Hypopharynx	31	Larynx	11	UICC- Stadien		I/II	37,9%	III/IV	62,1%				<ul style="list-style-type: none"> - Potentielle Interessenskonflikte in Einzelstudien erfasst <p>Funding: k.A.</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flow-Chart der Studienselktion - Rubrik Interessenskonflikte angegeben (keine Col) - Genaue Suchstrategie publiziert (Appendix) <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenige Teilnehmer mit Larynxkarzinom (nur Studie Gupta et al, 2011), Fokus auf Studienteilnehmer mit Nasopharynxkarzinomen - Unterschiedliche Chemotherapieprotokolle und teilweise chirurgische Vorbehandlung - Hauptanteil der Radiotherapie 2D 	
Primärlokalisation	N																					
Nasopharynx	717																					
Oropharynx	112																					
Hypopharynx	31																					
Larynx	11																					
UICC- Stadien																						
I/II	37,9%																					
III/IV	62,1%																					

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																		
<p>Roe, J. W., et al. (2010). Swallowing outcomes following Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for head & neck cancer – a systematic review. <i>Oral Oncol</i> 46(10): 727–733.</p> <p>(Roe et al., 2010)</p>	<p>Design: systematisches Review</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Datenbanken: CINAHL, PUBMED, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of systematic reviews, Cochrane CENTRAL</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=16</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Publikationssprache: Englisch – Publikationsdatum: 01/1998 – 12/2009 – Endpunkt "Schlucken" nach IMRT berichtet <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Studien mit Fokus auf postoperative IMRT – Studien, in <10% der Teilnehmer mit IMRT behandelt <p>Teilnehmercharakteristika: n=1017</p> <ul style="list-style-type: none"> – überwiegend Patienten mit Stadien III und IV – Lokalisation . Tumore : überwiegend Oropharynx – Teilnehmerzahl/Studie : [Min. 27 – Max.122] 	<p>Intervention: IMRT (in einer Studie postoperativ)</p> <p>Kontrolle: konventionelle Radiotherapie oder Abwesenheit einer Kontrollgruppe</p> <p>Teilnehmercharakteristika:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Eingeschlossene Teilnehmer, n</th> <th>RT/[RT+Chemo]</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prospektive Studien n=4</td> <td>32</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>Prospektiv/retrospektive Studien n=3</td> <td>73</td> <td>148+17 postoperativ IMRT</td> </tr> <tr> <td>Retrospektive Studien n=9</td> <td>145</td> <td>431</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">N=67 (unklare Zuordnung zur Therapie)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>250</td> <td>700</td> </tr> </tbody> </table>	Eingeschlossene Teilnehmer, n	RT/[RT+Chemo]	IMRT	Prospektive Studien n=4	32	104	Prospektiv/retrospektive Studien n=3	73	148+17 postoperativ IMRT	Retrospektive Studien n=9	145	431		N=67 (unklare Zuordnung zur Therapie)		Gesamt	250	700	<p>Funktionalität: Schlucken</p>	<p>Schlussfolgerung (Autoren):</p> <p><i>„Initial studies have reported potential benefits but are limited in terms of study design and outcome data. Further well designed, prospective, longitudinal swallowing studies including multidimensional evaluation methods are required to enable a more comprehensive understanding of dysphagia complications and inform pre-treatment counselling and rehabilitation planning.“</i></p>	<p>4/11 AMSTAR–Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – „a priori“ Studienprotokoll+ Frage – Publikationsstatus als Einschlusskriterium: graue Literatur eingeschlossen – Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden → hier wurde nur die Tabelle der eingeschlossenen Studien publiziert – angemessene Methoden zur Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien – Dokumentation der Qualität der Einzelstudien, (nicht für Einzelstudien dargestellt) 	<p>Studientyp: systematisches Review von prospektiven & retrospektiven Beobachtungsstudien (inkl Kohortenstudien) und Fallserien.</p> <p>Level of Evidence: (2b–4)</p> <p>Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Eingeschlossene Teilnehmer, n	RT/[RT+Chemo]	IMRT																						
Prospektive Studien n=4	32	104																						
Prospektiv/retrospektive Studien n=3	73	148+17 postoperativ IMRT																						
Retrospektive Studien n=9	145	431																						
	N=67 (unklare Zuordnung zur Therapie)																							
Gesamt	250	700																						

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung des Risikos eines Publikationsbias - Potentielle Interessenskonflikte in Einzelstudien erfasst <p>Funding: Head and Neck Cancer /Oracle Research Trust, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, NHS Executive, Institute of Cancer Research</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertungsinstrumente für das Schlucken pro Studie ausführlich dargestellt - Ausgewogener Diskussionsteil <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine zusammenfassenden Studienübergreifende Ergebnisse berichtet. - Eingeschlossene Studien, nur Beobachtungsstudien (keine 	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence														
<p>O'Sullivan, B., et al. (2012). Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> 24(7): 474-487.</p> <p>(O'Sullivan et al., 2012)</p>	<p>Design: systematisches Review und Leitlinie</p> <p>Suchdatum: 20.3.2009</p> <p>Datenbanken: MEDLINE und EMBASE</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=15, davon n=4 Studien, die Teilnehmer mit Larynxkarzinomen einschließen</p> <p>Einschlusskriterien Studien: nicht explizit dargestellt, Verweis auf Cancer Care Ontario (CCO) Website</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=1555</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches - geplante Behandlung mittels Radiotherapie 	<p>Intervention: IMRT Kontrolle: 2D-RT</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=1555</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Eingeschlossene Teilnehmer, n</th> <th>Intervention und Kontrollgruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCTs; n=3</td> <td>232</td> </tr> <tr> <td>prospektive Kohortenstudie; n=1</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>retrospektive Studien; n=9</td> <td>1093</td> </tr> <tr> <td>Fall-Kontrollstudie; n=1</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Querschnittstudie; n=1</td> <td>134</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1555</td> </tr> </tbody> </table>	Eingeschlossene Teilnehmer, n	Intervention und Kontrollgruppe	RCTs; n=3	232	prospektive Kohortenstudie; n=1	56	retrospektive Studien; n=9	1093	Fall-Kontrollstudie; n=1	40	Querschnittstudie; n=1	134	Gesamt	1555	<p>Xerostomie</p> <p>Osteoradionekrose der Mandibula</p> <p>Blindheit</p> <p>Behandlungsassoziierte Endpunkte (lokoregionale Kontrolle, Gesamtüberleben)</p>	<p>Empfehlungen der Autoren:</p> <p>Empfehlungen 1 - Xerostomie/ QoL <i>"If the reduction of xerostomia and improved quality of life are the main outcomes of interest, then IMRT is the recommended treatment for all nasopharyngeal, oropharyngeal, hypopharyngeal, laryngeal, oral cavity and unknown primary cancers where lymph node regions requiring inclusion in the treatment volume would result in irreparable damage to salivary function if 2D or 3D-RT were used [...]"</i></p> <p>Empfehlungen 2- Blindheit <i>"If blindness is to be minimised or avoided, IMRT is indicated in the definitive or adjuvant radiotherapy setting for nasal and paranasal sinus cancers or other sites where the disease is juxtaposed to the optic apparatus [...]"</i></p> <p>Empfehlungen 3 -Osteoradionekrose <i>"If osteoradionecrosis is to be minimised or avoided, IMRT is indicated in the definitive or adjuvant radiotherapy of tumours in the oral cavity, oropharynx, paranasal sinuses and nasopharynx where significant doses of radiotherapy are required and would be applied to the mandible if two-dimensional EBRT or three-dimensional EBRT was used."</i></p> <p>Empfehlungen 4- behandlungsassoziierte Endpunkte (LRC, OS) <i>"If treatment-related outcomes are the main outcomes of interest, there are no randomised data to support or refute a recommendation of IMRT over 2D or 3D-RT in any head</i></p>	<p>RCTs)- niedriges Evidenzlevel</p> <p>-Tumorlokalisationen der Einzelstudien nicht in der Übersichtstabelle berichtet</p> <p>9/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> -keine Data Pooling -Wahrscheinlichkeit eine Publikationsbias wurde nicht eruiert <p>Funding: Cancer Care Ontario- Program in Evidence-based Care (PEBC)</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - methodisch klare Vorgehensweise und übersichtliche Darstellung der Studien - detaillierte Beschreibung der in- und exkludierten Studien <p>Schwächen:</p>	<p>Studientyp: Klinische Leitlinie mit zugrundeliegendem systematischem Review von RCTs, prospektiven & retrospektiven Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien oder Querschnittstudien.</p> <p>Level of Evidence: (2b-4)</p> <p>Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Eingeschlossene Teilnehmer, n	Intervention und Kontrollgruppe																			
RCTs; n=3	232																			
prospektive Kohortenstudie; n=1	56																			
retrospektive Studien; n=9	1093																			
Fall-Kontrollstudie; n=1	40																			
Querschnittstudie; n=1	134																			
Gesamt	1555																			

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
				<p><i>and neck site. However, nasopharyngeal cancer should ordinarily be treated with IMRT based on treatment-related outcomes as should nasal and paranasal sinus cancer."</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evidenz d. Guideline > 5 Jahre alt – kann daher nicht adaptiert werden - nur n=4 Studien, die Larynxkarzinome inkludieren - Empfehlungen n° 2, 3, 4 beziehen sich nicht auf explizit auf Larynxkarzinome - niedriges Evidenzlevel der inkludierten Studien - sowohl 2D- als auch 3D Radiotherapie als Kontrollintervention (Veränderungen der RT-Technikstandards wahrscheinlich) - heterogene Studiendesigns 	
<p>Tribius, S., et al. (2011). Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a</p>	<p>Design: systematisches Review Datenbanken: PubMed (MEDLINE) Suchdatum: k.A.</p>	<p>Intervention: IMRT Kontrolle: 2D-RT oder 3D-CRT Teilnehmercharakteristika: N=1017</p>	<p>Lebensqualität (QoL)</p>	<p>Therapie mittels IMRT vs. 2D/3D-RT zeigte statistisch signifikante Verbesserungen in folgenden Lebensqualitätsbereichen: Xerostomie, inkl. trockener Mund, klebriger Speichel und jenen Bereiche, die mit „essen“ („eating-related“) zu tun haben</p>	<p>1/11 Amstar-Qualitätskriterien erfüllt. Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p>	<p>Studientyp: systematisches Review von prospektiven & retrospektiven Kohortenstudien Level of Evidence: (2b-4)</p>

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence								
<p>worthwhile quality of life gain? <i>Cancer Treat Rev</i> 37(7): 511-519. (Tribius und Bergelt, 2011)</p>	<p>Eingeschlossene Studien: n=14 (davon 2 nur als Abstracts)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Publikationssprache: Englisch - Publikationszeitraum 01/2005 - 08/2010 - Endpunkt: Bewertung von Lebensqualität (QoL) <p>Ausschlusskriterien: keine Angabe</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren 	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="705 422 922 496">Eingeschlossene Teilnehmer, n</th> <th data-bbox="922 422 1046 496">Intervention und Kontrollgruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="705 496 922 523">Prospektive Studien, n=5</td> <td data-bbox="922 496 1046 523">573</td> </tr> <tr> <td data-bbox="705 523 922 550">Retrospektive Studien, n=9</td> <td data-bbox="922 523 1046 550">1444</td> </tr> <tr> <td data-bbox="705 550 922 577">Gesamt</td> <td data-bbox="922 550 1046 577">2017</td> </tr> </tbody> </table>	Eingeschlossene Teilnehmer, n	Intervention und Kontrollgruppe	Prospektive Studien, n=5	573	Retrospektive Studien, n=9	1444	Gesamt	2017		<p>Verbesserungen der globalen Lebensqualität wurden in einigen Einzelstudien für die Interventionsgruppe: IMRT berichtet.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p> <p><i>„ Longitudinal studies performed to date suggest that IMRT is associated with statistically significant improvements in several important QoL domains - including swallowing, dry mouth, sticky saliva, social eating and opening of the mouth in the 3-12 month following treatment- compared with 2D/3D radiotherapy, although consistent improvements in global QoL were not observed“.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - „a priori“ Studienprotokoll+ - Frage - Studienauswahl und -Extraktion durch zwei unabhängige Rater - systematische Literatursuche (nur eine Datenbank durchsucht PubMed durchsucht) - Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden (nur Tabelle mit n=7 Studien - nur „signifikante Ergebnisse“) - Charakteristika der Studien berichtet - wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - Berücksichtigung der Studienqualität in der Formulierung der Schlussfolgerung 	<p>Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Eingeschlossene Teilnehmer, n	Intervention und Kontrollgruppe													
Prospektive Studien, n=5	573													
Retrospektive Studien, n=9	1444													
Gesamt	2017													

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					<ul style="list-style-type: none"> - angemessene Methoden zur Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien - Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias eruiert - Potentielle Interessenkonflikte in Einzelstudien erfasst <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unvollständige Tabelle der eingeschlossenen Studien: n=7/14 Studien - Tabelle berichtet ausschließlich „statistisch signifikante Ergebnisse“ - Studienteilnehmer mit Larynxtumoren wurden nicht separat berichtet, sondern nur als Sammelgruppe „mixed population“. - Literatursuche nicht systematisch 	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					- vage Schlussfolgerungen Stärken: - detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien Funding: k.A.	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.5.2. Primärliteratur

<p>Gulliford, S. L., et al. (2012). Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: an analysis from the PARSPORT Phase III trial. <i>Radiother Oncol</i> 104(2): 205–212.</p> <p>(Gulliford et al., 2012)</p> <p>PARSPORT-Studie ID: NCT00081029 ISRCTN48243537</p> <p>CRUK/03/005</p>	<p>Region / Setting: UK, multizentrisch; 4 Krankenhäuser Rekrutierungszeitraum: 01/2003–12/2007</p> <p>Follow-up: k.A. (Dosimetriedaten bewertet)</p> <p>Einschlusskriterien: Patienten mit Toxizität- und Dosimetriedaten der PARSPORT-Studie (67/94)</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten der PARSPORT-Studie ohne Toxizität- und Dosimetriedaten (27/94)</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=67</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konformale RT (n=27)</th> <th>IMRT (n=40)</th> <th>Total (n=67)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Geschlecht, n</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>19</td> <td>27</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>8</td> <td>13</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Alter, Jahre</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>57,1</td> <td>60,3</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Primärtumorlokalisation, n</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>26</td> <td>32</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Krankheitsstadium AJCC, n</td> </tr> </tbody> </table>		Konformale RT (n=27)	IMRT (n=40)	Total (n=67)	Geschlecht, n				Männer	19	27	46	Frauen	8	13	21	Alter, Jahre				Mittelwert	57,1	60,3	59	Primärtumorlokalisation, n				Oropharynx	26	32	58	Hypopharynx	1	8	9	Krankheitsstadium AJCC, n				<p>Intervention: IMRT</p> <p>Kontrolle: konformale RT</p> <p>Teilnehmerfluß: n=67 (aus 94 PARSPORT Teilnehmern)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CRT (n)</th> <th>IMRT (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ausgeschlossen n=27</td> <td>20</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert n=67</td> <td>27</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet n=67</td> <td>27</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>		CRT (n)	IMRT (n)	Ausgeschlossen n=27	20	7	Randomisiert n=67	27	40	Ausgewertet n=67	27	40	<p>Maximale und durchschnittliche Organdosis</p> <p>Fatigue</p>	<p>Maximale und durchschnittliche Dosis per Organ: Die maximale und durchschnittlichen Organdosen, waren für alle Strukturen signifikant höher in der IMRT-Gruppe im Vergleich zur konventionellen Radiotherapie (p < 0,01)</p> <p>Fatigue: Maximal- und durchschnittliche Dosen in der hinteren Schädelgrube, Hirnstamm und Kleinhirn waren signifikant höher bei n=42 Patienten, die akute Fatigue Grad ≥2 angegeben hatten (p <= 0,01) im Vergleich zu n=25 Teilnehmer ohne Fatigue.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): <i>"A statistically significant increase in ≥G2 acute fatigue was observed in the IMRT cohort of the PARSPORT trial. The evidence presented here suggests that the increase may be related, at least in part, to the dose received by the posterior fossa, brainstem and cerebellum."</i></p>	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: =geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (-) hohes Risiko Dosimetriedaten von n=67/94</p> <p>Selektives Reporting: (?) unklares Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Larynxpatienten Patienten aus 4/6 Krankenhäusern der PARSPORT-Studie <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienprotokoll veröffentlicht (PARSPORT) <p>Funding: Cancer Research UK</p>	<p>Studientyp: Post-hoc Analyse eines RCT PARSPORT-Studie (Nutting et al., 2011)</p> <p>Level of Evidence: Post-hoc Analyse: 4</p> <p>Bewertung des zugrundeliegenden RCT: 1b (Nutting, 2011)</p>
	Konformale RT (n=27)	IMRT (n=40)	Total (n=67)																																																							
Geschlecht, n																																																										
Männer	19	27	46																																																							
Frauen	8	13	21																																																							
Alter, Jahre																																																										
Mittelwert	57,1	60,3	59																																																							
Primärtumorlokalisation, n																																																										
Oropharynx	26	32	58																																																							
Hypopharynx	1	8	9																																																							
Krankheitsstadium AJCC, n																																																										
	CRT (n)	IMRT (n)																																																								
Ausgeschlossen n=27	20	7																																																								
Randomisiert n=67	27	40																																																								
Ausgewertet n=67	27	40																																																								

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx-tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																	
	<table border="1"> <tr> <td>1-2</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Neoadjuvante Chemotherapie, n</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>11</td> <td>16</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>16</td> <td>24</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Art der Radiotherapie, n</td> </tr> <tr> <td>Primär</td> <td>16</td> <td>33</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Postoperativ</td> <td>11</td> <td>7</td> <td>18</td> </tr> </table>	1-2	1	15	16	3-4	26	25	51	Neoadjuvante Chemotherapie, n				Ja	11	16	27	Nein	16	24	40	Art der Radiotherapie, n				Primär	16	33	49	Postoperativ	11	7	18						
1-2	1	15	16																																				
3-4	26	25	51																																				
Neoadjuvante Chemotherapie, n																																							
Ja	11	16	27																																				
Nein	16	24	40																																				
Art der Radiotherapie, n																																							
Primär	16	33	49																																				
Postoperativ	11	7	18																																				
<p>Gupta, T., et al. (2012). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. <i>Radiother Oncol</i> 104(3): 343-348.</p> <p>(Gupta et al., 2012)</p> <p>ID:CTRI/2008/091/000045</p> <p>Clinical Trial Registry-India</p>	<p>Region / Setting: Indien, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 12/2005 - 04/2008</p> <p>Follow-up: Median 40 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unbehandelte Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Larynx, Hypopharynx - AJCC T1-T3, N0-N2b, M0 (außer T1 glottische Larynx-tumore) -klinisch oder durch CT/ MRT Nachweis - Alter 18- 65 Jahre - Bisherige Chirurgie beschränkt auf Exzisions- oder Inzisionsbiopsie - Keine Neck dissection für LK-Metastasen - Karnofsky Performance Score ≥60 - Keine vorherige therapeutische Bestrahlung - adäquate körperliche Verfassung und Ernährungsstatus - schriftliche Einwilligung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinweise auf Fernmetastasen - vorherige therapeutische Bestrahlung für HNC andere invasive Tumore mit Ausnahme von Plattenepithel oder Basalzellkarzinomen der Haut 	<p>Intervention: IMRT +/- konkurrenente Chemotherapie</p> <p>Kontrolle: 3D-RT konkurrenente +/- Chemotherapie</p> <p>Teilnehmerfluß: n=62</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>3D-RT</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Registriert</td> <td colspan="2">139</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>29</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow up</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Analysiert</td> <td>28</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table>		3D-RT	IMRT	Registriert	139		Randomisiert	29	33	Lost to follow up	2	1	Analysiert	28	32	<p>Toxizität Grad ≥ Grad 2 (RTOG)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>3D-RT</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frühtoxizität</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Speicheldrüsen Nebenwirkungen ≥Grad 2 RTOG</td> <td>98% [72-97%]</td> <td>59% [42-75%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,009</td> </tr> <tr> <td>Dermatitis, Mukositis, Dysphagie, Gewichtsverlust</td> <td colspan="2">keine stat. signifikanten Unterschiede</td> </tr> <tr> <td>Spättoxizität</td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>		3D-RT	IMRT	Frühtoxizität			Speicheldrüsen Nebenwirkungen ≥Grad 2 RTOG	98% [72-97%]	59% [42-75%]		P=0,009		Dermatitis, Mukositis, Dysphagie, Gewichtsverlust	keine stat. signifikanten Unterschiede		Spättoxizität			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: + geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Studienprotokoll veröffentlicht</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	3D-RT	IMRT																																					
Registriert	139																																						
Randomisiert	29	33																																					
Lost to follow up	2	1																																					
Analysiert	28	32																																					
	3D-RT	IMRT																																					
Frühtoxizität																																							
Speicheldrüsen Nebenwirkungen ≥Grad 2 RTOG	98% [72-97%]	59% [42-75%]																																					
	P=0,009																																						
Dermatitis, Mukositis, Dysphagie, Gewichtsverlust	keine stat. signifikanten Unterschiede																																						
Spättoxizität																																							

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																															
	<ul style="list-style-type: none"> - vorherige bösartige Tumore - prophylaktische Verwendung von Amifostine oder Pilocarpine - aktive, unbehandelte Infektionen (z.B. Tuberkulose), die syst. Chemotherapien ausschließen - nicht Plattenepithelkarzinome - primäre Nasopharynxkarzinome - Schwangerschaft oder Stillzeit <p>Teilnehmercharakteristika: N=60</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>3D-CRT n=28</th> <th>IMRT n=32</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre, Min-Max)</td> <td>55 (33-65)</td> <td>51 (31-65)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>25 (89%)</td> <td>29 (91%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>3 (11%)</td> <td>3 (9%)</td> </tr> <tr> <td>T-Stadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1-T2</td> <td>12 (43%)</td> <td>14 (44%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>16 (57%)</td> <td>18 (56%)</td> </tr> <tr> <td>N-Stadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0-N1</td> <td>19 (68%)</td> <td>21 (66%)</td> </tr> <tr> <td>N2a-b</td> <td>9 (32%)</td> <td>11 (34%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>I-II</td> <td>5 (18%)</td> <td>7 (22%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>14 (50%)</td> <td>16 (50%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>9 (32%)</td> <td>9 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>15 (53%)</td> <td>17 (53%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>8 (29%)</td> <td>9 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>5 (18%)</td> <td>6 (19%)</td> </tr> </tbody> </table>		3D-CRT n=28	IMRT n=32	Alter			Median (Jahre, Min-Max)	55 (33-65)	51 (31-65)	Geschlecht			Männer	25 (89%)	29 (91%)	Frauen	3 (11%)	3 (9%)	T-Stadium			T1-T2	12 (43%)	14 (44%)	T3	16 (57%)	18 (56%)	N-Stadium			N0-N1	19 (68%)	21 (66%)	N2a-b	9 (32%)	11 (34%)	Krankheitsstadium			I-II	5 (18%)	7 (22%)	III	14 (50%)	16 (50%)	IV	9 (32%)	9 (28%)	Primärtumorlokalisierung			Oropharynx	15 (53%)	17 (53%)	Hypopharynx	8 (29%)	9 (28%)	Larynx	5 (18%)	6 (19%)			<p>Xerostomie</p> <p>Über den gesamten Beobachtungszeitraum 6-36 Monate: stat. signifikant geringerer Anteil im IMRT Arm</p> <p>Subkutane Fibrose</p> <p>Über den gesamten Beobachtungszeitraum 6-36 Monate: stat. signifikant geringerer Anteil im IMRT Arm</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <table border="1"> <tr> <td>3-Jahre, % [KI 95%]</td> <td>70,6 % [51,2-88,2 %]</td> <td>68% [51,2-84,8%]</td> </tr> </table> <p>Log rank p=0,81</p> <p>Lokoregionäre Kontrolle</p>	3-Jahre, % [KI 95%]	70,6 % [51,2-88,2 %]	68% [51,2-84,8%]	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der Toxizität zu allen Follow-Up Zeitpunkten <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CONSORT- Flowchart - Fallzahlplanung - Intention-to-treat Auswertung <p>Funding: teilweise Siemens Oncology Care Systems</p>	
	3D-CRT n=28	IMRT n=32																																																																			
Alter																																																																					
Median (Jahre, Min-Max)	55 (33-65)	51 (31-65)																																																																			
Geschlecht																																																																					
Männer	25 (89%)	29 (91%)																																																																			
Frauen	3 (11%)	3 (9%)																																																																			
T-Stadium																																																																					
T1-T2	12 (43%)	14 (44%)																																																																			
T3	16 (57%)	18 (56%)																																																																			
N-Stadium																																																																					
N0-N1	19 (68%)	21 (66%)																																																																			
N2a-b	9 (32%)	11 (34%)																																																																			
Krankheitsstadium																																																																					
I-II	5 (18%)	7 (22%)																																																																			
III	14 (50%)	16 (50%)																																																																			
IV	9 (32%)	9 (28%)																																																																			
Primärtumorlokalisierung																																																																					
Oropharynx	15 (53%)	17 (53%)																																																																			
Hypopharynx	8 (29%)	9 (28%)																																																																			
Larynx	5 (18%)	6 (19%)																																																																			
3-Jahre, % [KI 95%]	70,6 % [51,2-88,2 %]	68% [51,2-84,8%]																																																																			

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																														
				<table border="1"> <tr> <td>3- Jahre Gesamt</td> <td>88,2 %</td> <td>80,5% [66,1-94,9%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">] Log rank p=0,45</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Organ-Strahlendosis</td> </tr> <tr> <td>Durchschnittliche mittlere Dosis (Gy) , kontralaterale Parotis , [KI95%</td> <td>49,8 Gy</td> <td>28,8Gy [27-30,7]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>53,1]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Durchschnittliche mittlere Dosis (Gy) , ipsilaterale Parotis , [KI95%</td> <td>56,2 Gy</td> <td>39,8Gy [36,3-43,2]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>60,1]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p<0,0001</td> </tr> </table>	3- Jahre Gesamt	88,2 %	80,5% [66,1-94,9%]		-	100%] Log rank p=0,45		Organ-Strahlendosis			Durchschnittliche mittlere Dosis (Gy) , kontralaterale Parotis , [KI95%	49,8 Gy	28,8Gy [27-30,7]		-	53,1]		p<0,0001		Durchschnittliche mittlere Dosis (Gy) , ipsilaterale Parotis , [KI95%	56,2 Gy	39,8Gy [36,3-43,2]		-	60,1]		p<0,0001			
3- Jahre Gesamt	88,2 %	80,5% [66,1-94,9%]																																		
	-	100%																																		
] Log rank p=0,45																																			
Organ-Strahlendosis																																				
Durchschnittliche mittlere Dosis (Gy) , kontralaterale Parotis , [KI95%	49,8 Gy	28,8Gy [27-30,7]																																		
	-	53,1]																																		
	p<0,0001																																			
Durchschnittliche mittlere Dosis (Gy) , ipsilaterale Parotis , [KI95%	56,2 Gy	39,8Gy [36,3-43,2]																																		
	-	60,1]																																		
	p<0,0001																																			
Nutting, C. M., et al. (2011). Parotid-sparing	Region / Setting: United Kingdom, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 01/2003-12/2007 Follow-up: Median 44 Monate (IQR 30-59,7) Einschlusskriterien:	Intervention: Parotis-aussparende IMRT	Spättoxizität: Xerostomie (12 Monate)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT, %</td> <td>IMRT, %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[95</td> <td></td> </tr> </table>		RT, %	IMRT, %		[95		Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko Verdeckte Gruppenzuteilung:	Studientyp: RCT Level of Evidence: 1b																								
	RT, %	IMRT, %																																		
	[95																																			

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																															
<p>intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. <u>Lancet Oncol</u> 12(2): 127-136.</p> <p>(Nutting et al., 2011)</p> <p>PARSPORT-Studie ID: NCT00081029</p> <p>ISRCTN48243 537 CRUK/03/005</p>	<p>– histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Oropharynx, Hypopharynx</p> <p>– Behandlung mit Strahlentherapie primär oder postoperativ</p> <p>– keine gleichzeitige Chemotherapie</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>– Bisherige Radiotherapie der Kopf-Hals Region</p> <p>– vorherige bösartige Tumore mit Ausnahme nicht-melanotische Hauttumore</p> <p>– bestehende Erkrankung der Speicheldrüse</p> <p>– Beteiligung der Parotis</p> <p>– frühere oder gleichzeitige Krankheit die den Abschluss der Behandlung bzw. das Follow-up gefährden könnten</p> <p>N.B. neoadjuvante Chemotherapie kein Ausschlusskriterium</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N =94</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=47)</th> <th>IMRT (n=47)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>35</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>12</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert [Min-Max]</td> <td>57,3 [37,5-82,8]</td> <td>59,5 [44,1-77,1]</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>7</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=47)	IMRT (n=47)	Geschlecht, n			Männer	35	33	Frauen	12	14	Alter, Jahre			Mittelwert [Min-Max]	57,3 [37,5-82,8]	59,5 [44,1-77,1]	Primärtumorlokalisierung, n			Oropharynx	40	40	Hypopharynx	7	7	<p>Kontrolle: konventionelle RT</p> <p>Für beide Behandlungsgruppen:</p> <p>- Primärtumor + beteiligte Lymphknoten: 65 Gy/30 Fraktionen/5 Tage/Woche</p> <p>- postoperative Pat.: 60 Gy (30 Fraktionen)</p> <p>- postoperative Patienten mit makroskopische Resterkrankung: 65 Gy/30 Fraktionen</p> <p>- LK-Gruppen, die eine Risiko für okkulte metastatische Erkrankungen darstellten: 50 Gy/25 Fraktionen oder (konventionelle RT) or 54 Gy/30 Fraktionen (IMRT)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n)</th> <th>IMRT (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>47</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Radiotherapie abgeschlossen</td> <td>45</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n)	IMRT (n)	Randomisiert	47	47	Radiotherapie abgeschlossen	45	45	<p>messbarer Speichelfluss</p> <p>Frühtoxizität</p> <p>Lebensqualität (QoL): insbesondere Xerostomie</p> <p>lokoregionales progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% KI]</th> <th>[95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität, Speichelfluss</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie ≥ Grad 2*:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>12-Monate</td> <td>74% [56-87%]</td> <td>38% [23-55%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">] p=0,0027</td> </tr> <tr> <td>24 Monate</td> <td>83% [63-95%]</td> <td>29% [14-48%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Speichelfluss, 12 Monate, messbar / unstimuliert</td> <td>0%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,0068</td> </tr> </tbody> </table>		% KI]	[95% KI]	Spättoxizität, Speichelfluss			Xerostomie ≥ Grad 2*:			12-Monate	74% [56-87%]	38% [23-55%]] p=0,0027		24 Monate	83% [63-95%]	29% [14-48%]] p<0,0001		Speichelfluss, 12 Monate, messbar / unstimuliert	0%	47%		P=0,0068		<p>(+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal:</p> <p>- (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung:</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>alle Endpunkte außer Gesamtüberleben:</p> <p>- (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Studienprotokoll</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CONSORT- Flowchart - Fallzahlplanung - Intention-to-treat Auswertung - Col/ Funding explizit diskutiert - Studienprotokoll veröffentlicht (PARSPORT) - Berücksichtigung multiples Testen durch Anpass- 	
	RT (n=47)	IMRT (n=47)																																																																			
Geschlecht, n																																																																					
Männer	35	33																																																																			
Frauen	12	14																																																																			
Alter, Jahre																																																																					
Mittelwert [Min-Max]	57,3 [37,5-82,8]	59,5 [44,1-77,1]																																																																			
Primärtumorlokalisierung, n																																																																					
Oropharynx	40	40																																																																			
Hypopharynx	7	7																																																																			
	RT (n)	IMRT (n)																																																																			
Randomisiert	47	47																																																																			
Radiotherapie abgeschlossen	45	45																																																																			
	% KI]	[95% KI]																																																																			
Spättoxizität, Speichelfluss																																																																					
Xerostomie ≥ Grad 2*:																																																																					
12-Monate	74% [56-87%]	38% [23-55%]																																																																			
] p=0,0027																																																																				
24 Monate	83% [63-95%]	29% [14-48%]																																																																			
] p<0,0001																																																																				
Speichelfluss, 12 Monate, messbar / unstimuliert	0%	47%																																																																			
	P=0,0068																																																																				

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																										
	<table border="1"> <tr> <td>Tumorstadium, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>27</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>11</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>16</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>9</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>19</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium AJCC (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 und 2</td> <td>8</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>3 und 4</td> <td>39</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Neoadjuvante Chemotherapie (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>19</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>28</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Art der Radiotherapie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primär</td> <td>32</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Postoperativ</td> <td>15</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Radiotherapie Dosis (Gy)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Tumorstadium, n			T1	6	6	T2	27	22	T3	11	16	T4	3	3	Lymphknotenstadium (n)			N0	16	23	N1	9	15	N2	19	9	N3	3	0	Krankheitsstadium AJCC (n):			1 und 2	8	15	3 und 4	39	32	Neoadjuvante Chemotherapie (n):			Ja	19	20	Nein	28	27	Art der Radiotherapie			Primär	32	39	Postoperativ	15	8	Radiotherapie Dosis (Gy)			<table border="1"> <tr> <td>Auswertbar für primär Endpunkt</td> <td>33/34</td> <td>37/39</td> </tr> </table>	Auswertbar für primär Endpunkt	33/34	37/39		<table border="1"> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität, CTC AE**</td> </tr> <tr> <td>Fatigue, ≥ Grad 2, % [KI 99%]</td> <td>41% [23-61%]</td> <td>74% [55-89%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,0015</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lebensqualität (QoL), QLQ C-30</td> </tr> <tr> <td>Mittlere Veränderung globale QoL (M0-M12), % [KI 99%]</td> <td>+1,1 [-9,9]</td> <td>+3,0 [-11,9]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,78</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre, % [KI95%]</td> <td>76% [60-86%]</td> <td>78% [63-88%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Log-Rank p=0,0015</td> </tr> </table>	Frühtoxizität, CTC AE**			Fatigue, ≥ Grad 2, % [KI 99%]	41% [23-61%]	74% [55-89%]		p=0,0015		Lebensqualität (QoL), QLQ C-30			Mittlere Veränderung globale QoL (M0-M12), % [KI 99%]	+1,1 [-9,9]	+3,0 [-11,9]		p=0,78		Gesamtüberleben (OS)			2-Jahre, % [KI95%]	76% [60-86%]	78% [63-88%]		Log-Rank p=0,0015		<p>sung des Signifikanzniveaus [KI99%] insbesondere bei Lebensqualitätsaspekten</p> <p>Schwächen: – keine Larynxpatienten – unzureichende Power für sekundäre Endpunkte (OS, PFS)</p> <p>Funding: Cancer Research UK</p>	
Tumorstadium, n																																																																																																
T1	6	6																																																																																														
T2	27	22																																																																																														
T3	11	16																																																																																														
T4	3	3																																																																																														
Lymphknotenstadium (n)																																																																																																
N0	16	23																																																																																														
N1	9	15																																																																																														
N2	19	9																																																																																														
N3	3	0																																																																																														
Krankheitsstadium AJCC (n):																																																																																																
1 und 2	8	15																																																																																														
3 und 4	39	32																																																																																														
Neoadjuvante Chemotherapie (n):																																																																																																
Ja	19	20																																																																																														
Nein	28	27																																																																																														
Art der Radiotherapie																																																																																																
Primär	32	39																																																																																														
Postoperativ	15	8																																																																																														
Radiotherapie Dosis (Gy)																																																																																																
Auswertbar für primär Endpunkt	33/34	37/39																																																																																														
Frühtoxizität, CTC AE**																																																																																																
Fatigue, ≥ Grad 2, % [KI 99%]	41% [23-61%]	74% [55-89%]																																																																																														
	p=0,0015																																																																																															
Lebensqualität (QoL), QLQ C-30																																																																																																
Mittlere Veränderung globale QoL (M0-M12), % [KI 99%]	+1,1 [-9,9]	+3,0 [-11,9]																																																																																														
	p=0,78																																																																																															
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																
2-Jahre, % [KI95%]	76% [60-86%]	78% [63-88%]																																																																																														
	Log-Rank p=0,0015																																																																																															

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																						
	<table border="1"> <tr> <td>Mittlere Dosis d. Primärtumors und der beteiligten LK</td> <td>65,0</td> <td>65,0</td> </tr> <tr> <td>Mediane Dosis zu den elektiven LK</td> <td>50,0</td> <td>54,0</td> </tr> <tr> <td>mittlere Dosis der kontralateralen Parotis</td> <td>61,0</td> <td>25,4</td> </tr> <tr> <td>Mittlere Dosis der ipsilaterale Parotis</td> <td>61,0</td> <td>47,6</td> </tr> </table>	Mittlere Dosis d. Primärtumors und der beteiligten LK	65,0	65,0	Mediane Dosis zu den elektiven LK	50,0	54,0	mittlere Dosis der kontralateralen Parotis	61,0	25,4	Mittlere Dosis der ipsilaterale Parotis	61,0	47,6			<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre, % [KI95%]</td> <td>80% 78% [65- [62- 90% 87%]]</td> </tr> <tr> <td>-RECIST</td> <td>]]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Log-Rank p=0,034</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HR 1,53 [0,63;3,70]</td> </tr> </table> <p>* Skala: Late Effects of Normal Tissue (LENT SOMA) **Common terminology criteria for adverse events v. 3.0</p> <p>Fatigue ≥ Grad 2 häufiger in IMRT Gruppe, p=0,0015</p> <p>Durchschnittliche Veränderungen des Gesamtgesundheitszustandes («global health status») von Baseline bis 12 Monate waren nicht signifikant p=0,78</p>	Progressionsfreies Überleben (PFS)		2-Jahre, % [KI95%]	80% 78% [65- [62- 90% 87%]]	-RECIST]]		Log-Rank p=0,034		HR 1,53 [0,63;3,70]		
Mittlere Dosis d. Primärtumors und der beteiligten LK	65,0	65,0																										
Mediane Dosis zu den elektiven LK	50,0	54,0																										
mittlere Dosis der kontralateralen Parotis	61,0	25,4																										
Mittlere Dosis der ipsilaterale Parotis	61,0	47,6																										
Progressionsfreies Überleben (PFS)																												
2-Jahre, % [KI95%]	80% 78% [65- [62- 90% 87%]]																											
-RECIST]]																											
	Log-Rank p=0,034																											
	HR 1,53 [0,63;3,70]																											

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence															
				Schlussfolgerung der Autoren: "Sparing the parotid gland with IMRT significantly reduces the incidence of xerostomia and leads to recovery of saliva secretion and improvements in associated quality of life, and thus strongly supports a role for IMRT in squamous-cell carcinoma of the head and neck."																	
<p>Murthy, V., et al. (2014). Hypothyroidism after 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers: prospective data from 2 randomized controlled trials. <i>Head Neck</i> 36(11): 1573–1580.</p> <p>(Murthy et al., 2014)</p>	<p>Region / Setting: Indien, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 09/2005 – 03/2008</p> <p>Follow-up: ~3 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bisher unbehandelte Patienten - Alter 18– 65 Jahre - histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome: Oropharynx, Hypopharynx, Larynx - T1 und T3 (mit Ausnahme von T1 Stimmband), - N0 bis N2b, ohne Fernmetastasen 	<p>- Intervention: IMRT, 66Gy/30 Fraktionen, 6 Wochen</p> <p>- Kontrolle: 3D- konformale RT, 70Gy/35 Fraktion, 7 Wochen in 2 Phasen</p> <p>+ Chemotherapie: Carboplatin 30mg/m2 KOF oder Area under Curve 5 (AUC) 5 für Tumore T3 oder N+</p> <p>Teilnehmerfluß:</p>	Schild- drüsenfunk- tion	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>IMRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Schilddrüsenfunktion</td> </tr> <tr> <td>Hypothyreose, subklinisch, %</td> <td>27,3%</td> <td>51,1%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,021</td> </tr> <tr> <td>Hypothyreose,</td> <td>18,2%</td> <td>13,3%</td> </tr> </tbody> </table>		RT	IMRT	Schilddrüsenfunktion			Hypothyreose, subklinisch, %	27,3%	51,1%		p=0,021		Hypothyreose,	18,2%	13,3%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko, keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko, keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (?) unklares Risiko, keine Angabe</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Evidenzlevel: 2b</p>
	RT	IMRT																			
Schilddrüsenfunktion																					
Hypothyreose, subklinisch, %	27,3%	51,1%																			
	p=0,021																				
Hypothyreose,	18,2%	13,3%																			

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																										
	<ul style="list-style-type: none"> - Karnofsky Performance Score > 60 - Radikale Therapie mittels Radiotherapie geplant mit oder ohne konkurrente Chemotherapie <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - k.A. <p>Teilnehmercharakteristika: N=89</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=44)</th> <th>IMRT (n=45)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>38</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Alter (Median)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jahre (IQR)</td> <td>56 (50,3-61)</td> <td>50(45-56,5)</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>20</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx/Larynx</td> <td>24</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1-T2</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>T3-T4</td> <td>27</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>17</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>N+</td> <td>27</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapie (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>38</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=44)	IMRT (n=45)	Geschlecht (n)			Männer	38	40	Frauen	6	5	Alter (Median)			Jahre (IQR)	56 (50,3-61)	50(45-56,5)	Primärtumorlokalisation (n):			Oropharynx	20	22	Hypopharynx/Larynx	24	23	Tumorstadium (n)			T1-T2	6	6	T3-T4	27	22	Lymphknotenstadium (n)			N0	17	22	N+	27	23	Chemotherapie (n):			Ja	38	37	Nein	6	8	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n)</th> <th>IMRT (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eingeschlossen und randomisiert, n</td> <td>122</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen da nicht euthyroid, n</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen, da kein Follow-Up Schilddrüsenfunktion, n</td> <td>16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Auswertbar: Schilddrüsenfunktion, n</td> <td>44</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Auswertbar: Dosimetriedaten, n</td> <td>25</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n)	IMRT (n)	eingeschlossen und randomisiert, n	122		ausgeschlossen da nicht euthyroid, n	15		ausgeschlossen, da kein Follow-Up Schilddrüsenfunktion, n	16		Auswertbar: Schilddrüsenfunktion, n	44	45	Auswertbar: Dosimetriedaten, n	25	18		<table border="1"> <tr> <td>laboratorisch, %</td> <td>p=0,53</td> </tr> </table> <p>Multivariate Logistische Regressionsanalyse: Jüngerer Alter, Primärtumorlokalisation: Hypopharynx/Larynx, LK-Positivität, höhere Dosis/Fraktion, D100- Thyroid-Dosis waren Faktoren, die statistisch signifikante mit dem Auftreten einer Hypothyreose assoziiert waren.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: „Postradiotherapy hypothyroidism peaks at 1 year. Higher dose per fraction possibly led to greater incidence of hypothyroidism in the IMRT cohort.“</p>	laboratorisch, %	p=0,53	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (-) hohes Risiko - (?) unklares Risiko, <p>Selektives Reporting</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosimetriedaten nur für 41% (43/105) der Patienten vorhanden - Fehlende Angaben zur Studiendesign-Pooling von 2 RCTs - Keine Angabe zum Funding/ Col - Keine Fallzahlplanung - Keine Flow-Chart Studienteilnehmer 	
	RT (n=44)	IMRT (n=45)																																																																														
Geschlecht (n)																																																																																
Männer	38	40																																																																														
Frauen	6	5																																																																														
Alter (Median)																																																																																
Jahre (IQR)	56 (50,3-61)	50(45-56,5)																																																																														
Primärtumorlokalisation (n):																																																																																
Oropharynx	20	22																																																																														
Hypopharynx/Larynx	24	23																																																																														
Tumorstadium (n)																																																																																
T1-T2	6	6																																																																														
T3-T4	27	22																																																																														
Lymphknotenstadium (n)																																																																																
N0	17	22																																																																														
N+	27	23																																																																														
Chemotherapie (n):																																																																																
Ja	38	37																																																																														
Nein	6	8																																																																														
	RT (n)	IMRT (n)																																																																														
eingeschlossen und randomisiert, n	122																																																																															
ausgeschlossen da nicht euthyroid, n	15																																																																															
ausgeschlossen, da kein Follow-Up Schilddrüsenfunktion, n	16																																																																															
Auswertbar: Schilddrüsenfunktion, n	44	45																																																																														
Auswertbar: Dosimetriedaten, n	25	18																																																																														
laboratorisch, %	p=0,53																																																																															

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynxtumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																											
	<table border="1"> <tr> <td>Medianes Tumolvolumen, brutto</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>cm³ (IQR)</td> <td>32,25 (15,55-57,42)</td> <td>27,65 (16,85-58,76)</td> </tr> </table>	Medianes Tumolvolumen, brutto			cm³ (IQR)	32,25 (15,55-57,42)	27,65 (16,85-58,76)				<ul style="list-style-type: none"> - Hypopharynx/Larynx aggregiert dargestellt - Ausschluss von Studienteilnehmern nach Randomisierung <p>Funding:</p> <ul style="list-style-type: none"> - k.A. 																						
Medianes Tumolvolumen, brutto																																	
cm³ (IQR)	32,25 (15,55-57,42)	27,65 (16,85-58,76)																															
<p>Rathod, S., et al. (2013). Quality-of-life (QoL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. <i>Oral Oncol</i> 49(6): 634-642.</p> <p>(Rathod et al., 2013)</p>	<p>Region/Setting: India, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 12/2005 - 04/2008</p> <p>Follow-up: 2 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien & Ausschlusskriterien: s. Studie Gupta et al.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=60 - s. Studie Gupta et al.</p> <p>zusätzlich Angaben zur Lebensqualität:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>3D-CRT n=28</td> <td>IMRT n=32</td> </tr> <tr> <td>Globale Lebensqualität, Score</td> <td>73 (5,1)</td> <td>65 (4,3)</td> </tr> </table>		3D-CRT n=28	IMRT n=32	Globale Lebensqualität, Score	73 (5,1)	65 (4,3)	<p>Intervention: IMRT +/- konkurrenente Chemotherapie</p> <p>Kontrolle: 3D-RT konkurrenente +/- Chemotherapie</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>CRT (n)</td> <td>IMRT (n)</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>28</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Mind. 1 Fragebogen zu QoL ausgefüllt</td> <td>21</td> <td>29</td> </tr> </table>		CRT (n)	IMRT (n)	Randomisiert	28	32	Mind. 1 Fragebogen zu QoL ausgefüllt	21	29	<p>Lebensqualität, gesundheitsbezogen (health-related QoL)</p> <p>langzeitliche Veränderung der Lebensqualität (QoL)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>IMRT</td> </tr> <tr> <td>Lebensqualität (health-related QoL):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>QoL, gesamt</td> <td>Nicht signifikant (n.s.)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>QoL, spezifisch: emotionale Funktion, 12 Monate Rollenfunktion,</td> <td>Nur signifikante Ergebnisse p=0,008 (IMRT besser) p=0,008 (IMRT besser)</td> <td></td> </tr> </table>		RT	IMRT	Lebensqualität (health-related QoL):			QoL, gesamt	Nicht signifikant (n.s.)		QoL, spezifisch: emotionale Funktion, 12 Monate Rollenfunktion,	Nur signifikante Ergebnisse p=0,008 (IMRT besser) p=0,008 (IMRT besser)		<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko berichtet in Gupta et al. 2012</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: - geringes Risiko berichtet in Gupta et al. 2012</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko berichtet in Gupta et al. 2012</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: (-) hohes Risiko berichtet in Gupta et al. 2012</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: Post-Hoc Analyse eines RCT</p> <p>Level of Evidence: Post-Hoc Analyse: 4 Endpunkt Lebensqualität: 1b (Gupta et al., 2012)</p>
	3D-CRT n=28	IMRT n=32																															
Globale Lebensqualität, Score	73 (5,1)	65 (4,3)																															
	CRT (n)	IMRT (n)																															
Randomisiert	28	32																															
Mind. 1 Fragebogen zu QoL ausgefüllt	21	29																															
	RT	IMRT																															
Lebensqualität (health-related QoL):																																	
QoL, gesamt	Nicht signifikant (n.s.)																																
QoL, spezifisch: emotionale Funktion, 12 Monate Rollenfunktion,	Nur signifikante Ergebnisse p=0,008 (IMRT besser) p=0,008 (IMRT besser)																																

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																	
	<table border="1"> <tr> <td>Mittelwert, (Standardfehler)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundtrockenheit, Score Mittelwert, (Standardfehler)</td> <td>30 (6,4)</td> <td>20 (5,1)</td> </tr> <tr> <td>klebriger Speichel, Score Mittelwert, (Standardfehler)</td> <td>33 (8,3)</td> <td>24 (5,7)</td> </tr> </table>	Mittelwert, (Standardfehler)			Mundtrockenheit, Score Mittelwert, (Standardfehler)	30 (6,4)	20 (5,1)	klebriger Speichel, Score Mittelwert, (Standardfehler)	33 (8,3)	24 (5,7)			<table border="1"> <tr> <td>12 Monate Soziale Funktion, 24-Monate</td> <td>p=0,03 (IMRT besser)</td> </tr> <tr> <td>Symptomskalen (QoL)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>trockener Mund: 6, 12, 18 Monate</td> <td>p<0,05 (IMRT besser)</td> </tr> <tr> <td>Mundöffnung:</td> <td>p<0,05 (IMRT besser)</td> </tr> </table>	12 Monate Soziale Funktion, 24-Monate	p=0,03 (IMRT besser)	Symptomskalen (QoL)		trockener Mund: 6, 12, 18 Monate	p<0,05 (IMRT besser)	Mundöffnung:	p<0,05 (IMRT besser)	<p>berichtet in Gupta et al. 2012 (Imputation)</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko berichtet in Gupta et al. 2012 (hier nur QoL)</p> <p>Funding: Siemens Oncology Care Systems, USA.</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiples Testen ohne Anpassung des Signifikanzniveaus - Methodenteil nur unzureichend berichtet (hier aus Gupta et al. übernommen) - Keine Fallzahlplanung für Endpunkt QoL 	
Mittelwert, (Standardfehler)																							
Mundtrockenheit, Score Mittelwert, (Standardfehler)	30 (6,4)	20 (5,1)																					
klebriger Speichel, Score Mittelwert, (Standardfehler)	33 (8,3)	24 (5,7)																					
12 Monate Soziale Funktion, 24-Monate	p=0,03 (IMRT besser)																						
Symptomskalen (QoL)																							
trockener Mund: 6, 12, 18 Monate	p<0,05 (IMRT besser)																						
Mundöffnung:	p<0,05 (IMRT besser)																						

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence								
				<table border="1"> <tr> <td>6, 24 Monate</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Klebriger Speichel Schmerzen Schlucken Sinne Sexualität Sich krank fühlen Schlaflosigkeit</td> <td>besser bei IMRT als bei RT über den Gesamtzeitraum: jeweils mindestens einmal stat. signifikant</td> </tr> <tr> <td colspan="2">langzeitliche Veränderung der Lebensqualität nach Therapie</td> </tr> <tr> <td>schnelle Verbesserung (≤6 Monate)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - globale Lebensqualität - emotionale Funktion - Rollenfunktion - Übelkeit/Erbrechen - Schmerzen - Schlucken - Sprechen </td> </tr> </table>	6, 24 Monate		Klebriger Speichel Schmerzen Schlucken Sinne Sexualität Sich krank fühlen Schlaflosigkeit	besser bei IMRT als bei RT über den Gesamtzeitraum: jeweils mindestens einmal stat. signifikant	langzeitliche Veränderung der Lebensqualität nach Therapie		schnelle Verbesserung (≤6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> - globale Lebensqualität - emotionale Funktion - Rollenfunktion - Übelkeit/Erbrechen - Schmerzen - Schlucken - Sprechen 		
6, 24 Monate														
Klebriger Speichel Schmerzen Schlucken Sinne Sexualität Sich krank fühlen Schlaflosigkeit	besser bei IMRT als bei RT über den Gesamtzeitraum: jeweils mindestens einmal stat. signifikant													
langzeitliche Veränderung der Lebensqualität nach Therapie														
schnelle Verbesserung (≤6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> - globale Lebensqualität - emotionale Funktion - Rollenfunktion - Übelkeit/Erbrechen - Schmerzen - Schlucken - Sprechen 													

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence								
				<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1359 424 1509 604"></td> <td data-bbox="1509 424 1702 604"> <ul style="list-style-type: none"> - sozialer Kontakt/ Essen - Schlaflosigkeit </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1359 604 1509 943">langsame Verbesserung (>6 Monate)</td> <td data-bbox="1509 604 1702 943"> <ul style="list-style-type: none"> - körperliche Funktion - kognitive Funktion - trockener Mund - klebriger Speichel - Fatigue - Sinne </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1359 943 1702 995" style="background-color: #cccccc;">Gesamtüberleben (OS)/ Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1359 995 1509 1136"></td> <td data-bbox="1509 995 1702 1136">Ergebnisse siehe Studie Gupta et al., 2012</td> </tr> </table> <p data-bbox="1359 1136 1702 1343">Schlussfolgerung der Autoren: „There is a significant deterioration in QoL after curative-intent head-neck irradiation, that gradually but</p>		<ul style="list-style-type: none"> - sozialer Kontakt/ Essen - Schlaflosigkeit 	langsame Verbesserung (>6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> - körperliche Funktion - kognitive Funktion - trockener Mund - klebriger Speichel - Fatigue - Sinne 	Gesamtüberleben (OS)/ Lokoregionale Kontrolle (LRC)			Ergebnisse siehe Studie Gupta et al., 2012		
	<ul style="list-style-type: none"> - sozialer Kontakt/ Essen - Schlaflosigkeit 													
langsame Verbesserung (>6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> - körperliche Funktion - kognitive Funktion - trockener Mund - klebriger Speichel - Fatigue - Sinne 													
Gesamtüberleben (OS)/ Lokoregionale Kontrolle (LRC)														
	Ergebnisse siehe Studie Gupta et al., 2012													

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																													
				definitely improves over time. The magnitude of impairment for most QoL domains is lesser and recovery more rapid and complete with IMRT ^a .																																															
<p>Nuyts, S., et al. (2013). Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). <i>Dosimetric analysis and effect on acute toxicity. <u>Radiation Oncology</u> 109(2): 323-329.</i></p> <p>(Nuyts et al., 2013)</p>	<p>Region / Setting: Niederlande, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 05/2008 - 05/2011 Follow-up: Median 6 Monate [1-49 Monate]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bisher unbehandelte Patienten - histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx oder zervikalen Lymphknoten-Metastasen eines „Cancer of unknown primary CUP“ - Einschluss von T1-T2N0, wenn eine prophylaktische Bestrahlung d. Halses durchgeführt wurde - Alter > 18 Jahre - Karnofsky Performance Status >=70% - Schriftliche Einwilligung <p>Außerdem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Entscheidung zur Radio-(chemo-)therapie obliegt dem multidisziplinären Treffen der beteiligten Studienzentren ➔ konkurrente Chemotherapie erlaubt ➔ Neck-dissection erlaubt <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p>	<p>Intervention: IMRT <i>normalisierte iso-effektive Dosis für das elektive LK-Volumen in 2 Gy Fraktionen (NID_{2Gy}) von 40Gy</i></p> <p>Kontrolle: IMRT <i>normalisierte iso-effektive Dosis für das elektive LK-Volumen in 2 Gy Fraktionen (NID_{2Gy}) von 50Gy</i></p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>- IMR T (50 Gy)</th> <th>- IMR T (40 Gy)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- Rando- misiert</td> <td>- 100</td> <td>- 100</td> </tr> <tr> <td>- Analy- siert</td> <td>- 97</td> <td>- 96</td> </tr> <tr> <td>- Ausgesc hlos- sen</td> <td>- 4</td> <td>- 2</td> </tr> </tbody> </table>		- IMR T (50 Gy)	- IMR T (40 Gy)	- Rando- misiert	- 100	- 100	- Analy- siert	- 97	- 96	- Ausgesc hlos- sen	- 4	- 2	<p>Dosimetrie-Analyse</p> <p>Planned target volume (PTV)</p> <p>Frühtoxizität</p> <p>Tumorkontrolle</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IMRT 50Gy (Kontrolle)</th> <th>IMRT 40Gy (Interven- tion)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Dosimetrie -Analyse: Zielvolumen</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Planned target volume (PTV)</td> </tr> <tr> <td>therapeutisch, D₉₅Gy Median [Min- Max]</td> <td>67,3 [55,2-70,5]</td> <td>67,5 [29,9-70,2]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,9</td> </tr> <tr> <td>elektiv, D₉₅Gy Median [Min- Max]</td> <td>49,8 [45,4-60,1]</td> <td>39,5 [35,8-51,1]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Strukturen des Schluckapparates</td> </tr> <tr> <td>M. constrictor pharyngis su- perior (SCP), V₅₀, (%)</td> <td>96,6 [8,8-100] p=0,003</td> <td>79,8 [0-100]</td> </tr> <tr> <td>M. constrictor pharyngis su- perior (SCP), D_{max} (Gy)</td> <td>71,2 [53,7-77,0] P=0,91</td> <td>71,4 [42,2-75,9]</td> </tr> <tr> <td>Ösophagus (ES), V₅₀, (%)</td> <td>11,4 [0-100] P<0,001</td> <td>0,0 [0-100]</td> </tr> </tbody> </table>		IMRT 50Gy (Kontrolle)	IMRT 40Gy (Interven- tion)	Dosimetrie -Analyse: Zielvolumen			Planned target volume (PTV)			therapeutisch, D ₉₅ Gy Median [Min- Max]	67,3 [55,2-70,5]	67,5 [29,9-70,2]		p=0,9		elektiv, D ₉₅ Gy Median [Min- Max]	49,8 [45,4-60,1]	39,5 [35,8-51,1]		p<0,001		Strukturen des Schluckapparates			M. constrictor pharyngis su- perior (SCP), V ₅₀ , (%)	96,6 [8,8-100] p=0,003	79,8 [0-100]	M. constrictor pharyngis su- perior (SCP), D _{max} (Gy)	71,2 [53,7-77,0] P=0,91	71,4 [42,2-75,9]	Ösophagus (ES), V ₅₀ , (%)	11,4 [0-100] P<0,001	0,0 [0-100]	<p>Generierung der Randomisie- rungssequenz: (?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppeneinteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkter- hebung: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (-) hohes Risiko</p> <p>Stärken: - klares Behandlungsproto- koll für Radiotherapie</p> <p>Schwächen:</p>	<p>Studientyp: RCT Dosis De-Eskala- tionsstudie</p> <p>Evidenzlevel: 2b</p>
	- IMR T (50 Gy)	- IMR T (40 Gy)																																																	
- Rando- misiert	- 100	- 100																																																	
- Analy- siert	- 97	- 96																																																	
- Ausgesc hlos- sen	- 4	- 2																																																	
	IMRT 50Gy (Kontrolle)	IMRT 40Gy (Interven- tion)																																																	
Dosimetrie -Analyse: Zielvolumen																																																			
Planned target volume (PTV)																																																			
therapeutisch, D ₉₅ Gy Median [Min- Max]	67,3 [55,2-70,5]	67,5 [29,9-70,2]																																																	
	p=0,9																																																		
elektiv, D ₉₅ Gy Median [Min- Max]	49,8 [45,4-60,1]	39,5 [35,8-51,1]																																																	
	p<0,001																																																		
Strukturen des Schluckapparates																																																			
M. constrictor pharyngis su- perior (SCP), V ₅₀ , (%)	96,6 [8,8-100] p=0,003	79,8 [0-100]																																																	
M. constrictor pharyngis su- perior (SCP), D _{max} (Gy)	71,2 [53,7-77,0] P=0,91	71,4 [42,2-75,9]																																																	
Ösophagus (ES), V ₅₀ , (%)	11,4 [0-100] P<0,001	0,0 [0-100]																																																	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																													
	<p>- Teilnehmercharakteristika:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IMRT 50Gy (n=97)</th> <th>IMRT 40Gy (n=96)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>84</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>13</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Alter (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><70 Jahre</td> <td>85</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>>70 Jahre</td> <td>12</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cancer of Unknown Primary (CUP)</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>9</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>42</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>23</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>40</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>30</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>18</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		IMRT 50Gy (n=97)	IMRT 40Gy (n=96)	Geschlecht (n)			Männer	84	75	Frauen	13	21	Alter (n)			<70 Jahre	85	80	>70 Jahre	12	16	Primärtumorlokalisation (n):			Cancer of Unknown Primary (CUP)	5	4	Larynx	18	18	Mundhöhle	9	11	Oropharynx	42	41	Hypopharynx	23	22	Tumorstadium (n)			Unbekannt	5	4	T1	4	1	T2	40	32	T3	30	34	T4	18	25	Lymphknotenstadium (n)			<p>Analyse: Dosimetrie, Frühtoxizität</p>		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Ösophagus (ES), D_{max} (Gy)</td> <td>56,2 [28,4-74,2]</td> <td>42,0 [27,6-74,8]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td>Hauttoxizität ≥ Grad 3 CTC v3.0</td> <td colspan="2">Unterschied nicht signifikant</td> </tr> <tr> <td>Mukositis ≥ Grad 3 CTC v3.0</td> <td colspan="2">Unterschied nicht signifikant</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie ≥ Grad 3 CTC v3.0, %</td> <td>54% p=0,56</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>PEG-Sonde, %</td> <td>53% p=0,24</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie ≥ Grad 3 CTC v3.0, % 3 Monate nach IMRT</td> <td>11% p=0,03</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorkontrolle</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionale Kontrolle (LRC), %</td> <td>94% p=0,24</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS), %</td> <td>90% p=0,05</td> <td>96%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsfreies Überleben (DFS), %</td> <td>86% p=0,5</td> <td>89%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p>	Ösophagus (ES), D _{max} (Gy)	56,2 [28,4-74,2]	42,0 [27,6-74,8]	Frühtoxizität			Hauttoxizität ≥ Grad 3 CTC v3.0	Unterschied nicht signifikant		Mukositis ≥ Grad 3 CTC v3.0	Unterschied nicht signifikant		Dysphagie ≥ Grad 3 CTC v3.0, %	54% p=0,56	49%	PEG-Sonde, %	53% p=0,24	44%	Dysphagie ≥ Grad 3 CTC v3.0, % 3 Monate nach IMRT	11% p=0,03	2%	Tumorkontrolle			Lokoregionale Kontrolle (LRC), %	94% p=0,24	91%	Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS), %	90% p=0,05	96%	Krankheitsfreies Überleben (DFS), %	86% p=0,5	89%	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Fallzahlplanung - Kein Flow-Chart der Studienteilnehmer - Studienmethoden bleiben vage (Randomisierung, Verblindung, Reliabilität) - keine Adjustierung wegen multiplen Testens <p>Funding: Flemish League Against Cancer</p>	
	IMRT 50Gy (n=97)	IMRT 40Gy (n=96)																																																																																																	
Geschlecht (n)																																																																																																			
Männer	84	75																																																																																																	
Frauen	13	21																																																																																																	
Alter (n)																																																																																																			
<70 Jahre	85	80																																																																																																	
>70 Jahre	12	16																																																																																																	
Primärtumorlokalisation (n):																																																																																																			
Cancer of Unknown Primary (CUP)	5	4																																																																																																	
Larynx	18	18																																																																																																	
Mundhöhle	9	11																																																																																																	
Oropharynx	42	41																																																																																																	
Hypopharynx	23	22																																																																																																	
Tumorstadium (n)																																																																																																			
Unbekannt	5	4																																																																																																	
T1	4	1																																																																																																	
T2	40	32																																																																																																	
T3	30	34																																																																																																	
T4	18	25																																																																																																	
Lymphknotenstadium (n)																																																																																																			
Ösophagus (ES), D _{max} (Gy)	56,2 [28,4-74,2]	42,0 [27,6-74,8]																																																																																																	
Frühtoxizität																																																																																																			
Hauttoxizität ≥ Grad 3 CTC v3.0	Unterschied nicht signifikant																																																																																																		
Mukositis ≥ Grad 3 CTC v3.0	Unterschied nicht signifikant																																																																																																		
Dysphagie ≥ Grad 3 CTC v3.0, %	54% p=0,56	49%																																																																																																	
PEG-Sonde, %	53% p=0,24	44%																																																																																																	
Dysphagie ≥ Grad 3 CTC v3.0, % 3 Monate nach IMRT	11% p=0,03	2%																																																																																																	
Tumorkontrolle																																																																																																			
Lokoregionale Kontrolle (LRC), %	94% p=0,24	91%																																																																																																	
Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS), %	90% p=0,05	96%																																																																																																	
Krankheitsfreies Überleben (DFS), %	86% p=0,5	89%																																																																																																	

2.5. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.2: konformale Radiotherapie versus IMRT. Ist bei Larynx Tumoren die konformale, dreidimensionale Radiotherapie der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) hinsichtlich der Toxizität, des Überlebens, der Funktionalität un

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																
	<table border="1"> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>26</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>14</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>56</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Neoadjuvante Chemotherapie (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>95</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Prätherapeutische Neck-Dissection (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>78</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>19</td> <td>17</td> </tr> </table>	Unbekannt	0	1	N0	26	22	N1	14	16	N2	56	54	N3	1	3	Neoadjuvante Chemotherapie (n)			Nein	95	91	Ja	2	5	Prätherapeutische Neck-Dissection (n)			Nein	78	79	Ja	19	17			<p>„Using IMRT the dose to the elective lymph nodes can be effectively reduced without compromising target coverage. This resulted in a significant decrease of severe dysphagia 3 months after the end of treatment, while similar LRC and DFS rates were seen at 6 month of follow-up”.</p>	
Unbekannt	0	1																																				
N0	26	22																																				
N1	14	16																																				
N2	56	54																																				
N3	1	3																																				
Neoadjuvante Chemotherapie (n)																																						
Nein	95	91																																				
Ja	2	5																																				
Prätherapeutische Neck-Dissection (n)																																						
Nein	78	79																																				
Ja	19	17																																				

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Fragestellung: Ist eine simultane Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie bei T3/T4 Tumoren hinsichtlich des Überlebens (OS, DFS, PFS), der lokoregionalen Kontrolle (LRC), der Funktionalität (Larynxerhalt/Larynxfunktionserhalt), der Lebensqualität und Toxizität gleichwertig?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzlevel
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	---------------------------

2.6.1. Aggregierte Evidenz

<p>Blanchard, P., et al. (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. <i>Radiother Oncol</i> 100(1): 33–40.</p> <p>(Blanchard et al., 2011a)</p>	<p>Design: Systematisches Review/ gepoolte Datenanalyse/ Metaanalyse –stratifiziert nach Tumorlokalisierung Suchdatum: k.A. Datenbanken: MEDLINE, CLINPROT, PDQ, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and EMBASE, Handsuche der Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien, Konferenzabstracts. Experten wurden gebeten, relevante Studien zu identifizieren. - veröffentlichte und nicht veröffentlichte RCTs</p> <p>Eingeschlossene Studien: (MACH-NC) Studie Pignon et al, 2000 n=87 RCTs (104 Gruppenvergleiche)</p> <p>Einschlusskriterien RCTs: s. Pignon et al. 2009</p> <p>Einschlusskriterien Studienteilnehmer: - TN mit unbehandelten Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region: nur: Mundhöhle, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx</p> <p>Teilnehmerrekrutierung Zeitraum: 1965–2000</p> <p>Ausschlusskriterien: - Behandlung für andere bösartige Erkrankung - RCTs mit nur Nasopharynxkarzinomen</p>	<p>Intervention: Chemotherapie (CT) mit lokoregionaler Behandlung (LRT)</p> <p>Kontrolle: Alleinige lokoregionäre Behandlung (LRT)</p> <p>Teilnehmerfluß gesamt:</p> <table border="1"> <tr><td>Eingeschlossen (n)</td><td>17493*</td></tr> <tr><td>Ausgewertet</td><td>16192</td></tr> <tr><td>ausgeschlossen</td><td>1301</td></tr> <tr><td>Durchgeführte Gruppenvergleiche</td><td>104</td></tr> </table> <p>(einige Studienteilnehmer wurden durch mehrarmige Studiendesigns mehrfach gezählt)</p> <p>Teilnehmerfluß nur Larynx:</p> <table border="1"> <tr><td>Eingeschlossen (n)</td><td>3282</td></tr> <tr><td>Ausgewertet</td><td>3216</td></tr> <tr><td>ausgeschlossen</td><td>66</td></tr> </table>	Eingeschlossen (n)	17493*	Ausgewertet	16192	ausgeschlossen	1301	Durchgeführte Gruppenvergleiche	104	Eingeschlossen (n)	3282	Ausgewertet	3216	ausgeschlossen	66	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Ereignisfreies Überleben (EFS)– (Tod, Progression oder Rezidiv)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LRT + CT (n=1623)</th> <th>LRT (n=1593)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Überleben</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,87 [0,80–0,96]</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre Absolute Risikodifferenz</td> <td colspan="2">absolute Risikoreduktion (ARR) ARR= 4,5% IC95% [0,8–8,2] : 47% vs. 42,5% (LRT + CT vs. alleinige LRT)</td> </tr> <tr> <td>Überleben nach Art der LRT</td> <td colspan="2">Standard RT: HR=0,82 [0,73–0,92] Hyperfrakt. RT : HR=0,76 [0,45;1,31] Chirurgie + RT: HR=0,98[0,81;1,19] Chirurgie : HR=1,08[0,56; 2,06] Andere lokoregionäre Therapie: HR=1,03[0,76; 1,38] p=0,30 (Interaktion)</td> </tr> </tbody> </table>		LRT + CT (n=1623)	LRT (n=1593)	Überleben			Gesamt	HR=0,87 [0,80–0,96]		5-Jahre Absolute Risikodifferenz	absolute Risikoreduktion (ARR) ARR= 4,5% IC95% [0,8–8,2] : 47% vs. 42,5% (LRT + CT vs. alleinige LRT)		Überleben nach Art der LRT	Standard RT: HR=0,82 [0,73–0,92] Hyperfrakt. RT : HR=0,76 [0,45;1,31] Chirurgie + RT: HR=0,98[0,81;1,19] Chirurgie : HR=1,08[0,56; 2,06] Andere lokoregionäre Therapie: HR=1,03[0,76; 1,38] p=0,30 (Interaktion)		<p>8/11 AMSTAR-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgenden Kriterien wurden nicht erfüllt: Wahrscheinlichkeit von Publikationsbias wurde nicht untersucht</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden in den Tabellen nicht dargestellt - Anzahl der Rater, die über Ein- bzw. Ausschluss der Studien entschieden haben, nicht angegeben. - Wahrscheinlichkeit eine Publikationsbias wurde nicht eruiert <p>Funding: Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC No.</p>	<p>Studientyp: Systematisches Review/ Gepoolte Analyse auf Basis von Individualdaten</p> <p>Level of Evidence: 1a</p> <p>Geringe Heterogenität für Larynx-Subgruppenanalysen</p>
Eingeschlossen (n)	17493*																																		
Ausgewertet	16192																																		
ausgeschlossen	1301																																		
Durchgeführte Gruppenvergleiche	104																																		
Eingeschlossen (n)	3282																																		
Ausgewertet	3216																																		
ausgeschlossen	66																																		
	LRT + CT (n=1623)	LRT (n=1593)																																	
Überleben																																			
Gesamt	HR=0,87 [0,80–0,96]																																		
5-Jahre Absolute Risikodifferenz	absolute Risikoreduktion (ARR) ARR= 4,5% IC95% [0,8–8,2] : 47% vs. 42,5% (LRT + CT vs. alleinige LRT)																																		
Überleben nach Art der LRT	Standard RT: HR=0,82 [0,73–0,92] Hyperfrakt. RT : HR=0,76 [0,45;1,31] Chirurgie + RT: HR=0,98[0,81;1,19] Chirurgie : HR=1,08[0,56; 2,06] Andere lokoregionäre Therapie: HR=1,03[0,76; 1,38] p=0,30 (Interaktion)																																		

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzlevel																																																																																													
	<p>Medianer Follow Up: 5,6 Jahre Teilnehmercharakteristika: N=16 192</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Primärtumorlokalisation (n)</th> <th colspan="2">Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td colspan="2">4331 (27%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td colspan="2">5878 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td colspan="2">2767 (13%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td colspan="2">3216 (20%)</td> </tr> <tr> <th>Geschlecht, n (%)</th> <th>Alle Tumorentitäten N=16192</th> <th>Nur Larynx N=3216</th> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>13356 (82%)</td> <td>2806 (87%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>2562 (16%)</td> <td>410 (13%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>274 (2%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <th>Alter, n(%)</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤50</td> <td>4062 (25%)</td> <td>550 (17%)</td> </tr> <tr> <td>51-60</td> <td>5836 (36%)</td> <td>1188 (37%)</td> </tr> <tr> <td>>60</td> <td>5840 (36%)</td> <td>1475 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>454 (3%)</td> <td>3 (0%)</td> </tr> <tr> <th>Tumorstadium, n (%)</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T0,T1,T2</td> <td>3884 (24%)</td> <td>824 (26%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>6290 (39%)</td> <td>1482 (46%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>5452 (34%)</td> <td>909 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>566 (3%)</td> <td>1 (0%)</td> </tr> <tr> <th>Lymphknotenstadium, n (%)</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>5494 (34%)</td> <td>1712 (53%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>3493 (22%)</td> <td>520 (16%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>4389 (27%)</td> <td>696 (22%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>2260 (14%)</td> <td>283 (9%)</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>556 (3%)</td> <td>5 (0%)</td> </tr> <tr> <th>UICC-Stadium</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stadium I oder II</td> <td>1426 (9%)</td> <td>189 (7%)</td> </tr> </tbody> </table>	Primärtumorlokalisation (n)	Gesamt		Mundhöhle	4331 (27%)		Oropharynx	5878 (36%)		Hypopharynx	2767 (13%)		Larynx	3216 (20%)		Geschlecht, n (%)	Alle Tumorentitäten N=16192	Nur Larynx N=3216	Männer	13356 (82%)	2806 (87%)	Frauen	2562 (16%)	410 (13%)	Unbekannt	274 (2%)	0 (0%)	Alter, n(%)			≤50	4062 (25%)	550 (17%)	51-60	5836 (36%)	1188 (37%)	>60	5840 (36%)	1475 (46%)	Unbekannt	454 (3%)	3 (0%)	Tumorstadium, n (%)			T0,T1,T2	3884 (24%)	824 (26%)	T3	6290 (39%)	1482 (46%)	T4	5452 (34%)	909 (28%)	Unbekannt	566 (3%)	1 (0%)	Lymphknotenstadium, n (%)			N0	5494 (34%)	1712 (53%)	N1	3493 (22%)	520 (16%)	N2	4389 (27%)	696 (22%)	N3	2260 (14%)	283 (9%)	unbekannt	556 (3%)	5 (0%)	UICC-Stadium			Stadium I oder II	1426 (9%)	189 (7%)	<table border="1"> <tr> <td>Durchgeführte Gruppenvergleiche</td> <td>61</td> </tr> </table>	Durchgeführte Gruppenvergleiche	61		<table border="1"> <tr> <td>Zeitpunkt der Chemotherapie:</td> <td>Adjuvant: HR=1,05 [0,83; 1,33] Neoadjuvant: HR=1,00 [0,81;1,23] Konkomitierend: HR=0,80 [0,71; 0,90] p=0,05 (Interaktion)</td> </tr> <tr> <td>Art der Chemotherapie</td> <td>Platin + 5 FU: HR=0,87 [0,68;1,10] Polychemotherapie HR=0,97 [0,81;1,17] MonoCT mit Platin: HR=0,75 [0,61;0,93] MonoCT ohne Platin: HR=0,88 [0,76;1,02] p=0,36 (Interaktion)</td> </tr> <tr> <td>Ereignisfreies Überleben(EFS)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zeitpunkt der Chemotherapie:</td> <td>Adjuvant: HR=1,06 [0,85; 1,32] Neoadjuvant: HR=1,13 [0,92;1,38] Konkomitierend: HR=0,78 [0,70; 0,87] p=0,002 (Interaktion)</td> </tr> <tr> <td>Absolute Risikodifferenz (5-Jahre)</td> <td>Adjuvant: ARR=-1,0%[-9,4;7,4] Neoadjuvant: ARR=-1,4%[-9,6; 6,8] Konkomitierend: HR=+5,4% [0,7; 10,1]</td> </tr> </table>	Zeitpunkt der Chemotherapie:	Adjuvant: HR=1,05 [0,83; 1,33] Neoadjuvant: HR=1,00 [0,81;1,23] Konkomitierend: HR=0,80 [0,71; 0,90] p=0,05 (Interaktion)	Art der Chemotherapie	Platin + 5 FU: HR=0,87 [0,68;1,10] Polychemotherapie HR=0,97 [0,81;1,17] MonoCT mit Platin: HR=0,75 [0,61;0,93] MonoCT ohne Platin: HR=0,88 [0,76;1,02] p=0,36 (Interaktion)	Ereignisfreies Überleben(EFS)		Zeitpunkt der Chemotherapie:	Adjuvant: HR=1,06 [0,85; 1,32] Neoadjuvant: HR=1,13 [0,92;1,38] Konkomitierend: HR=0,78 [0,70; 0,87] p=0,002 (Interaktion)	Absolute Risikodifferenz (5-Jahre)	Adjuvant: ARR=-1,0%[-9,4;7,4] Neoadjuvant: ARR=-1,4%[-9,6; 6,8] Konkomitierend: HR=+5,4% [0,7; 10,1]	<p>2015), Institut Gustave-Roussy, Ligue Nationale contre le Cancer, Programme Hospitalier de Recherche Clinique (No. IDF 95009), Sanofi Aventis</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Robuste Datenanalyse mit Individualdaten, sensitive Suchstrategie, Bewertung der Qualität der Einzelstudien, intention-to-treat Analyse <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienselektion bleibt unklar (Kriterien/Rater), geringe Power für multiple Subgruppenanalysen → stat. Unsicherheit, neuere Chemotherapieprotokolle sind in Studien bzw. Analysen nicht berücksichtigt (z.B. TPF-Chemotherapie) 	
Primärtumorlokalisation (n)	Gesamt																																																																																																		
Mundhöhle	4331 (27%)																																																																																																		
Oropharynx	5878 (36%)																																																																																																		
Hypopharynx	2767 (13%)																																																																																																		
Larynx	3216 (20%)																																																																																																		
Geschlecht, n (%)	Alle Tumorentitäten N=16192	Nur Larynx N=3216																																																																																																	
Männer	13356 (82%)	2806 (87%)																																																																																																	
Frauen	2562 (16%)	410 (13%)																																																																																																	
Unbekannt	274 (2%)	0 (0%)																																																																																																	
Alter, n(%)																																																																																																			
≤50	4062 (25%)	550 (17%)																																																																																																	
51-60	5836 (36%)	1188 (37%)																																																																																																	
>60	5840 (36%)	1475 (46%)																																																																																																	
Unbekannt	454 (3%)	3 (0%)																																																																																																	
Tumorstadium, n (%)																																																																																																			
T0,T1,T2	3884 (24%)	824 (26%)																																																																																																	
T3	6290 (39%)	1482 (46%)																																																																																																	
T4	5452 (34%)	909 (28%)																																																																																																	
Unbekannt	566 (3%)	1 (0%)																																																																																																	
Lymphknotenstadium, n (%)																																																																																																			
N0	5494 (34%)	1712 (53%)																																																																																																	
N1	3493 (22%)	520 (16%)																																																																																																	
N2	4389 (27%)	696 (22%)																																																																																																	
N3	2260 (14%)	283 (9%)																																																																																																	
unbekannt	556 (3%)	5 (0%)																																																																																																	
UICC-Stadium																																																																																																			
Stadium I oder II	1426 (9%)	189 (7%)																																																																																																	
Durchgeführte Gruppenvergleiche	61																																																																																																		
Zeitpunkt der Chemotherapie:	Adjuvant: HR=1,05 [0,83; 1,33] Neoadjuvant: HR=1,00 [0,81;1,23] Konkomitierend: HR=0,80 [0,71; 0,90] p=0,05 (Interaktion)																																																																																																		
Art der Chemotherapie	Platin + 5 FU: HR=0,87 [0,68;1,10] Polychemotherapie HR=0,97 [0,81;1,17] MonoCT mit Platin: HR=0,75 [0,61;0,93] MonoCT ohne Platin: HR=0,88 [0,76;1,02] p=0,36 (Interaktion)																																																																																																		
Ereignisfreies Überleben(EFS)																																																																																																			
Zeitpunkt der Chemotherapie:	Adjuvant: HR=1,06 [0,85; 1,32] Neoadjuvant: HR=1,13 [0,92;1,38] Konkomitierend: HR=0,78 [0,70; 0,87] p=0,002 (Interaktion)																																																																																																		
Absolute Risikodifferenz (5-Jahre)	Adjuvant: ARR=-1,0%[-9,4;7,4] Neoadjuvant: ARR=-1,4%[-9,6; 6,8] Konkomitierend: HR=+5,4% [0,7; 10,1]																																																																																																		

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzlevel																																		
	<table border="1"> <tr> <td>Stadium III</td> <td>4855 (30%)</td> <td>1482 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Stadium IV</td> <td>9335 (58%)</td> <td>1568 (49%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>566 (3%)</td> <td>6 (0%)</td> </tr> </table>	Stadium III	4855 (30%)	1482 (46%)	Stadium IV	9335 (58%)	1568 (49%)	Unbekannt	566 (3%)	6 (0%)																														
Stadium III	4855 (30%)	1482 (46%)																																						
Stadium IV	9335 (58%)	1568 (49%)																																						
Unbekannt	566 (3%)	6 (0%)																																						
<p>Blanchard, P., et al. (2011). Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. <i>J Clin Epidemiol</i> 64(9): 985–992.</p> <p>(Blanchard et al., 2011b)</p>	<p>Design: Netzwerkmetaanalyse auf der Basis von individuellen Patientendaten</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Datenbanken:</p> <p>A) Individuelle Patientendaten aus MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer)</p> <p>MEDLINE, CLINPROT, PDQ, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and EMBASE, Handsuche der Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien, Konferenzabstracts. Experten wurden gebeten, relevante Studien zu identifizieren.</p> <p>B) Individuelle Patientendaten aus MARCH Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of the Head and Neck</p> <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE, CANCERLIT, EMBASE, Handsuche (Review Artikel, Konferenzabstracts), Register für Klinische Studien wurden durchsucht, Experten wurden gebeten, relevante Studien zu identifizieren. <p>Eingeschlossene Studien: n=102 (119 Gruppenvergleiche)</p> <p>Einschlusskriterien RCTs:</p> <p>s. Pignon et al. 2009 (MACH-NC) MARCH:</p> <ul style="list-style-type: none"> randomisierte Studien, das Behandlungsplanung nicht vorhersehbar nicht konfundierte Studien: hier: Studien sollen sich nur in Modalitäten der Radiotherapie unterscheiden Randomisierung ab 01/1970– Ende Rekrutierung 12/1998 	<p>Interventionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Konkomitante Radiochemotherapie (CRT) Induktionschemotherapie (ICT)+ lokoregionale Behandlung (LRT) Lokoregionäre Behandlung (LRT)+ adjuvante Chemotherapie (adjuvante CT) „altered fractionated“ Radiotherapie (AF-RT) „altered fractionated“ Radiotherapie (AF-RT)+ konkomitanter Radiochemotherapie (AF-CRT) <p>Kontrolle:</p> <p>Alleinige lokoregionäre Behandlung (LRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Chirurgie alleine oder Radiotherapie oder Radiotherapie + Chirurgie <p>Teilnehmerfluß gesamt:</p> <table border="1"> <tr> <td>Eingeschlossen Teilnehmer(n)</td> <td>26121*</td> </tr> <tr> <td>Gruppenvergleiche (n)</td> <td>119</td> </tr> </table> <p>(einige Studienteilnehmer wurden durch mehrarmige Studien mehrfach gezählt)</p> <p>Teilnehmerfluß pro Gruppenvergleich:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Verglichene Therapieoptionen</th> <th>Anzahl Gruppenvergleiche</th> <th>Anzahl Teilnehmer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LRT vs. CRT</td> <td>45</td> <td>8119</td> </tr> <tr> <td>LRT vs. ICT</td> <td>31</td> <td>5311</td> </tr> <tr> <td>LRT vs LT adjuvant CT</td> <td>9</td> <td>2567</td> </tr> </tbody> </table>	Eingeschlossen Teilnehmer(n)	26121*	Gruppenvergleiche (n)	119	Verglichene Therapieoptionen	Anzahl Gruppenvergleiche	Anzahl Teilnehmer	LRT vs. CRT	45	8119	LRT vs. ICT	31	5311	LRT vs LT adjuvant CT	9	2567	<p>Gesamtüberleben für folgenden Therapieoptionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> LRT vs. CRT LRT vs. ICT LRT vs. ad-JCT LRT vs. AF-RT LRT vs. AF-CRT 	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Überleben- Vergleich mit Lokoregionaler Therapie (LRT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRT</td> <td>HR=0,80 [0,75;0,85]</td> </tr> <tr> <td>ICT</td> <td>HR=0,94 [0,87;1,02]*</td> </tr> <tr> <td>adjCT</td> <td>HR=1,00 [0,85;1,17]*</td> </tr> <tr> <td>AF-RT</td> <td>HR=0,91 [0,83;0,99]*</td> </tr> <tr> <td>AF-CRT</td> <td>HR=0,69 [0,58;0,82]*</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Andere indirekte Vergleiche</th> </tr> <tr> <td>AF-CRT vs. CRT</td> <td>HR=0,87 [0,72;1,03]*</td> </tr> <tr> <td>AF-CRT vs. CRT (nur platinbasierte CRT)</td> <td>HR=0,92 [0,77;1,11]*</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*random-effects Modell mit [95%–„credibility interval“])</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>“Altered fractionated concomitant chemoradiotherapy (AF-CRT) leads to the highest probability of survival in nonmetastatic HNC”</p>	Überleben- Vergleich mit Lokoregionaler Therapie (LRT)		CRT	HR=0,80 [0,75;0,85]	ICT	HR=0,94 [0,87;1,02]*	adjCT	HR=1,00 [0,85;1,17]*	AF-RT	HR=0,91 [0,83;0,99]*	AF-CRT	HR=0,69 [0,58;0,82]*	Andere indirekte Vergleiche		AF-CRT vs. CRT	HR=0,87 [0,72;1,03]*	AF-CRT vs. CRT (nur platinbasierte CRT)	HR=0,92 [0,77;1,11]*	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hohe Fallzahl durch Nutzung von Daten aus 2 gepoolten Individualdatenanalysen → erhöhte stat. Power, sensitive Suchstrategien in den 2 zugrundeliegenden Metaanalysen (MACH-NC, MARCH), detaillierte Beschreibung der stat. Methoden, plausible Sensitivitätsanalysen <p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> Indirekte Evidenz Kein a-priori Studienprotokoll oder stat. Analyseplan Quantifikation der Inkonsistenz der Studien unklar, Keine Bewertung der Risk of Bias für die Einzelstudien, neuere Studien mit aktuellen Chemo- 	<p>Studientyp: (ohne Klassifizierung) Netzwerkmetaanalyse (Mixed Treatment Comparison)</p> <p>Level of Evidence: Nicht klassifiziert nach Oxford</p>
Eingeschlossen Teilnehmer(n)	26121*																																							
Gruppenvergleiche (n)	119																																							
Verglichene Therapieoptionen	Anzahl Gruppenvergleiche	Anzahl Teilnehmer																																						
LRT vs. CRT	45	8119																																						
LRT vs. ICT	31	5311																																						
LRT vs LT adjuvant CT	9	2567																																						
Überleben- Vergleich mit Lokoregionaler Therapie (LRT)																																								
CRT	HR=0,80 [0,75;0,85]																																							
ICT	HR=0,94 [0,87;1,02]*																																							
adjCT	HR=1,00 [0,85;1,17]*																																							
AF-RT	HR=0,91 [0,83;0,99]*																																							
AF-CRT	HR=0,69 [0,58;0,82]*																																							
Andere indirekte Vergleiche																																								
AF-CRT vs. CRT	HR=0,87 [0,72;1,03]*																																							
AF-CRT vs. CRT (nur platinbasierte CRT)	HR=0,92 [0,77;1,11]*																																							

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzlevel						
	<ul style="list-style-type: none"> - Studien zu Pat. mit unbehandelten, nicht-metastasierten Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region nur: Mundhöhle, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx <p>Ausschlusskriterien RCTs (MARCH):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studien mit nur oder hauptsächlich Pat. mit Nasopharynxkarzinomen - Studien, die Pat. mit Fernmetastasen enthalten - Studien, die keinen Studienarm mit konventioneller Radiotherapie enthalten <p>Medianer Follow Up: >5 Jahre Teilnehmer N ~23 000</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="869 422 1003 470">LRT vs. AF-RT</td> <td data-bbox="1003 422 1151 470">17</td> <td data-bbox="1151 422 1254 470">7073</td> </tr> <tr> <td data-bbox="869 470 1003 518">LRT vs. AF-CRT</td> <td data-bbox="1003 470 1151 518">1</td> <td data-bbox="1151 470 1254 518">187</td> </tr> </table>	LRT vs. AF-RT	17	7073	LRT vs. AF-CRT	1	187			<p>therapie- und Radiotherapieprotokollen sind nicht berücksichtigt (z.B. Taxane, EGFR),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nutzung verschiedener Studienendpunkte innerhalb der Analyse <p>Bewertung der Autoren :</p> <p><i>"Direct comparisons remain the reference to obtain level-one evidence, and networks should be used mostly as a way to design new randomized trials among the best potential treatments"</i></p> <p>Funding: Association pour la Recherche sur le Cancer, Ligue Nationale contre le Cancer, Programme Hospitalier de Recherche Clinique (No. IDF 95009 und 98083), Sanofi Aventis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (Scholarship Master: Erstautor)</p>	
LRT vs. AF-RT	17	7073										
LRT vs. AF-CRT	1	187										

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzlevel																																										
<p>Strojan P., et al. (2016). Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. Head Neck; 38 Suppl 1:E2151-8.</p>	<p>Design: systematisches Review Suchdatum: k.A. Datenbanken: PubMed Eingeschlossene Studien: 11 RCTs, 7 Beobachtungsstudien: 1 prospektiv, 6 retrospektiv Einschlusskriterien: - nicht-nasopharyngealer Kopf-Hals Tumore, Plattenepithel-Histologie - Behandlung mit kurativer Absicht; postoperativ oder definitiv - Cisplatin als Monotherapie gleichzeitig mit einer Radiotherapie - numerische oder grafische (Kaplan-Meier Kurven) Darstellung der Ergebnisse zu Krankheitskontrolle und Überleben - Publikationen von randomisierten oder nicht-randomisierten Studien in englischer Sprache - Nicht-randomisierte wurden berücksichtigt, wenn unterschiedliche Cisplatin-Dosen verglichen wurden bezüglich Krankheitskontrolle und Überleben - Zusätzliche Kriterium für alle Studien: gleiches Radiotherapieprotokoll - Bei mehreren Publikationen Ausschlusskriterien: k.A. Medianer Follow Up: 5 [Min. 1,8- Max. 10,8] Jahre Gesamtteilnehmer: k.A.</p>	<p>Interventionen: Konkomitante Radiochemotherapie (CRT) mit Cisplatin als Monotherapie Kontrolle: alleinige Radiotherapie</p>	<p>Gesamtüberleben (OS) Lokoregionale Kontrolle (LRC) Ereignisfreies Überleben (EFS) Lokoregionale Kontrolle (LRC) Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Konkomitante Radiochemotherapie (CRT)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=11</td> <td>13% [0%-40%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=7</td> <td>17% [0%-40%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=3</td> <td>13% [9%-23%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=6</td> <td>14% [10%-16,5%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=2</td> <td>k.A. [14%-14%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=3</td> <td>13% [10%-15%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ereignisfreies Überleben (EFS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=8</td> <td>10,5% [3%-34%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=5</td> <td>5% [3%-34%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=2</td> <td>k.A. [11%-22%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=7</td> <td>9% [1%-29%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=3</td> <td>21% [18%-29%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=3</td> <td>4% [1%-9%]</td> </tr> </table> <p>Im Dosisbereich zwischen 140 mg/m²-270mg/m² wurde für eine Dosissteigerung von 10mg Cisplatin ein statistisch signifikanter absoluter Überlebensvorteil von 2,2% KI95% [0,4-4%] (p=0,027) gezeigt.</p>	Konkomitante Radiochemotherapie (CRT)		Gesamtüberleben (OS)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=11	13% [0%-40%]	Nur Studien mit definitiver RT n=7	17% [0%-40%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [9%-23%]	Lokoregionale Kontrolle (LRC)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=6	14% [10%-16,5%]	Nur Studien mit definitiver RT n=2	k.A. [14%-14%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [10%-15%]	Ereignisfreies Überleben (EFS)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=8	10,5% [3%-34%]	Nur Studien mit definitiver RT n=5	5% [3%-34%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=2	k.A. [11%-22%]	Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=7	9% [1%-29%]	Nur Studien mit definitiver RT n=3	21% [18%-29%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	4% [1%-9%]	<p>1/10 Amstar Qualitätskriterien erfüllt. Kriterium 9 trifft nicht erfüllbar Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt: - Kein a priori Studienprotokoll veröffentlicht - Studienauswahl nicht sicher durch 2 unabhängige Rater durchgeführt - Keine systematische Suche: nur MEDLINE durchsucht - Keine Suche innerhalb grauer Literatur - Keine Liste der ausgeschlossenen Studien - Keine Bewertung der Studienqualität - Qualität der eingeschlossenen in Diskussion nicht berücksichtigt - Wahrscheinlichkeit eines Publikations-</p>	<p>Studientyp: Systematisches Review Level of Evidence: (1b-4) Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Konkomitante Radiochemotherapie (CRT)																																																
Gesamtüberleben (OS)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=11	13% [0%-40%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=7	17% [0%-40%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [9%-23%]																																															
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=6	14% [10%-16,5%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=2	k.A. [14%-14%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [10%-15%]																																															
Ereignisfreies Überleben (EFS)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=8	10,5% [3%-34%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=5	5% [3%-34%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=2	k.A. [11%-22%]																																															
Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=7	9% [1%-29%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=3	21% [18%-29%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	4% [1%-9%]																																															

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzlevel
				<p>Fazit der Autoren: Die Ergebnisse bestätigen die Schlussfolgerung, dass die kumulative Dosis von Cisplatin in Protokollen mit gleichzeitiger CRT eine signifikante positive Korrelation mit dem Überleben zeigt.</p>	<p>bias wurde nicht eruiert (kein Funnel-Plot, keine stat. Tests) - Keine Angaben zu Interessenskonflikten</p>	

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

2.6.2. Primärliteratur

<p>Bourhis, J., et al. (2012). 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. <i>Lancet Oncol</i> 13(2): 145-153.</p> <p>(Bourhis et al., 2012)</p> <p>GORTEC 99-02</p> <p>ID: NCT00158652</p>	<p>Region / Setting: Frankreich und Belgien/ multizentrisch (22 Zentren)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 02/2000-05/2007</p> <p>Follow-up: Median 5,2 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelte, lokal fortgeschrittene, histologische gesicherte Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx Krankheitsstadien (AJCC III und IV) Keine Fernmetastasen WHO/ECOG Performance Status 0-2 Adäquate hämatologische Laborparameter und Organfunktion (renal, hepatisch) schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> vorherige Radiotherapie oder Chemotherapie bösartige Tumore <5 Jahre klinisch relevante Herzerkrankung Kontraindikationen für Chemotherapiebehandlung <p>Teilnehmercharakteristika: n=840</p> <table border="1" data-bbox="353 1165 788 1332"> <tr> <td></td> <td>Konventionelle Radiochemo</td> <td>Akzelerierte Radiochemo (n=280)</td> <td>Stark akzelerierte alleinige</td> </tr> </table>		Konventionelle Radiochemo	Akzelerierte Radiochemo (n=280)	Stark akzelerierte alleinige	<p>Kontrolle: Konventionelle RadioChemotherapie:</p> <p>Chemotherapie: Carboplatin 70mg/m² Tag1-4, 5-FU 600mg/m²/Tag Tag1-4; 3 Zyklen während RT (T1-4, T22-25, T43-46) + RT: Gesamtdosis 70Gy in <u>7 Wochen</u> (2Gy/Fraktion; 5xFraktionen/Woche/7 Wochen)</p> <p>Intervention 1: akzelerierte RadioChemotherapie Chemotherapie: Carboplatin 70mg/m² Tag1-4, 5-FU 600mg/m²/Tag Tag1-4; 2 Zyklen während RT (T1-T4, T29-T33) + RT: Gesamtdosis 70Gy in <u>6 Wochen</u>: (5x 2Gy/Fraktion bis 40Gy (4 Wochen); danach 2 Fraktionen à 1,5Gy/Tag für 30Gy (2 Wochen))</p> <p>Intervention 2: Alleinige stark akzelerierte Radiotherapie RT: Gesamtdosis 64,8 Gy in 3,5 Wochen mit 1,8 Gy/Fraktion/2x pro Tag/5 Tage pro Woche)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1" data-bbox="801 1165 1191 1332"> <tr> <td></td> <td>Konv. Radiochemo</td> <td>Akzelerierte RT-CT</td> <td>sehr akzeleriert RT</td> </tr> </table>		Konv. Radiochemo	Akzelerierte RT-CT	sehr akzeleriert RT	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Lokoregionaler Progress</p> <p>Fernmetastasen</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Akut- und Spättoxizität</p>	<table border="1" data-bbox="1373 521 1718 1347"> <tr> <td></td> <td>Akzel. Radio-Chemo vs. konv. Radio-Chemo</td> <td>Akzel. Radio-Chemo vs. alleinige stark akzel. RT</td> <td>Konv. Radio-Chemo vs. alleinige stark akzel. RT</td> </tr> <tr> <td>PFS, [KI95]</td> <td>HR=1,02 [0,84;1,23]; p=0,88</td> <td>HR=0,83 [0,69;1,01] p=0,06</td> <td>HR=0,82 [0,67;0,99] P=0,04</td> </tr> <tr> <td>OS, [KI95%]</td> <td>HR=1,05 [0,86;1,29]; p=0,6</td> <td>HR=0,87 [0,72;1,06]; p=0,17</td> <td>HR=0,81 [0,67;0,99]; p=0,04</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionaler</td> <td>HR=0,97 [0,74;1,26]</td> <td>HR=0,76</td> <td>HR=0,77</td> </tr> </table>		Akzel. Radio-Chemo vs. konv. Radio-Chemo	Akzel. Radio-Chemo vs. alleinige stark akzel. RT	Konv. Radio-Chemo vs. alleinige stark akzel. RT	PFS, [KI95]	HR=1,02 [0,84;1,23]; p=0,88	HR=0,83 [0,69;1,01] p=0,06	HR=0,82 [0,67;0,99] P=0,04	OS, [KI95%]	HR=1,05 [0,86;1,29]; p=0,6	HR=0,87 [0,72;1,06]; p=0,17	HR=0,81 [0,67;0,99]; p=0,04	Lokoregionaler	HR=0,97 [0,74;1,26]	HR=0,76	HR=0,77	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geringe Anzahl an Teilnehmern mit Larynxkarzinom Falsche Registrierungsnummer (clinicaltrials.gov) veröffentlicht <p>Stärken:</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	Konventionelle Radiochemo	Akzelerierte Radiochemo (n=280)	Stark akzelerierte alleinige																											
	Konv. Radiochemo	Akzelerierte RT-CT	sehr akzeleriert RT																											
	Akzel. Radio-Chemo vs. konv. Radio-Chemo	Akzel. Radio-Chemo vs. alleinige stark akzel. RT	Konv. Radio-Chemo vs. alleinige stark akzel. RT																											
PFS, [KI95]	HR=1,02 [0,84;1,23]; p=0,88	HR=0,83 [0,69;1,01] p=0,06	HR=0,82 [0,67;0,99] P=0,04																											
OS, [KI95%]	HR=1,05 [0,86;1,29]; p=0,6	HR=0,87 [0,72;1,06]; p=0,17	HR=0,81 [0,67;0,99]; p=0,04																											
Lokoregionaler	HR=0,97 [0,74;1,26]	HR=0,76	HR=0,77																											

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß			unter-suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence			
	herapie (n=279)		Radio-therapie (n=281)	Random-isiert	279	280	281	Pro- gress, [KI95%]	p=0,81 [0,59;0,98] p=0,03	[0,59;0,99] P=0,045	<ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerfluß CONSORT - Intention-to-treat Analyse - Fallzahlplanung - Deklaration potentieller Interessenkonflikte - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: Öffentliche Fördermittel: Gesundheitsministerium Frankreich</p>		
			Ausgew- tet	279	280	281							
Geschlecht, n(%)			Therapieprotokoll Compliance					Fern- meta- stasen	HR=1,26 [0,90;1,75] p=0,18	HR=1,16 [0,83;1,63] p=0,38			HR=0,96 [0,68;1,37] p=0,82
Männer	244 (87%)	245 (88%)	242 (86%)	Radiotherapie									
Alter			Radiother- apie nicht erhalten, n	6	4	2	Akute toxische Effekte:						
Jahre, Mittel- wert (Min- Max)	56,1 (39-74)	56,9 (37-75)	56,5 (34-74)	Mittlere erhaltenen Dosis, Gy	69,0	69,3	64,3	Kon- vent. Radi- oChe- mo	Akzel. Radi- oChe- mo	Al- leinig e stark akz. Radi- o- ther- apie			
Primärtumorlokalisation, n(%)			Endgültiger Stop der RT, n(%)	11(4%)	10(4%)	10(4%)	Mukositis						
Primär- tumor un- bekannt	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	Temporäre Unterbre- chung der RT, n(%)	76(28%)	68(25%)	48(17%)	RTOG Grading					
Oro- pharynx	183 (66%)	184 (66%)	188 (67%)	Chemotherapie, n(%)			3-4	180 (69%)	205 (76%)	226 (84%)			
Mundhö- hle	28 (10%)	31 (11%)	27 (10%)	Alle	198(71%)	257(92%)	-/-	p=0,001 (über alle Grade)					
Hypo- pharynx	49 (18%)	47 (17%)	45 (16%)	Chemo- Zyklen erhalten									
Larynx	17 (6%)	17 (6%)	18 (6%)	Zyklus 1 ≥95% aller	257(96%)	261(95%)	-/-						
Tumor- stadium													
T0	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)										

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population				Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß				unter- suchte Endpunkte	Hauptergebnisse				methodische Be- merkungen	Studientyp / Level of Evi- dence
	T1	0	1 (<1%)	0	Dosen erhalten					WHO- Grad- ing					
	T2	23 (8%)	23 (8%)	26 (9%)	Zyklus 2 ≥95% aller	238(93 %)	186(92%)	-/-		3	98 (37%)	103 (38%)	99 (37%)		
	T3	94 (34%)	99 (35%)	100 (36%)	Dosen erhalten					4	108 (41%)	125 (46%)	138 (52%)		
	T4	160 (57%)	155 (55%)	152 (54%)	Zyklus 3 ≥95% aller	186(92 %)	-/-	-/-		p=0,016 (über alle Grade)					
	Lymphknotenstadium				Dosen erhalten					Ma- gen- sonde					
	N0	61 (22%)	56 (20%)	58 (21%)							158/ 265 (60%)	176/ 276 (64%)	190/ 272 (70%)		
	N1	39 (14%)	46 (16%)	47 (17%)						p=0,045 (über alle Grade)					
	N2	148 (53%)	149 (53%)	147 (52%)						Hauttoxizität (RTOG grading)					
	N3	31 (11%)	29 (10%)	29 (10%)						3-4	108 (42%)	118 (44%)	104 (37%)		
										p=0,24 (über alle Grade)					
					HämatoLOGISCHE Toxizität wäh- rend der Chemotherapie										
					Grad 3	26 (10%)	35 (13%)	-/-							

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																			
				<table border="1"> <tr> <td>Grad 4</td> <td>10 (4%)</td> <td>10 (4%)</td> <td>-/-</td> </tr> <tr> <td colspan="4">p=0,57 (über alle Grade)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Mindestens einen toxischen Effekt</td> </tr> <tr> <td>Grad 3</td> <td>186 (70%)</td> <td>214 (78%)</td> <td>220 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Grad 4</td> <td>36 (14%)</td> <td>29 (10%)</td> <td>23 (8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">p=0,07 (über alle Grade)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie</td> <td colspan="3" rowspan="4">Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen</td> </tr> <tr> <td>subkutane Fibrose</td> </tr> <tr> <td>Schleimhauttoxizität</td> </tr> <tr> <td>Kehlkopftoxizität</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung d. Autoren: „Chemotherapy has a substantial treatment effect given concomitantly with radiotherapy and acceleration of radiotherapy cannot compensate for the absence of chemotherapy. We noted the most favorable outcomes for conventional chemoradiotherapy, suggesting that acceleration of radiotherapy is probably not beneficial in concomitant chemoradiotherapy schedules.“</p>	Grad 4	10 (4%)	10 (4%)	-/-	p=0,57 (über alle Grade)				Mindestens einen toxischen Effekt				Grad 3	186 (70%)	214 (78%)	220 (80%)	Grad 4	36 (14%)	29 (10%)	23 (8%)	p=0,07 (über alle Grade)				Spättoxizität				Xerostomie	Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen			subkutane Fibrose	Schleimhauttoxizität	Kehlkopftoxizität		
Grad 4	10 (4%)	10 (4%)	-/-																																						
p=0,57 (über alle Grade)																																									
Mindestens einen toxischen Effekt																																									
Grad 3	186 (70%)	214 (78%)	220 (80%)																																						
Grad 4	36 (14%)	29 (10%)	23 (8%)																																						
p=0,07 (über alle Grade)																																									
Spättoxizität																																									
Xerostomie	Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen																																								
subkutane Fibrose																																									
Schleimhauttoxizität																																									
Kehlkopftoxizität																																									

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																											
<p>Chitapanarux, I., et al. (2013). Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hypofractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. <i>J Radiat Res</i> 54(6): 1110-1117. (Chitapanarux et al., 2013)</p>	<p>Region/ Setting: k.A. Rekrutierungszeitraum: 01/2003-12/2007 Follow-Up (Median): 43 Monate (3,6 Jahre)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches Stadium III-IV (AJCC,2002) Keine Fernmetastasen Performance Status ECOG 0-1 18-75 Jahre adäquate Laborparameter (Organfunktionen) bisher unbehandelte Patienten Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumore des: Nasopharynx, Nasenhöhle oder der Speicheldrüsen vorherige Krebserkrankung <p>Teilnehmercharakteristika: N=85</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=37)</th> <th>RCX (n=48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>79%</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>21%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>63,5</td> <td>58,5</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation, n (%):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>13 (35%)</td> <td>13 (27%)</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=37)	RCX (n=48)	Geschlecht, %			Männer	79%	70%	Frauen	21%	30%	Alter			Median (Jahre)	63,5	58,5	Primärtumorlokalisation, n (%):			Mundhöhle	13 (35%)	13 (27%)	<p>Kontrolle: alleinige RT (accelerated hyperfractionation with concomitant boost AF-CCB): 70Gy (2Gy pro Fraktion/5Tage/Woche) über 6 Wochen</p> <p>in der 5.(+) 6. Woche: 1,8 Gy morgens und 1,2 Gy abends (concomitant boost)</p> <p>Intervention: RCX (RT+CHT) RT: 66Gy (2Gy pro Fraktion)/5 Tage/Woche über 6,5 Wochen + Chemotherapie: Carboplatin 70mg/m² KOF x 4 Tage + 5-FU 600mg/m² KOF x 4Tage (3 Zyklen: Tag 1, 22, 43)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n)</th> <th>RCX (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>50</td> <td>52</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n)	RCX (n)	randomisierte Pat.	50	52	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben (OS) - Toxizität 	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (CCB)</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>55,0% [28,1; 75,5]</td> <td>69,6% [53,1; 81,2]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p=0,184</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>63,5% [42,0; 78,8]</td> <td>76,1% [57,8; 87,3]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P=0,05</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühe Toxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria:</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>67,6%</td> <td>41,7%</td> </tr> <tr> <td>Hauttoxizität</td> <td>16,2%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td>0%</td> <td>18,8%</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td>0%</td> <td>2,1%</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td>0%</td> <td>6,3%</td> </tr> <tr> <td>Nierentoxizität</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>		RT (CCB)	RCX	Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)			5-Jahre	55,0% [28,1; 75,5]	69,6% [53,1; 81,2]	p=0,184			Gesamtüberleben (OS)			5-Jahre	63,5% [42,0; 78,8]	76,1% [57,8; 87,3]	P=0,05			Frühe Toxizität			Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria:			Mukositis	67,6%	41,7%	Hauttoxizität	16,2%	25%	Leukozyten	0%	18,8%	Hämoglobin	0%	2,1%	Thrombozyten	0%	6,3%	Nierentoxizität	0%	0%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Lokoregionale Kontrolle, Toxizität: (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: Lokoregionale Kontrolle, Früh-Spättoxizität:</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT (n=37)	RCX (n=48)																																																																															
Geschlecht, %																																																																																	
Männer	79%	70%																																																																															
Frauen	21%	30%																																																																															
Alter																																																																																	
Median (Jahre)	63,5	58,5																																																																															
Primärtumorlokalisation, n (%):																																																																																	
Mundhöhle	13 (35%)	13 (27%)																																																																															
	RT (n)	RCX (n)																																																																															
randomisierte Pat.	50	52																																																																															
	RT (CCB)	RCX																																																																															
Lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC)																																																																																	
5-Jahre	55,0% [28,1; 75,5]	69,6% [53,1; 81,2]																																																																															
p=0,184																																																																																	
Gesamtüberleben (OS)																																																																																	
5-Jahre	63,5% [42,0; 78,8]	76,1% [57,8; 87,3]																																																																															
P=0,05																																																																																	
Frühe Toxizität																																																																																	
Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 NCI Common Toxicity Criteria:																																																																																	
Mukositis	67,6%	41,7%																																																																															
Hauttoxizität	16,2%	25%																																																																															
Leukozyten	0%	18,8%																																																																															
Hämoglobin	0%	2,1%																																																																															
Thrombozyten	0%	6,3%																																																																															
Nierentoxizität	0%	0%																																																																															

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß			unter-suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
	Oropharynx	6 (16%)	8 (17%)	Nichtteilnehmer nach Randomisierung	13	4		Spättoxizität (RTOG/EORTC) > 6 Monate	<p>(-) hohes Risiko Viele Ausschlüsse nach Randomisierung</p> <p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung, Verblindung der Endpunkterhebung unzureichend beschrieben - Ausschluss von n=17 Teilnehmern nach Randomisierung - „as treated analyse“ - Teilnehmerrekrutierung vorzeitig abgebrochen, da 	
	Larynx	16 (44%)	25 (52%)	ausgewertet:	37	48	Mukositis ≥ Grad 3	8,0% 2,2%		
	Hypopharynx	2 (5%)	2 (4%)	LRC; OS, Frühtoxizität			Hauttoxizität ≥ Grad 3	8,0% 6,5%		
	Krankheitsstadium AJCC, n (%)			Ausgewertet: Spättoxizität	25	46	Speicheldrüsen	4,0% 4,3%		
	III	13 (35%)	22 (46%)				Schlussfolgerung der Autoren: „[...] Our results indicated that concurrent chemoradiotherapy produced a trend toward better outcome compared with (radiotherapy) accelerated hyperfractionation with concomitant boost. However the higher hematologic toxicities and poor radiotherapy compliance rate are important limiting factors.“			
	IV	24 (65%)	26 (54%)							

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																		
					„zu langsam“ (slow accrual)																																																																			
					Stärken																																																																			
					- Fallzahlplanung																																																																			
					- Teilnehmer-Flow-chart																																																																			
					- Fokus auf Spättoxizität																																																																			
<p>Corvo, R., et al. (2001). Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase III randomized trial. <i>Cancer</i> 92(11): 2856-2867.</p> <p>(Corvo et al., 2001)</p>	<p>Region/ Setting: Italien, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 1992-1998 Follow-Up (Median): 5 Jahre [30-102 Monate]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome: (Stadien nach UICC) - Stadium II (Zungenbasis und Hypopharynx Primärtumoren) - Stadium III und IV (Primärtumore der Mundhöhle, Pharynx (ohne undifferenzierte Nasopharynx-tumore), Larynx - ohne Fernmetastasen) - Performance Status nach ECOG ≤2 - Alter ≤ 75 Jahre - adäquate Leber-, Nieren-, Knochenmark-, Lungen- und Herzfunktion - Lebenserwartung ≥6 Monate - adäquate Laborparameter - Einwilligungserklärung - Geographische Zugänglichkeit <p>Ausschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: alleinige Radiotherapie (RT): 70Gy (in 40 Fraktionen) 2Gy/Fraktion, 30 Fraktionen 5 Tage/Woche + 1 Fraktion à 1,5 Gy zusätzlich innerhalb der letzten 2 Wochen</p> <p>Intervention: alternierende Radiochemotherapie (ALT-RCX)</p> <p>Chemotherapie: 4 Zyklen (Woche 1, 4, 7, 10) Cisplatin 20mg/m2 Tag 1+ 5-FU 200mg/m2</p> <p>+</p>	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Fernmetastasen</p> <p>Früh-/Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>ALT-RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>27%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P=0,45</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>27%</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P=0,4</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>11</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>29%</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P=0,2</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>18</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fernmetastasen</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>12%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P=0,51</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>18</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schwere Nebenwirkungen ≥Grad3:</td> </tr> <tr> <td>Mukositis (RTOG-Scoring)</td> <td>63%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P=0,12</td> </tr> <tr> <td>Dermatitits (RTOG-Scoring)</td> <td>19%</td> <td>4,6%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p=0,03</td> </tr> </tbody> </table>		RT	ALT-RCX	Lokoregionale Kontrolle (LRC)			3-Jahre	27%	32%	P=0,45			Progressionsfreies Überleben (PFS)			3-Jahre	27%	35%	P=0,4			Median (Monate)	11	15	Gesamtüberleben (OS)			3-Jahre	29%	37%	P=0,2			Median (Monate)	18	24	Fernmetastasen			Gesamt	12%	10%	P=0,51			Median (Monate)	18	24	Frühtoxizität			Schwere Nebenwirkungen ≥Grad3:			Mukositis (RTOG-Scoring)	63%	33%	P=0,12			Dermatitits (RTOG-Scoring)	19%	4,6%	p=0,03			<p>Generierung der Randomisierungssequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung:</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT	ALT-RCX																																																																						
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																																																								
3-Jahre	27%	32%																																																																						
P=0,45																																																																								
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																																								
3-Jahre	27%	35%																																																																						
P=0,4																																																																								
Median (Monate)	11	15																																																																						
Gesamtüberleben (OS)																																																																								
3-Jahre	29%	37%																																																																						
P=0,2																																																																								
Median (Monate)	18	24																																																																						
Fernmetastasen																																																																								
Gesamt	12%	10%																																																																						
P=0,51																																																																								
Median (Monate)	18	24																																																																						
Frühtoxizität																																																																								
Schwere Nebenwirkungen ≥Grad3:																																																																								
Mukositis (RTOG-Scoring)	63%	33%																																																																						
P=0,12																																																																								
Dermatitits (RTOG-Scoring)	19%	4,6%																																																																						
p=0,03																																																																								

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																																			
	<p>- andere Neoplasien (außer Basalzellkarzinome der Haut)</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=136</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kombinierte Therapie (n=70)</th> <th>Radiotherapie (n=66)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>87%</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>13%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤60</td> <td>54%</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>>60</td> <td>46%</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>6%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>20%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>40%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>14%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>20%</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium UICC, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>1%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>19%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>80%</td> <td>85%</td> </tr> </tbody> </table>		Kombinierte Therapie (n=70)	Radiotherapie (n=66)	Geschlecht, %			Männer	87%	91%	Frauen	13%	9%	Alter, Jahre			≤60	54%	54%	>60	46%	46%	Primärtumorlokalisation:			Nasopharynx	6%	12%	Mundhöhle	20%	18%	Oropharynx	40%	36%	Larynx	14%	11%	Hypopharynx	20%	23%	Krankheitsstadium UICC, %			II	1%	4%	III	19%	11%	IV	80%	85%	<p>Radiotherapie: 60Gy (2Gy/Fraktion in 3 Zyklen Wochen 2-3, 5-6, 8-9)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>66</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: OS, PFS, LRC</td> <td>66</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: frühe Toxizität</td> <td>64</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet: Spättoxizität</td> <td>12</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisiert	66	70	ausgewertet: OS, PFS, LRC	66	70	Ausgewertet: frühe Toxizität	64	63	ausgewertet: Spättoxizität	12	20		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen</td> <td>0%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>0%</td> <td>7,6%</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie</td> <td>0%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie</td> <td>0%</td> <td>9,5%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität (10 Monate): Lokalisationen</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RT (n=12)</td> <td>ALT-RCX(n=20)</td> </tr> <tr> <td>Mukosa-Atrophie</td> <td>42%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Mundtrockenheit</td> <td>17%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Subkutane Fibrose</td> <td>67%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Larynxstriktur</td> <td>25%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>8%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>-</p> <p>- Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>- "This trial failed to disclose statistically significant differences in the outcome of patients treated with either alternating chemoradiotherapy or partly accelerated radiotherapy. Therefore, definitive conclusions could not be made. However, acute skin effects and late mucosal and</p>	Übelkeit/Erbrechen	0%	3%	Anämie	0%	7,6%	Leukopenie	0%	33%	Thrombozytopenie	0%	9,5%	Spättoxizität (10 Monate): Lokalisationen				RT (n=12)	ALT-RCX(n=20)	Mukosa-Atrophie	42%	5%	Mundtrockenheit	17%	25%	Subkutane Fibrose	67%	20%	Larynxstriktur	25%	20%	Dysphagie	8%	5%	<p>Progressionsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle, Fernmetastasen, Toxizität</p> <p>(?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: Progressionsfreies Überleben, lokoregionäre Kontrolle, Fernmetastasen, Gesamtüberleben</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Studienprotokoll publiziert</p>	
	Kombinierte Therapie (n=70)	Radiotherapie (n=66)																																																																																																							
Geschlecht, %																																																																																																									
Männer	87%	91%																																																																																																							
Frauen	13%	9%																																																																																																							
Alter, Jahre																																																																																																									
≤60	54%	54%																																																																																																							
>60	46%	46%																																																																																																							
Primärtumorlokalisation:																																																																																																									
Nasopharynx	6%	12%																																																																																																							
Mundhöhle	20%	18%																																																																																																							
Oropharynx	40%	36%																																																																																																							
Larynx	14%	11%																																																																																																							
Hypopharynx	20%	23%																																																																																																							
Krankheitsstadium UICC, %																																																																																																									
II	1%	4%																																																																																																							
III	19%	11%																																																																																																							
IV	80%	85%																																																																																																							
	RT	RCX																																																																																																							
randomisiert	66	70																																																																																																							
ausgewertet: OS, PFS, LRC	66	70																																																																																																							
Ausgewertet: frühe Toxizität	64	63																																																																																																							
ausgewertet: Spättoxizität	12	20																																																																																																							
Übelkeit/Erbrechen	0%	3%																																																																																																							
Anämie	0%	7,6%																																																																																																							
Leukopenie	0%	33%																																																																																																							
Thrombozytopenie	0%	9,5%																																																																																																							
Spättoxizität (10 Monate): Lokalisationen																																																																																																									
	RT (n=12)	ALT-RCX(n=20)																																																																																																							
Mukosa-Atrophie	42%	5%																																																																																																							
Mundtrockenheit	17%	25%																																																																																																							
Subkutane Fibrose	67%	20%																																																																																																							
Larynxstriktur	25%	20%																																																																																																							
Dysphagie	8%	5%																																																																																																							

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tumorstadium, n (%)</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T1</td> <td>2%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>17%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>47%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>34%</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table>	Tumorstadium, n (%)			T1	2%	21%	T2	17%	31%	T3	47%	31%	T4	34%	17%			<p>skin toxicities above the clavicles appeared to be significantly lower with chemoradiotherapy”</p>	<p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - frühzeitige Beendigung der Rekrutierung, da jährlicher Einschluss von Teilnehmern zu langsam - Dosierungsschema d. Chemotherapie <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallzahlplanung - Beschreibung der Treatment Compliance <p>Funding: Consiglio Nazionale delle Ricerche-Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica</p>		
Tumorstadium, n (%)																						
T1	2%	21%																				
T2	17%	31%																				
T3	47%	31%																				
T4	34%	17%																				
<p>Forastiere, A. A., et al. (2013). Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve</p>	<p>Region/ Setting: USA, Südafrika, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 08/1992-05/2000 Follow-Up (Median): 10,8 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch-gesicherte unbehandelte Plattenepithelkarzinome des glottischen oder supraglottischen <u>Larynx</u> 	<p>Kontrolle: alleinige Radiotherapie (RT): 70Gy (2Gy pro Fraktion/ 35Fraktionen) über 7 Wochen</p>	<p>Laryngektomie-freies Überleben (LFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>ICT→R T</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Laryngektomiefreies Überleben (LFS)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>34,0%</td> <td>44,1%</td> <td>47,0%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>17,2%</td> <td>28,9%</td> <td>23,5%</td> </tr> </tbody> </table>		RT	ICT→R T	RCX	Laryngektomiefreies Überleben (LFS)				5-Jahre	34,0%	44,1%	47,0%	10-Jahre	17,2%	28,9%	23,5%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe Verdeckte Gruppenzuteilung</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT	ICT→R T	RCX																			
Laryngektomiefreies Überleben (LFS)																						
5-Jahre	34,0%	44,1%	47,0%																			
10-Jahre	17,2%	28,9%	23,5%																			

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	unter-suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																																
<p>the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. <i>J Clin Oncol</i> 31(7): 845-852.</p> <p>(Forastiere et al., 2013)</p> <p>RTOG 91-11 Langzeitergebniss</p> <p>ID: NCT00002496</p> <p>Folgestudie von (Forastiere et al., 2003)</p>	<p>- Stadium III-IV (AJCC) → eine chirurgische Behandlung würde eine Laryngektomie erfordern</p> <p>- Erkrankung wird als heilbar durch Chirurgie mit Radiotherapie angesehen</p> <p>- Karnofsky Score ≥60</p> <p>- ≥ 18 Jahre</p> <p>- adäquate Laborparameter</p> <p>- Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>- T1 Tumore</p> <p>- Großvolumige T4 Tumore (Invasion des Zungengrundes >1cm oder Eindringen des Tumors in den Knorpel)</p> <p>- zeitgleiche andere Krebsgeschehen (Ausschluss durch Laryngoskopie, CT, Thorax CT oder Ösophagographie oder Panendoskopie)</p> <p>Anzahl Studienteilnehmer: N=520 (Teilnehmercharakteristika hier dargestellt von n=518)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT+ In- duktio nsCHT (n=173)</th> <th>RT+ konko- mitante RCX (n=172)</th> <th>AI- leinige RT (n=173)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>76%</td> <td>80%</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>24%</td> <td>20%</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table>		RT+ In- duktio nsCHT (n=173)	RT+ konko- mitante RCX (n=172)	AI- leinige RT (n=173)	Geschlecht, %				Männer	76%	80%	77%	Frauen	24%	20%	23%	Alter				Median (Jahre)	59	60	59	<p>Intervention:</p> <p>Induktionstherapie → RT (ICT→RT)</p> <p>Chemotherapie: Cisplatin 100mg/m2 Tag 1 + 5-FU 1000mg/m2 KOF x Tag 1-5 kontinuierlich alle 3 Wochen, 2 Zyklen) → RT 70Gy (2Gy/Fraktion, 35 Fraktionen über 7 Wochen)</p> <p>Konkomitante Radiochemotherapie (RCX)</p> <p>Cisplatin 100mg/m2, Tag1, 22, 43 der Radiotherapie + RT: 70Gy (2Gy/Fraktion, 35 Fraktionen über 7 Wochen)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>ICT→RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>185</td> <td>180</td> <td>182</td> </tr> <tr> <td>Nichtteilnehmer nach Randomisierung</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet:</td> <td>172</td> <td>174</td> <td>174</td> </tr> </tbody> </table>		RT	ICT→RT	RCX	randomisierte Pat.	185	180	182	Nichtteilnehmer nach Randomisierung	13	6	8	ausgewertet:	172	174	174	<p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Laryngektomierate</p> <p>Therapieversagen</p> <p>Früh- und Spättoxizität</p> <p>Lebensqualität (QoL)/Funktionalität</p>	<table border="1"> <tr> <td>ICT→RT vs. RT</td> <td>HR=0,75 [0,59;0,95]</td> <td>p=0,02</td> </tr> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td>HR=0,78 [0,61;0,98]</td> <td>p=0,03</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>53,8%</td> <td>58,1% 55,1%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>31,5%</td> <td>38,8% 27,5%</td> </tr> <tr> <td>RT vs. ICT→RT</td> <td>HR=1,15 [0,89;1,47]</td> <td>p=0,29</td> </tr> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td>HR=1,08 [0,85;1,39]</td> <td>p=0,53</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Disease free survival (DFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>28,0%</td> <td>37,7% 38,0%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>14,8%</td> <td>20,4% 21,6%</td> </tr> <tr> <td>RT vs. ICT→RT</td> <td>HR=1,26 [1,00;1,58]</td> <td>p=0,06</td> </tr> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td>HR=0,78 [0,62;0,98]</td> <td>p=0,04</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>ICT→RT</td> <td>RCX</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Larynxerhalt</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>65,8%</td> <td>70,8%</td> <td>83,6%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>63,8%</td> <td>67,5%</td> <td>81,7%</td> </tr> <tr> <td>RT vs. ICT→RT</td> <td>HR=1,26 [0,88;1,82]</td> <td>p=0,35</td> <td></td> </tr> </table>	ICT→RT vs. RT	HR=0,75 [0,59;0,95]	p=0,02	RCX vs. RT	HR=0,78 [0,61;0,98]	p=0,03	Gesamtüberleben (OS)			5-Jahre	53,8%	58,1% 55,1%	10-Jahre	31,5%	38,8% 27,5%	RT vs. ICT→RT	HR=1,15 [0,89;1,47]	p=0,29	RCX vs. RT	HR=1,08 [0,85;1,39]	p=0,53	Disease free survival (DFS)			5-Jahre	28,0%	37,7% 38,0%	10-Jahre	14,8%	20,4% 21,6%	RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [1,00;1,58]	p=0,06	RCX vs. RT	HR=0,78 [0,62;0,98]	p=0,04		RT	ICT→RT	RCX	Larynxerhalt				5-Jahre	65,8%	70,8%	83,6%	10-Jahre	63,8%	67,5%	81,7%	RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [0,88;1,82]	p=0,35		<p>(?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p> <p>Krankheitsfreies Überleben, Toxizität, Funktionalität:</p> <p>(?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben, Laryngektomiefreies Überleben, Laryngektomierate:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: Lokoregionale Kontrolle, Überleben, Toxizität:</p> <p>(+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp / Level of Evidence</p>
	RT+ In- duktio nsCHT (n=173)	RT+ konko- mitante RCX (n=172)	AI- leinige RT (n=173)																																																																																																			
Geschlecht, %																																																																																																						
Männer	76%	80%	77%																																																																																																			
Frauen	24%	20%	23%																																																																																																			
Alter																																																																																																						
Median (Jahre)	59	60	59																																																																																																			
	RT	ICT→RT	RCX																																																																																																			
randomisierte Pat.	185	180	182																																																																																																			
Nichtteilnehmer nach Randomisierung	13	6	8																																																																																																			
ausgewertet:	172	174	174																																																																																																			
ICT→RT vs. RT	HR=0,75 [0,59;0,95]	p=0,02																																																																																																				
RCX vs. RT	HR=0,78 [0,61;0,98]	p=0,03																																																																																																				
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																						
5-Jahre	53,8%	58,1% 55,1%																																																																																																				
10-Jahre	31,5%	38,8% 27,5%																																																																																																				
RT vs. ICT→RT	HR=1,15 [0,89;1,47]	p=0,29																																																																																																				
RCX vs. RT	HR=1,08 [0,85;1,39]	p=0,53																																																																																																				
Disease free survival (DFS)																																																																																																						
5-Jahre	28,0%	37,7% 38,0%																																																																																																				
10-Jahre	14,8%	20,4% 21,6%																																																																																																				
RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [1,00;1,58]	p=0,06																																																																																																				
RCX vs. RT	HR=0,78 [0,62;0,98]	p=0,04																																																																																																				
	RT	ICT→RT	RCX																																																																																																			
Larynxerhalt																																																																																																						
5-Jahre	65,8%	70,8%	83,6%																																																																																																			
10-Jahre	63,8%	67,5%	81,7%																																																																																																			
RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [0,88;1,82]	p=0,35																																																																																																				

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																								
	<table border="1"> <tr> <td>Primärtumorlokalisation:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynx, supraglottisch</td> <td>68%</td> <td>66%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>Larynx, glottisch</td> <td>32%</td> <td>34%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, AJCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>64%</td> <td>67%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>36%</td> <td>33%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>T-Stadium</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>11%</td> <td>12%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>T3, mit „fixed chords“</td> <td>47%</td> <td>48%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>T3 ohne „fixed chords“</td> <td>31%</td> <td>30%</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>10%</td> <td>10%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>50%</td> <td>50%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>22%</td> <td>23%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>N2 (A-C)</td> <td>26%</td> <td>25%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>2%</td> <td>2%</td> <td>1%</td> </tr> </table>	Primärtumorlokalisation:				Larynx, supraglottisch	68%	66%	64%	Larynx, glottisch	32%	34%	28%	Krankheitsstadium, AJCC				III	64%	67%	64%	IV	36%	33%	36%	T-Stadium				T2	11%	12%	12%	T3, mit „fixed chords“	47%	48%	44%	T3 ohne „fixed chords“	31%	30%	35%	T4	10%	10%	9%	Lymphknotenstadium				N0	50%	50%	50%	N1	22%	23%	18%	N2 (A-C)	26%	25%	31%	N3	2%	2%	1%			<table border="1"> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td colspan="3">HR=0,46 [0,30;0,71] p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Spättoxizität (RTOG Scoring)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre kumulative Rate ≥ Grad 3</td> <td>38,0%</td> <td>30,6%</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>Komplikationen d. Therapieprotokolls mit Todesfolge</td> <td>4,0%</td> <td>7,5%</td> <td>6,9%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lebensqualität/ Funktionalität</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradig – schwer eingeschränkte Sprach- oder Stimmqualität</td> <td>5–8,5%</td> <td>3–9%</td> <td>4–8,5%</td> </tr> </table>	RCX vs. RT	HR=0,46 [0,30;0,71] p<0,001			Spättoxizität (RTOG Scoring)				10-Jahre kumulative Rate ≥ Grad 3	38,0%	30,6%	33,3%	Komplikationen d. Therapieprotokolls mit Todesfolge	4,0%	7,5%	6,9%	Lebensqualität/ Funktionalität				Mittelgradig – schwer eingeschränkte Sprach- oder Stimmqualität	5–8,5%	3–9%	4–8,5%	<p>Selektives Reporting:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (+) geringes Risiko <p>Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung, Verblindung der Endpunkterhebung: unzureichend beschrieben <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallzahlplanung - Teilnehmer-Flowchart nach Consort - Deklaration möglicher Interessenkonflikte <p>Funding: National Cancer Institute</p>	
Primärtumorlokalisation:																																																																																														
Larynx, supraglottisch	68%	66%	64%																																																																																											
Larynx, glottisch	32%	34%	28%																																																																																											
Krankheitsstadium, AJCC																																																																																														
III	64%	67%	64%																																																																																											
IV	36%	33%	36%																																																																																											
T-Stadium																																																																																														
T2	11%	12%	12%																																																																																											
T3, mit „fixed chords“	47%	48%	44%																																																																																											
T3 ohne „fixed chords“	31%	30%	35%																																																																																											
T4	10%	10%	9%																																																																																											
Lymphknotenstadium																																																																																														
N0	50%	50%	50%																																																																																											
N1	22%	23%	18%																																																																																											
N2 (A-C)	26%	25%	31%																																																																																											
N3	2%	2%	1%																																																																																											
RCX vs. RT	HR=0,46 [0,30;0,71] p<0,001																																																																																													
Spättoxizität (RTOG Scoring)																																																																																														
10-Jahre kumulative Rate ≥ Grad 3	38,0%	30,6%	33,3%																																																																																											
Komplikationen d. Therapieprotokolls mit Todesfolge	4,0%	7,5%	6,9%																																																																																											
Lebensqualität/ Funktionalität																																																																																														
Mittelgradig – schwer eingeschränkte Sprach- oder Stimmqualität	5–8,5%	3–9%	4–8,5%																																																																																											

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

Studienjahr 2-5			
Schluckfunktion: „kann nur weiche Kost schlucken“	10-17%	13-14%	17-24%
Schluckfunktion: „kann nur flüssige Kost schlucken“	<4%	<4%	<4%
Keine Schluckfunktion	<3%	<3%	<3%

Schlussfolgerung der Autoren:
 “These 10-year results show that induction PF followed by

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																					
<p>Ghadjar, P., et al. (2012). 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). <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 82(2): 524-531.</p> <p>(Ghadjar et al., 2012)</p> <p>Langzeitstudie von Huguenin et al. 2004 (Huguenin et al., 2004)</p>	<p>Region/ Setting: Schweiz+ Italien, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 07/1994-07/2000 Follow-Up, Median [Minimum-Maximum]: 9,5 Jahre [0,1-15,4 Jahre]</p> <p>Ein-Ausschlusskriterien: s. Studie Huguenin et al. 2004</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=224 s. Studie Huguenin et al. 2004</p>	<p>Kontrolle / Intervention: s. Studie Huguenin et al. 2004</p> <p>Teilnehmerfluß: N=224</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>112</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>19</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet (ITT)</td> <td>112</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Spättoxizität</td> <td>106</td> <td>98</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	Randomisiert	112	112	Lost to follow-up	19	14	Ausgewertet (ITT)	112	112	Ausgewertet: Spättoxizität	106	98	<p>Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure- TTF)</p> <p>Zeit bis zur lokalen oder regionalen Therapieversagen</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Fernmetastasierung</p> <p>Spättoxizität</p>	<p>RT and concomitant cisplatin/RT show similar efficacy for the composite end point of LFS. Locoregional control and larynx preservation were significantly improved with concomitant cisplatin/RT compared with the induction arm or RT alone"</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>AF-RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen (jedwelder Art)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, Rate (frei von Therapieversagen)</td> <td>16%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,19</td> </tr> <tr> <td>Zeit (median) bis Therapieversagen (TTF): RT vs. AF-RCX</td> <td colspan="2">HR=1,2 [0,9;1,7]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,17</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionales Therapieversagen</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, Rate (frei von lokoregionalem Therapieversagen)</td> <td>32%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,049</td> </tr> <tr> <td>RT vs. AF-RCX</td> <td colspan="2">HR=1,5 [1,1;2,1]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,02</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, %</td> <td>22%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,19</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fernmetastasen</td> </tr> <tr> <td>Metastasenfreies Überleben, 10-Jahr</td> <td>41%</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,02</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität: schwere Toxizitäten ≥Grad3:</td> </tr> </tbody> </table>		RT	AF-RCX	Therapieversagen (jedwelder Art)			10-Jahre, Rate (frei von Therapieversagen)	16%	17%		p=0,19		Zeit (median) bis Therapieversagen (TTF): RT vs. AF-RCX	HR=1,2 [0,9;1,7]			p=0,17		Lokoregionales Therapieversagen			10-Jahre, Rate (frei von lokoregionalem Therapieversagen)	32%	40%		p=0,049		RT vs. AF-RCX	HR=1,5 [1,1;2,1]			p=0,02		Gesamtüberleben (OS)			10-Jahre, %	22%	28%		p=0,19		Fernmetastasen			Metastasenfreies Überleben, 10-Jahr	41%	56%		p=0,02		Spättoxizität: schwere Toxizitäten ≥Grad3:			<p>s. Studie Huguenin et al. 2004</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT	RCX																																																																									
Randomisiert	112	112																																																																									
Lost to follow-up	19	14																																																																									
Ausgewertet (ITT)	112	112																																																																									
Ausgewertet: Spättoxizität	106	98																																																																									
	RT	AF-RCX																																																																									
Therapieversagen (jedwelder Art)																																																																											
10-Jahre, Rate (frei von Therapieversagen)	16%	17%																																																																									
	p=0,19																																																																										
Zeit (median) bis Therapieversagen (TTF): RT vs. AF-RCX	HR=1,2 [0,9;1,7]																																																																										
	p=0,17																																																																										
Lokoregionales Therapieversagen																																																																											
10-Jahre, Rate (frei von lokoregionalem Therapieversagen)	32%	40%																																																																									
	p=0,049																																																																										
RT vs. AF-RCX	HR=1,5 [1,1;2,1]																																																																										
	p=0,02																																																																										
Gesamtüberleben (OS)																																																																											
10-Jahre, %	22%	28%																																																																									
	p=0,19																																																																										
Fernmetastasen																																																																											
Metastasenfreies Überleben, 10-Jahr	41%	56%																																																																									
	p=0,02																																																																										
Spättoxizität: schwere Toxizitäten ≥Grad3:																																																																											

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																					
SAKK 10/94 Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) ID: NCT 00002654				<table border="1"> <tr> <td>Lokalisationen</td> <td>RT</td> <td>AF-RCX</td> </tr> <tr> <td>Mukosa-Atrophie</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Mundtrockenheit</td> <td>20%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>Subkutane Fibrose</td> <td>8%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Laryngitis</td> <td>3%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>27%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Knochenläsion</td> <td>4%</td> <td>4%</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren: "After long-term follow-up, combined-treatment with cisplatin and hyperfractionated radiotherapy maintained improved rates of locoregional control, distant metastasis-free survival, and cancer-specific survival compared to that of hyperfractionated radiotherapy alone, with no difference in major late toxicity."</p>	Lokalisationen	RT	AF-RCX	Mukosa-Atrophie	6%	3%	Mundtrockenheit	20%	13%	Subkutane Fibrose	8%	7%	Laryngitis	3%	4%	Dysphagie	27%	26%	Knochenläsion	4%	4%		
Lokalisationen	RT	AF-RCX																									
Mukosa-Atrophie	6%	3%																									
Mundtrockenheit	20%	13%																									
Subkutane Fibrose	8%	7%																									
Laryngitis	3%	4%																									
Dysphagie	27%	26%																									
Knochenläsion	4%	4%																									
<p>Huguenin, P., et al. (2004). Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 22(23): 4665-4673.</p> <p>(Huguenin et al., 2004)</p> <p>SAKK 10/94</p>	<p>Region/ Setting: Schweiz+ Italien, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 07/1994-07/2000 Follow-Up (Median): 3,3 Jahre [5,5 - 94,1 Monate]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasive Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oro- oder Hypopharynx, Larynx - fortgeschrittene Stadien - Performance Status nach ECOG ≤2 - Alter 20- 75 Jahre - adäquate Leber-, Nieren, Knochenmark-, Lungen und Herzfunktion - Lebenserwartung ≥6 Monate - adäquate Laborparameter und klinische (neurologische und kardiopulmonale) Parameter, die mit einer Cisplatin-Gabe vereinbar sind - Einwilligungserklärung 	<p>Kontrolle: alleinige Radiotherapie, hyperfraktioniert (AF-RT): mediane Dosis 74Gy [72-76,8] in 7 Wochen à 1,2Gy/Fraktionen, 2x pro Tag (Intervall min. 6h)</p> <p>Intervention: hyperfraktionierte Radiochemotherapie (AF-RCX):</p> <p>Chemotherapie: 2 Zyklen Cisplatin</p>	<p>Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure- TTF)</p> <p>Zeit bis zur lokalen oder regionalen Therapieversagen</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Fernmetastasierung</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>AF-RCX</td> </tr> <tr> <td>Therapieversagen (jedwelder Art)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anzahl, n</td> <td>80</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF), Monate</td> <td>15,5 p > 0,05</td> <td>18,7</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionales Therapieversagen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anzahl, n</td> <td>61</td> <td>51</td> </tr> </table>		RT	AF-RCX	Therapieversagen (jedwelder Art)			Anzahl, n	80	74	Zeit bis zum Therapieversagen (TTF), Monate	15,5 p > 0,05	18,7	Lokoregionales Therapieversagen			Anzahl, n	61	51	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>			
	RT	AF-RCX																									
Therapieversagen (jedwelder Art)																											
Anzahl, n	80	74																									
Zeit bis zum Therapieversagen (TTF), Monate	15,5 p > 0,05	18,7																									
Lokoregionales Therapieversagen																											
Anzahl, n	61	51																									

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																	
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) ID: NCT 00002654	Ausschlusskriterien: - Nasopharynx-tumore oder Tumore des paranasalen Sinus - Fernmetastasen - Pat. mit vorherigen malignen Tumoren mit Ausnahme von Basalzelltumoren, Plattenepithelkarzinomen der Lippe oder in-situ Zervixkarzinomen	20mg/m ² Tag 1–5 (Woche 1, 5 oder 6) + Radiotherapie: Schema identisch mit Kontrollgruppe	Früh-/Spättoxizität	<table border="1"> <tr> <td>Zeit bis zum loko-regionalen Therapieversagen, Monate</td> <td>16,2</td> <td>60,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=</td> <td>0,039</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl, n</td> <td>66</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>28,6</td> <td>46,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,14</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>32%</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fernmetastasen</td> </tr> <tr> <td>Anzahl, n</td> <td>55</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Metastatenfreies Überleben, 5-Jahre</td> <td>40%</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,11</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3:</td> </tr> <tr> <td></td> <td>62%</td> <td>60%</td> </tr> </table>	Zeit bis zum loko-regionalen Therapieversagen, Monate	16,2	60,1		P=	0,039	Gesamtüberleben (OS)			Anzahl, n	66	54	Median (Monate)	28,6	46,6		p=0,14	7	5-Jahre, %	32%	46%	Fernmetastasen			Anzahl, n	55	33	Metastatenfreies Überleben, 5-Jahre	40%	61%		p=0,11		Frühtoxizität			Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3:				62%	60%	(-) hohes Risiko Verblindung der Endpunkterhebung Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zur lokalen oder regionalen Therapieversagen, Fernmetastasen, Spättoxizität (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten: Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zur lokalen oder regionalen Therapieversagen, Fernmetastasen, Gesamtüberleben, Spättoxizität (+) geringes Risiko								
Zeit bis zum loko-regionalen Therapieversagen, Monate	16,2	60,1																																																					
	P=	0,039																																																					
Gesamtüberleben (OS)																																																							
Anzahl, n	66	54																																																					
Median (Monate)	28,6	46,6																																																					
	p=0,14	7																																																					
5-Jahre, %	32%	46%																																																					
Fernmetastasen																																																							
Anzahl, n	55	33																																																					
Metastatenfreies Überleben, 5-Jahre	40%	61%																																																					
	p=0,11																																																						
Frühtoxizität																																																							
Schwere Nebenwirkungen ≥ Grad 3:																																																							
	62%	60%																																																					
	Teilnehmercharakteristika: N=224 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alleinige RT (n=112)</th> <th>RCX (n=112)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>89</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>23</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Minimum-Maximum]</td> <td>53,5 [33–73]</td> <td>57 [38–74]</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>9%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>53%</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>24%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>14%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium AJCC, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>4%</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table>		Alleinige RT (n=112)	RCX (n=112)	Geschlecht, n			Männer	89	101	Frauen	23	11	Alter, Jahre			Median [Minimum-Maximum]	53,5 [33–73]	57 [38–74]	Primärtumorlokalisierung, %			Mundhöhle	9%	6%	Oropharynx	53%	53%	Larynx	24%	25%	Hypopharynx	14%	16%	Krankheitsstadium AJCC, %			II	4%	1%	Teilnehmerfluß: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>AF-RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>112</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>111</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Spättoxizität</td> <td>106</td> <td>98</td> </tr> </tbody> </table>		RT	AF-RCX	randomisiert	112	112	ausgewertet	111	112	Ausgewertet: Spättoxizität	106	98		
	Alleinige RT (n=112)	RCX (n=112)																																																					
Geschlecht, n																																																							
Männer	89	101																																																					
Frauen	23	11																																																					
Alter, Jahre																																																							
Median [Minimum-Maximum]	53,5 [33–73]	57 [38–74]																																																					
Primärtumorlokalisierung, %																																																							
Mundhöhle	9%	6%																																																					
Oropharynx	53%	53%																																																					
Larynx	24%	25%																																																					
Hypopharynx	14%	16%																																																					
Krankheitsstadium AJCC, %																																																							
II	4%	1%																																																					
	RT	AF-RCX																																																					
randomisiert	112	112																																																					
ausgewertet	111	112																																																					
Ausgewertet: Spättoxizität	106	98																																																					

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																		
	<table border="1"> <tr> <td>III</td> <td>30%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>66%</td> <td>71%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium TNM, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>2%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>16%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>43%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>39%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>27%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>18%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>N2 (A-C)</td> <td>47%</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>8%</td> <td>7%</td> </tr> </table>	III	30%	28%	IV	66%	71%	Tumorstadium TNM, %			T1	2%	2%	T2	16%	17%	T3	43%	47%	T4	39%	34%	Lymphknotenstadium			N0	27%	26%	N1	18%	14%	N2 (A-C)	47%	53%	N3	8%	7%			<table border="1"> <tr> <td>Mukositis (WHO-Scoring)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dysphagie (WHO-Scoring)</td> <td>46%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität: schwere Toxizitäten ≥ Grad3:</td> </tr> <tr> <td>Lokalisationen</td> <td>RT</td> <td>AF-RCX</td> </tr> <tr> <td>Mukosa-Atrophie</td> <td>6%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Mund-trockenheit</td> <td>17%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Subkutane Fibrose</td> <td>6%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Laryngitis</td> <td>3%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>24%</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>Knochenläsion</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> </table> <p>- Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p><i>"The therapeutic index of hyperfractionated radiotherapy is improved by concomitant cisplatin."</i></p>	Mukositis (WHO-Scoring)			Dysphagie (WHO-Scoring)	46%	55%	Spättoxizität: schwere Toxizitäten ≥ Grad3:			Lokalisationen	RT	AF-RCX	Mukosa-Atrophie	6%	2%	Mund-trockenheit	17%	12%	Subkutane Fibrose	6%	6%	Laryngitis	3%	3%	Dysphagie	24%	22%	Knochenläsion	4%	3%	<p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Zahl an „failure-events“ wurde nicht erreicht - Zwischenauswertung → Endanalyse - begrenzte Aussagekraft d. Hauptendpunktes TTF <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallzahlplanung - Geplante Zwischenauswertungen 	
III	30%	28%																																																																						
IV	66%	71%																																																																						
Tumorstadium TNM, %																																																																								
T1	2%	2%																																																																						
T2	16%	17%																																																																						
T3	43%	47%																																																																						
T4	39%	34%																																																																						
Lymphknotenstadium																																																																								
N0	27%	26%																																																																						
N1	18%	14%																																																																						
N2 (A-C)	47%	53%																																																																						
N3	8%	7%																																																																						
Mukositis (WHO-Scoring)																																																																								
Dysphagie (WHO-Scoring)	46%	55%																																																																						
Spättoxizität: schwere Toxizitäten ≥ Grad3:																																																																								
Lokalisationen	RT	AF-RCX																																																																						
Mukosa-Atrophie	6%	2%																																																																						
Mund-trockenheit	17%	12%																																																																						
Subkutane Fibrose	6%	6%																																																																						
Laryngitis	3%	3%																																																																						
Dysphagie	24%	22%																																																																						
Knochenläsion	4%	3%																																																																						

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																				
					(Anpassung der Fallzahlen) - Flow-Chart Teilnehmerfluß - Beschreibung der Treatment Compliance - Maßnahmen zur Qualitätssicherung - Auswertung nach intention-to-treat (ITT) Prinzip - Deklaration möglicher Interessenkonflikte Funding: k.A.																					
Platanotis, G. A., et al. (2004). Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal)	Region/ Setting: Griechenland / k.A. Rekrutierungszeitraum: 01/1995-07/1999 Follow-Up (Median): 5 Jahre Einschlusskriterien: - histologisch-gesicherte unbehandelte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches: Mundhöhle, Oro- oder Hypopharynx, Larynx - Stadien III, IV (M0) - messbare und klassifizierbare Krankheit	Kontrolle: Gruppe 1: alleinige Radiotherapie, (RT): 70Gy à 1,8-2Gy/Fraktion, 5Tage/Woche	Therapieansprechen: -Komplettes Ansprechen (CR=complete response): komplettes Verschwinden der klinischen Krankheit	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX-Cis</th> <th>RCX-Cb</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Therapieansprechen, %</td> </tr> <tr> <td>Komplett (CR)</td> <td>32%</td> <td>47%</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,477</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX-Cis	RCX-Cb	Therapieansprechen, %				Komplett (CR)	32%	47%	39%		p=0,477			Gesamtüberleben (OS)				Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe Verdeckte Gruppenzuteilung	Studientyp: RCT Level of Evidence: 2b
	RT	RCX-Cis	RCX-Cb																							
Therapieansprechen, %																										
Komplett (CR)	32%	47%	39%																							
	p=0,477																									
Gesamtüberleben (OS)																										

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	unter-suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																								
<p>treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59(4): 1018-1026.</p> <p>(Plataniotis et al., 2004)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keine weiteren Primärtumore - Performance Status nach ECOG ≤ 2 - Alter ≥ 18 Jahre - adäquate Leber-, Nieren, Knochenmark-, Lungen und Herzfunktion - Lebenserwartung ≥ 6 Monate - adäquate Laborparameter, Ernährungszustand und klinische (neurologische und kardiopulmonale) Parameter, die mit dem Protokoll aller 3 Therapiearme vereinbar sind - CT-Scan der Kopf-Hals Region 2-3 Wochen vor Therapiebeginn <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Angabe <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Alleinige RT (n=34)</td> <td>RT+ Cis-platin (RT-Cis) (n=34)</td> <td>RT+ Carboplatin (RT-Cb) (n=33)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>88%</td> <td>91%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>12%</td> <td>9%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>57</td> <td>56</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>3%</td> <td>9%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>35%</td> <td>38%</td> <td>30%</td> </tr> </table>		Alleinige RT (n=34)	RT+ Cis-platin (RT-Cis) (n=34)	RT+ Carboplatin (RT-Cb) (n=33)	Geschlecht, %				Männer	88%	91%	76%	Frauen	12%	9%	24%	Alter				Median (Jahre)	57	56	54	Primärtumorlokalisation, %				Mundhöhle	3%	9%	21%	Oropharynx	35%	38%	30%	<p>Intervention:</p> <p><u>Gruppe 2:</u> konkomitante Radiochemotherapie (RCX-Cis): Radiotherapie Schema wie Kontrollgruppe + Chemotherapie: Cisplatin i.v. 100mg/m² an Tagen 2, 22 und 42</p> <p><u>Gruppe 3:</u> konkomitante Radiochemotherapie (RCX-Cb) Radiotherapie Schema wie Kontrollgruppe + Chemotherapie: Carboplatin</p> <p>Area under the curve (AUC) of 7 an Tagen 2, 22 und 42</p> <p>Teilnehmerfluß: N=101</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>RCX-Cis</td> <td>RCX-Cb</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet_alle Endpunkte ohne Tumolvolumen</td> <td>k.A.</td> <td>k.A.</td> <td>k.A.</td> </tr> </table>		RT	RCX-Cis	RCX-Cb	Randomisiert	34	34	33	Ausgewertet_alle Endpunkte ohne Tumolvolumen	k.A.	k.A.	k.A.	<p>-Partielles Ansprechen (PR): Verringerung $>50\%$ in der Summe der größten senkrechten Durchmesser der messbaren Läsionen</p> <p>-stabile Erkrankung: objektives Ansprechen, jedoch ohne die Definition des partiellen Ansprechens zu erfüllen oder Zunahme von $<25\%$ ohne neue Läsionen</p> <p>-fortschreitende Erkrankung $>25\%$ Zunahme oder neue Läsionen</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Prognostische Faktoren u.a. Tumolvolumen</p>	<table border="1"> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>12,3</td> <td>86,1</td> <td>24,5</td> </tr> <tr> <td>RT vs RCX-Cis:</td> <td colspan="3">p=0,0039</td> </tr> <tr> <td>RT vs. RCX-Cb:</td> <td colspan="3">p=0,0058</td> </tr> <tr> <td>RCX-Cis vs. RCX-Cb:</td> <td colspan="3">p=0,9</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Prognostische Faktoren, HR [CI95%]</td> </tr> <tr> <td>Therapiegruppe: RCX-Cis vs. RT</td> <td colspan="3">HR=0,35[0,18-0,67] p=0,002</td> </tr> <tr> <td>RCX-Cb vs. RT</td> <td colspan="3">HR=0,42[0,22-0,78] p=0,006</td> </tr> <tr> <td>Gesamt Bruttotumolvolumen, cm³ (TGTV): $<22,835$ vs. $\geq 22,835$</td> <td colspan="3">HR=1,90[1,12-3,23]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Frühtoxizität (RTOG/EORTC Scoring)</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>27%</td> <td>31%</td> <td>24%</td> </tr> </table>	Median, Monate	12,3	86,1	24,5	RT vs RCX-Cis:	p=0,0039			RT vs. RCX-Cb:	p=0,0058			RCX-Cis vs. RCX-Cb:	p=0,9			Prognostische Faktoren, HR [CI95%]				Therapiegruppe: RCX-Cis vs. RT	HR=0,35[0,18-0,67] p=0,002			RCX-Cb vs. RT	HR=0,42[0,22-0,78] p=0,006			Gesamt Bruttotumolvolumen, cm ³ (TGTV): $<22,835$ vs. $\geq 22,835$	HR=1,90[1,12-3,23]			Frühtoxizität (RTOG/EORTC Scoring)				Mukositis	27%	31%	24%	<p>(+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p> <p>Frühtoxizität, Therapieansprechen, Tumolvolumen,</p> <p>(?) Keine Angabe</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: Gesamtüberleben, Spättoxizität</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (-) hohes Risiko</p>	
	Alleinige RT (n=34)	RT+ Cis-platin (RT-Cis) (n=34)	RT+ Carboplatin (RT-Cb) (n=33)																																																																																											
Geschlecht, %																																																																																														
Männer	88%	91%	76%																																																																																											
Frauen	12%	9%	24%																																																																																											
Alter																																																																																														
Median (Jahre)	57	56	54																																																																																											
Primärtumorlokalisation, %																																																																																														
Mundhöhle	3%	9%	21%																																																																																											
Oropharynx	35%	38%	30%																																																																																											
	RT	RCX-Cis	RCX-Cb																																																																																											
Randomisiert	34	34	33																																																																																											
Ausgewertet_alle Endpunkte ohne Tumolvolumen	k.A.	k.A.	k.A.																																																																																											
Median, Monate	12,3	86,1	24,5																																																																																											
RT vs RCX-Cis:	p=0,0039																																																																																													
RT vs. RCX-Cb:	p=0,0058																																																																																													
RCX-Cis vs. RCX-Cb:	p=0,9																																																																																													
Prognostische Faktoren, HR [CI95%]																																																																																														
Therapiegruppe: RCX-Cis vs. RT	HR=0,35[0,18-0,67] p=0,002																																																																																													
RCX-Cb vs. RT	HR=0,42[0,22-0,78] p=0,006																																																																																													
Gesamt Bruttotumolvolumen, cm ³ (TGTV): $<22,835$ vs. $\geq 22,835$	HR=1,90[1,12-3,23]																																																																																													
Frühtoxizität (RTOG/EORTC Scoring)																																																																																														
Mukositis	27%	31%	24%																																																																																											

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																														
	<table border="1"> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>15%</td> <td>12%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>47%</td> <td>41%</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, AJCC, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>29%</td> <td>12%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>71%</td> <td>88%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>0</td> <td>3%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>6%</td> <td>0%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>41%</td> <td>18%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>53%</td> <td>79%</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>41%</td> <td>50%</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>18%</td> <td>9%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>N2 (A-C)</td> <td>42%</td> <td>42%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Tumorvolumetrie, median</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Brutto LK-Tumorvolumen, median, in cm³ (NGTV)</td> <td>7,9 (n=31)</td> <td>3,5 (n=33)</td> <td>4,0 (n=30)</td> </tr> </table>	Hypopharynx	15%	12%	9%	Larynx	47%	41%	39%	Krankheitsstadium, AJCC, %				III	29%	12%	24%	IV	71%	88%	76%	Krankheitsstadium, %				T1	0	3%	0%	T2	6%	0%	3%	T3	41%	18%	36%	T4	53%	79%	61%	Lymphknotenstadium, %				N0	41%	50%	48%	N1	18%	9%	6%	N2 (A-C)	42%	42%	45%	Tumorvolumetrie, median				Brutto LK-Tumorvolumen, median, in cm ³ (NGTV)	7,9 (n=31)	3,5 (n=33)	4,0 (n=30)	<table border="1"> <tr> <td>Ausgewertet: gesamt</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bruttotumorvolumen (TGTV)</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Brutto LK-Tumorvolumen (NGTV) und des Bruttovolumen d. Primärtumors (PGTV)</td> <td>31</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> </table>	Ausgewertet: gesamt				Bruttotumorvolumen (TGTV)	34	34	33	Ausgewertet: Brutto LK-Tumorvolumen (NGTV) und des Bruttovolumen d. Primärtumors (PGTV)	31	30	30	Frühtoxizität	<table border="1"> <tr> <td>≥ Grad 3</td> <td></td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren: <i>"As defined in ours and other studies, patients with tumors with a total gross tumor volume (TGTV) >20 cm³ are the probable candidates for more intensive protocols."</i></p>	≥ Grad 3		<p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viele Ergebnisse werden nicht stratifiziert für Therapiearme berichtet - Multiples Testen-Bonferroni-Korrektur bleibt in Methoden und Ergebnissen unklar - Multiple Fragestellungen der Studie, keine Priorisierung der Endpunkte - Fehlendes Teilnehmer Flow-Chart <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genaue Beschreibung der CT Tumorvolumen-Evaluation 	
Hypopharynx	15%	12%	9%																																																																																	
Larynx	47%	41%	39%																																																																																	
Krankheitsstadium, AJCC, %																																																																																				
III	29%	12%	24%																																																																																	
IV	71%	88%	76%																																																																																	
Krankheitsstadium, %																																																																																				
T1	0	3%	0%																																																																																	
T2	6%	0%	3%																																																																																	
T3	41%	18%	36%																																																																																	
T4	53%	79%	61%																																																																																	
Lymphknotenstadium, %																																																																																				
N0	41%	50%	48%																																																																																	
N1	18%	9%	6%																																																																																	
N2 (A-C)	42%	42%	45%																																																																																	
Tumorvolumetrie, median																																																																																				
Brutto LK-Tumorvolumen, median, in cm ³ (NGTV)	7,9 (n=31)	3,5 (n=33)	4,0 (n=30)																																																																																	
Ausgewertet: gesamt																																																																																				
Bruttotumorvolumen (TGTV)	34	34	33																																																																																	
Ausgewertet: Brutto LK-Tumorvolumen (NGTV) und des Bruttovolumen d. Primärtumors (PGTV)	31	30	30																																																																																	
≥ Grad 3																																																																																				

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	unter-suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																															
	<table border="1"> <tr> <td>Bruttovolumen d. Primärtumors, in cm³ (PGTV)</td> <td>11,8 (n=31)</td> <td>16,0 (n=33)</td> <td>13,8 (n=30)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt Bruttotumorvolumen, in cm³ (TGTV)</td> <td>26,5 (n=34)</td> <td>22,3 (n=34)</td> <td>30,8 (n=33)</td> </tr> </table>	Bruttovolumen d. Primärtumors, in cm ³ (PGTV)	11,8 (n=31)	16,0 (n=33)	13,8 (n=30)	Gesamt Bruttotumorvolumen, in cm ³ (TGTV)	26,5 (n=34)	22,3 (n=34)	30,8 (n=33)				<p>- Übersicht zu weiteren Studien, die sich mit Volumenmetrie von Kopf-Hals-Tumoren als Prognosefaktor beschäftigen.</p> <p>Funding: k.A.</p>																								
Bruttovolumen d. Primärtumors, in cm ³ (PGTV)	11,8 (n=31)	16,0 (n=33)	13,8 (n=30)																																		
Gesamt Bruttotumorvolumen, in cm ³ (TGTV)	26,5 (n=34)	22,3 (n=34)	30,8 (n=33)																																		
<p>Quon, H., et al. (2011). 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). <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 81(3): 719-725.</p> <p>(Quon et al., 2011) ECOG - E2382</p>	<p>Region/ Setting: k.A., multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 11/1982-06/1987 Follow-Up, Median: 5,2 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches, technisch nicht-resizierbar - Stadium III-IV (AJCC,1980) - Keine Fernmetastasen - Auch Nasopharynx-tumore T3/4 oder N2/3 - ECOG Performance Status 0-3 - adäquate Leber-, Nierenfunktion - adäquate hämatologische Parameter <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kardiologische Vorerkrankungen - Schwangerschaft oder Stillzeit - vorherige Behandlung mit Chemotherapie oder Radiotherapie - vorherige oder gleichzeitige andere bösartige Erkrankungen 	<p>Kontrolle:</p> <p>Gruppe 1: alleinige Radiotherapie, (RT): 70Gy à 1,8-2Gy/Fraktion</p> <p>Intervention:</p> <p>Gruppe 2: konkomitante Radiochemotherapie (RCX-Cis): Radiotherapieschema wie Kontrollgruppe + Chemotherapie: Cisplatin 20mg/m² an Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43</p> <p>Teilnehmerfluß: N=371</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>RCX-Cis</td> <td>Gesamt</td> </tr> </table>		RT	RCX-Cis	Gesamt	<p>Überleben ohne Therapieversagen (Failure-free survival- FFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Therapieansprechen</p> <p>Früh-/Spättoxizität (inkl. Larynx-ödem/ Nahrungsaufnahme (nutritional toxicity))</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>RCX-Cis</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Überleben ohne Therapieversagen (FFS)</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>6,5</td> <td>7,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>13,3</td> <td>11,8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,8</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieansprechen</td> </tr> <tr> <td>„complete response“</td> <td>37%</td> <td>40%</td> </tr> </table>		RT	RCX-Cis	Überleben ohne Therapieversagen (FFS)			Median (Monate)	6,5	7,2		p=0,3	0	Gesamtüberleben (OS)			Median (Monate)	13,3	11,8		P=0,8	1	Therapieansprechen			„complete response“	37%	40%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT	RCX-Cis	Gesamt																																		
	RT	RCX-Cis																																			
Überleben ohne Therapieversagen (FFS)																																					
Median (Monate)	6,5	7,2																																			
	p=0,3	0																																			
Gesamtüberleben (OS)																																					
Median (Monate)	13,3	11,8																																			
	P=0,8	1																																			
Therapieansprechen																																					
„complete response“	37%	40%																																			

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																																						
	<p>Teilnehmercharakteristika: N=308</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=159)</th> <th>RCX-Cis (n=149)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>84%</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>16%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>60</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>16%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>27%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>30%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>19%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>4%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Andere Lokalisationen</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium AJCC, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>14%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>IV -ohne T4 N3</td> <td>61%</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>T4 N3</td> <td>25%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤ T2</td> <td>13%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>31%</td> <td>30%</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=159)	RCX-Cis (n=149)	Geschlecht, %			Männer	84%	79%	Frauen	16%	21%	Alter			Median (Jahre)	60	61	Primärtumorlokalisierung, %			Nasopharynx	16%	11%	Mundhöhle	27%	34%	Oropharynx	30%	25%	Hypopharynx	19%	18%	Larynx	4%	9%	Andere Lokalisationen	4%	3%	Krankheitsstadium AJCC, %			III	14%	14%	IV -ohne T4 N3	61%	60%	T4 N3	25%	26%	Krankheitsstadium, %			≤ T2	13%	10%	T3	31%	30%	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>randomisiert</th> <th>185</th> <th>186</th> <th>371</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ausgeschlossen mit Begründung</td> <td>8</td> <td>10</td> <td>18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ineligibel</td> <td>18</td> <td>27</td> <td>45</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>159</td> <td>149</td> <td>308</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		randomisiert	185	186	371	ausgeschlossen mit Begründung	8	10	18		ineligibel	18	27	45		ausgewertet	159	149	308			<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td>P=0,6 4</td> </tr> <tr> <td>„Partial response“</td> <td>30% 39%</td> </tr> <tr> <td>keine Veränderung</td> <td>8% 7%</td> </tr> <tr> <td>fortschreitende Erkrankung</td> <td>21% 9%</td> </tr> <tr> <td>nicht zu beurteilen</td> <td>4% 5%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Frühtoxizität mittel- & schwergradige Fälle)</td> </tr> <tr> <td>Haut/Mukosa</td> <td>59% 66% (insgesamt p<0,001)</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen</td> <td>9% 37%</td> </tr> <tr> <td>hämatologisch</td> <td>13% 33% +1% letal</td> </tr> <tr> <td>Larynxödem</td> <td>17% 14% (+1% Tracheotomie be- nötigend)</td> </tr> <tr> <td>Nahrungsaufnahme:</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		P=0,6 4	„Partial response“	30% 39%	keine Veränderung	8% 7%	fortschreitende Erkrankung	21% 9%	nicht zu beurteilen	4% 5%	Frühtoxizität mittel- & schwergradige Fälle)		Haut/Mukosa	59% 66% (insgesamt p<0,001)	Übelkeit/Erbrechen	9% 37%	hämatologisch	13% 33% +1% letal	Larynxödem	17% 14% (+1% Tracheotomie be- nötigend)	Nahrungsaufnahme:		<p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Failure Free Survival (FFS), Früh-/Spättoxizität, Therapiensprechen: (?) Keine Angabe</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: FFS, Therapiensprechen, Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Spättoxizität: (?) Keine Angabe</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen - Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer für</p>	
	RT (n=159)	RCX-Cis (n=149)																																																																																																										
Geschlecht, %																																																																																																												
Männer	84%	79%																																																																																																										
Frauen	16%	21%																																																																																																										
Alter																																																																																																												
Median (Jahre)	60	61																																																																																																										
Primärtumorlokalisierung, %																																																																																																												
Nasopharynx	16%	11%																																																																																																										
Mundhöhle	27%	34%																																																																																																										
Oropharynx	30%	25%																																																																																																										
Hypopharynx	19%	18%																																																																																																										
Larynx	4%	9%																																																																																																										
Andere Lokalisationen	4%	3%																																																																																																										
Krankheitsstadium AJCC, %																																																																																																												
III	14%	14%																																																																																																										
IV -ohne T4 N3	61%	60%																																																																																																										
T4 N3	25%	26%																																																																																																										
Krankheitsstadium, %																																																																																																												
≤ T2	13%	10%																																																																																																										
T3	31%	30%																																																																																																										
	randomisiert	185	186	371																																																																																																								
ausgeschlossen mit Begründung	8	10	18																																																																																																									
ineligibel	18	27	45																																																																																																									
ausgewertet	159	149	308																																																																																																									
	P=0,6 4																																																																																																											
„Partial response“	30% 39%																																																																																																											
keine Veränderung	8% 7%																																																																																																											
fortschreitende Erkrankung	21% 9%																																																																																																											
nicht zu beurteilen	4% 5%																																																																																																											
Frühtoxizität mittel- & schwergradige Fälle)																																																																																																												
Haut/Mukosa	59% 66% (insgesamt p<0,001)																																																																																																											
Übelkeit/Erbrechen	9% 37%																																																																																																											
hämatologisch	13% 33% +1% letal																																																																																																											
Larynxödem	17% 14% (+1% Tracheotomie be- nötigend)																																																																																																											
Nahrungsaufnahme:																																																																																																												

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																												
	<table border="1"> <tr> <td>T4</td> <td>56%</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>25%</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>11%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>20%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>45%</td> <td>44%</td> </tr> </table>	T4	56%	60%	Lymphknotenstadium, %			N0	25%	22%	N1	11%	16%	N2	20%	18%	N3	45%	44%			<table border="1"> <tr> <td>normal</td> <td>46%</td> <td>41%</td> </tr> <tr> <td>weiche Kost</td> <td>24%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>intravenöse Ernährung</td> <td>3%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>nasogastri- sche Sonde</td> <td>8%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Über- ernährung</td> <td>2%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>Gastrotomie</td> <td>4%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>stat. Auf- nahme</td> <td>1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Test über alle Kategorien p=0,29</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität:</td> </tr> <tr> <td>Lokalisati- onen:</td> <td>RT</td> <td>RCX-Cis</td> </tr> <tr> <td>Haut</td> <td>21%</td> <td>15% p=0,18</td> </tr> <tr> <td>Schleimhaut</td> <td>28%</td> <td>22% p=0,29</td> </tr> <tr> <td>Subkutanes Gewebe</td> <td>11%</td> <td>13% p=0,60</td> </tr> <tr> <td>Ösophagus</td> <td>3%</td> <td>9% p=0,03</td> </tr> </table>	normal	46%	41%	weiche Kost	24%	21%	intravenöse Ernährung	3%	1%	nasogastri- sche Sonde	8%	8%	Über- ernährung	2%	1%	Gastrotomie	4%	3%	stat. Auf- nahme	1%	0%		Test über alle Kategorien p=0,29		Spättoxizität:			Lokalisati- onen:	RT	RCX-Cis	Haut	21%	15% p=0,18	Schleimhaut	28%	22% p=0,29	Subkutanes Gewebe	11%	13% p=0,60	Ösophagus	3%	9% p=0,03	<p>Spättoxizität nicht berichtet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fehlendes Teilnehmer Flow-Chart - keine Deklaration möglicher Interessenskonflikte - Dosierungsschema Cisplatin <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallzahlplanung - Auswertung nach intention-to-treat (ITT) Prinzip <p>Funding: Public Health Service Grants, National Cancer Institute</p>	
T4	56%	60%																																																																
Lymphknotenstadium, %																																																																		
N0	25%	22%																																																																
N1	11%	16%																																																																
N2	20%	18%																																																																
N3	45%	44%																																																																
normal	46%	41%																																																																
weiche Kost	24%	21%																																																																
intravenöse Ernährung	3%	1%																																																																
nasogastri- sche Sonde	8%	8%																																																																
Über- ernährung	2%	1%																																																																
Gastrotomie	4%	3%																																																																
stat. Auf- nahme	1%	0%																																																																
	Test über alle Kategorien p=0,29																																																																	
Spättoxizität:																																																																		
Lokalisati- onen:	RT	RCX-Cis																																																																
Haut	21%	15% p=0,18																																																																
Schleimhaut	28%	22% p=0,29																																																																
Subkutanes Gewebe	11%	13% p=0,60																																																																
Ösophagus	3%	9% p=0,03																																																																

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																							
				<table border="1"> <tr> <td>Larynx</td> <td>4%</td> <td>11%</td> <td rowspan="2">p=0,05</td> </tr> <tr> <td>andere</td> <td>13%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">p=0,52</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren: "The addition of concurrent weekly cisplatin at 20mg/m2 to daily radiation did not improve survival, although there was evidence of activity. Low-dose weekly cisplatin seems to have modest tumor radiosensitization but can increase the risk of late swallowing complications."</p>	Larynx	4%	11%	p=0,05	andere	13%	16%			p=0,52																															
Larynx	4%	11%	p=0,05																																										
andere	13%	16%																																											
		p=0,52																																											
<p>Ruo Redda MG, et al. (2010). 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.96(2):246-53.</p>	<p>Region/ Setting: Italien, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 11/1992-12/1995 Follow-Up: ~ 12,9 Jahre (Überlebende), median 2,2 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch-gesicherte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches, technisch nicht resezierbar - Stadium III-IV (AJCC,4. Edition, 1987) - mit Bildgebung messbare Tumor-/Lymphknotenmasse - Auch Nasopharynx Tumore T3/4 oder N2/3 - ECOG Performance Status 0-3 - adäquate Leber-, Nierenfunktion - adäquate hämatologische Parameter 	<p>Kontrolle: alleinige Radiotherapie, (RT): 70Gy à 2Gy/Tag in 5 Fraktion/Woche</p> <p>Intervention: konkomitante Radiochemotherapie (RCX-Cb): Radiotherapieschema wie Kontrollgruppe + Chemotherapie: Carboplatin i.v.</p>	<p>Lokoregionale Kontrolle</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Therapieansprechen</p> <p>Früh-/Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX-Cb</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Überlebensraten ohne lokoregionales Rezidiv, %</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>21,7%</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>15,1</td> <td>10,7</td> </tr> <tr> <td>10 Jahre</td> <td>15,1</td> <td>10,7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsfreies Überleben (DFS), %</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>9%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>5,5%</td> <td>6,8%</td> </tr> <tr> <td>10 Jahre</td> <td>5,5%</td> <td>6,8%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,0</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX-Cb	Lokoregionale Kontrolle (LRC)			Überlebensraten ohne lokoregionales Rezidiv, %			3-Jahre	21,7%	15	5-Jahre	15,1	10,7	10 Jahre	15,1	10,7		p=0,1	1	Krankheitsfreies Überleben (DFS), %			3-Jahre	9%	16%	5-Jahre	5,5%	6,8%	10 Jahre	5,5%	6,8%		p=0,0	9	Gesamtüberleben (OS)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (?) Keine Angabe</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	RT	RCX-Cb																																											
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																													
Überlebensraten ohne lokoregionales Rezidiv, %																																													
3-Jahre	21,7%	15																																											
5-Jahre	15,1	10,7																																											
10 Jahre	15,1	10,7																																											
	p=0,1	1																																											
Krankheitsfreies Überleben (DFS), %																																													
3-Jahre	9%	16%																																											
5-Jahre	5,5%	6,8%																																											
10 Jahre	5,5%	6,8%																																											
	p=0,0	9																																											
Gesamtüberleben (OS)																																													

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																																															
(Ruo Redda et al., 2010)	<ul style="list-style-type: none"> - ausreichende Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme - Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - andere schwerwiegende Erkrankungen <p>Teilnehmercharakteristika: N=145</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=72)</th> <th>RCX-Cb (n=73)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>88%</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>12%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>61</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>39</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>7</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>12</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium AJCC, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>15</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>57</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, %</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=72)	RCX-Cb (n=73)	Geschlecht, %			Männer	88%	92%	Frauen	12%	8%	Alter			Median (Jahre)	61	58	Primärtumorlokalisation, n			Mundhöhle	14	14	Oropharynx	39	42	Hypopharynx	7	8	Larynx	12	9	Krankheitsstadium AJCC, n			III	15	18	IV	57	55	Krankheitsstadium, %			<p>täglich 45mg/m² an Tag 1-5, Wochen 1,3,5 und 7</p> <p>Behandlungsunterbrechung erlaubt bei Grad 3 oder 4 Knochemarksdepression oder Mukositis</p> <p>Teilnehmerfluß: N=164</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX-Cb</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>82</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen mit Begründung</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>ausgeschlossen, da verstorben während Therapie</td> <td>5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>72</td> <td>73</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX-Cb	randomisiert	82	82	ausgeschlossen mit Begründung	5	2	ausgeschlossen, da verstorben während Therapie	5	7	ausgewertet	72	73		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>11,1%</td> <td>28,9%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>6,9%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>10 Jahre</td> <td>6,9%</td> <td>5,5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,02</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieansprechen</td> </tr> <tr> <td>„complete response“</td> <td>23,5%</td> <td>46,5%</td> </tr> <tr> <td>„partial response“</td> <td>62,5%</td> <td>42,5%</td> </tr> <tr> <td>keine Veränderung</td> <td>13%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität WHO-Grad 3 oder 4</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td>0%</td> <td>4,1%</td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td>0%</td> <td>9,6%</td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td>0%</td> <td>1,4%</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>12,5%</td> <td>13,7%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität:</td> </tr> <tr> <td>Lokalisationen:</td> <td>RT</td> <td>RCX-Cb</td> </tr> <tr> <td>Schwere Fibrose d. Halses</td> <td>3/72</td> <td>7/73</td> </tr> <tr> <td>Nekrose d. Mandibula</td> <td>0/72</td> <td>1/73</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p><i>"[...] in our study carboplatin was not able to improve outcome compared with radiotherapy alone"</i></p>	3-Jahre	11,1%	28,9%	5-Jahre	6,9%	9%	10 Jahre	6,9%	5,5%		p=0,02		Therapieansprechen			„complete response“	23,5%	46,5%	„partial response“	62,5%	42,5%	keine Veränderung	13%	11%	Frühtoxizität WHO-Grad 3 oder 4			Hämoglobin	0%	4,1%	Leukozyten	0%	9,6%	Thrombozyten	0%	1,4%	Mukositis	12,5%	13,7%	Spättoxizität:			Lokalisationen:	RT	RCX-Cb	Schwere Fibrose d. Halses	3/72	7/73	Nekrose d. Mandibula	0/72	1/73	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung</p> <p>(?) Keine Angabe</p> <p>Selektives Reporting</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertungsprinzip nicht angegeben (nicht ITT) - fehlendes Teilnehmer Flow-Chart - keine Deklaration 	
	RT (n=72)	RCX-Cb (n=73)																																																																																																																			
Geschlecht, %																																																																																																																					
Männer	88%	92%																																																																																																																			
Frauen	12%	8%																																																																																																																			
Alter																																																																																																																					
Median (Jahre)	61	58																																																																																																																			
Primärtumorlokalisation, n																																																																																																																					
Mundhöhle	14	14																																																																																																																			
Oropharynx	39	42																																																																																																																			
Hypopharynx	7	8																																																																																																																			
Larynx	12	9																																																																																																																			
Krankheitsstadium AJCC, n																																																																																																																					
III	15	18																																																																																																																			
IV	57	55																																																																																																																			
Krankheitsstadium, %																																																																																																																					
	RT	RCX-Cb																																																																																																																			
randomisiert	82	82																																																																																																																			
ausgeschlossen mit Begründung	5	2																																																																																																																			
ausgeschlossen, da verstorben während Therapie	5	7																																																																																																																			
ausgewertet	72	73																																																																																																																			
3-Jahre	11,1%	28,9%																																																																																																																			
5-Jahre	6,9%	9%																																																																																																																			
10 Jahre	6,9%	5,5%																																																																																																																			
	p=0,02																																																																																																																				
Therapieansprechen																																																																																																																					
„complete response“	23,5%	46,5%																																																																																																																			
„partial response“	62,5%	42,5%																																																																																																																			
keine Veränderung	13%	11%																																																																																																																			
Frühtoxizität WHO-Grad 3 oder 4																																																																																																																					
Hämoglobin	0%	4,1%																																																																																																																			
Leukozyten	0%	9,6%																																																																																																																			
Thrombozyten	0%	1,4%																																																																																																																			
Mukositis	12,5%	13,7%																																																																																																																			
Spättoxizität:																																																																																																																					
Lokalisationen:	RT	RCX-Cb																																																																																																																			
Schwere Fibrose d. Halses	3/72	7/73																																																																																																																			
Nekrose d. Mandibula	0/72	1/73																																																																																																																			

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																							
	<table border="1"> <tr><td>≤ T2</td><td>8</td><td>7</td></tr> <tr><td>T3</td><td>21</td><td>23</td></tr> <tr><td>T4</td><td>43</td><td>42</td></tr> <tr><td>Lymphknotenstadium, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>N0</td><td>13</td><td>22</td></tr> <tr><td>N1</td><td>18</td><td>21</td></tr> <tr><td>N2</td><td>35</td><td>25</td></tr> <tr><td>N3</td><td>6</td><td>5</td></tr> <tr><td>Tumordifferenzierung</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gut</td><td>6</td><td>9</td></tr> <tr><td>Mittel</td><td>38</td><td>34</td></tr> <tr><td>Schlecht</td><td>18</td><td>18</td></tr> <tr><td>Unbekannt</td><td>9</td><td>13</td></tr> </table>	≤ T2	8	7	T3	21	23	T4	43	42	Lymphknotenstadium, %			N0	13	22	N1	18	21	N2	35	25	N3	6	5	Tumordifferenzierung			Gut	6	9	Mittel	38	34	Schlecht	18	18	Unbekannt	9	13				<p>möglicher Intereffekte</p> <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallzahlplanung - Beschreibung der Therapiecompliance 	
≤ T2	8	7																																											
T3	21	23																																											
T4	43	42																																											
Lymphknotenstadium, %																																													
N0	13	22																																											
N1	18	21																																											
N2	35	25																																											
N3	6	5																																											
Tumordifferenzierung																																													
Gut	6	9																																											
Mittel	38	34																																											
Schlecht	18	18																																											
Unbekannt	9	13																																											
<p>Tobias JS, et al. (2010). Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. <i>Lancet Oncol.</i> 11(1):66-74. (Tobias et al., 2010)</p> <p>UKHAN1-Trial</p>	<p>Region/ Setting: multizentrisch, Vereinigtes Königreich, Malta, Türkei Rekrutierungszeitraum: 01/1990-12/2000 Follow-Up: ~10 Jahre Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (T2-T4 Primärläsion) - Teilnehmer deren körperlicher Zustand alle der Studieninterventionen zulässt 	<p>Kontrolle: alleinige postoperative RT (verschiedene „standardisierte“ Protokolle) z.B.: A) „Manchester“-Protokoll 50-55Gy/ in 15-16 Fraktionen über 3-3,5 Wochen, Primärtumor und LK B) SECOG-Protokoll: 1,8-2Gy/Tag 5xpro Woche</p>	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p>Früh-(<6 Monate)/Spättoxizität (≥6 Monate nach Randomisierung)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>RT (n=233)</td> <td>RCX (n=166)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Median in Jahren) [99%KI]</td> <td>2,6 [1,9-4,2]</td> <td>4,7 [2,6-7,8]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,82 [0,60-1,11]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">RCX vs. RT p=0,09</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>39%[31-48]</td> <td>50%[39-59]</td> </tr> </table>		RT (n=233)	RCX (n=166)	Gesamtüberleben (OS)			Median in Jahren) [99%KI]	2,6 [1,9-4,2]	4,7 [2,6-7,8]		HR=0,82 [0,60-1,11]			RCX vs. RT p=0,09		5-Jahre	39%[31-48]	50%[39-59]	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>																					
	RT (n=233)	RCX (n=166)																																											
Gesamtüberleben (OS)																																													
Median in Jahren) [99%KI]	2,6 [1,9-4,2]	4,7 [2,6-7,8]																																											
	HR=0,82 [0,60-1,11]																																												
	RCX vs. RT p=0,09																																												
5-Jahre	39%[31-48]	50%[39-59]																																											

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																													
ID: NCT00002476	<ul style="list-style-type: none"> - adäquate hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter, unauffälliges Blutbild - keine Hinweise auf Fernmetastasen - keine vorherige Behandlung gegen Krebs mit Ausnahme der chirurgischen Tumorexzision - histologisch gesicherter Befall einer oder mehrerer regionaler LK mit/ohne extrakapsulärer Ausbreitung - Alter ≥ 18 Jahre <p>Ausschlusskriterien: - k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: Gesamtstudienpopulation N=966, davon n=399 (nur Studienarme mit simultaner RCX und RT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT (n=233)</th> <th>RCX (n=166)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>188 (81%)</td> <td>125 (75%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>45 (19%)</td> <td>40 (24%)</td> </tr> </tbody> </table>		RT (n=233)	RCX (n=166)	Geschlecht (n)			Männer	188 (81%)	125 (75%)	Frauen	45 (19%)	40 (24%)	<p>C) „Birmingham, Edinburgh, etc.“-Protokoll: 55Gy in 2,75Gy/Fraktionen über 4 Wochen auf Primärtumor und die erste Station der Lymphdrainage, + 41,25Gy in 15 Fraktionen auf „elektiven Neck“.</p> <p>Intervention: RT wie oben + simultan Tag 1 +14: Methotrexate allein 100mg/m² KOF an Tag 1 + 14</p> <p>Oder</p> <p>RT + simultan Tag 1 +14: VBMF (Vincristine 1,4mg/m² KOF, Bleomycin 30mg, Methotrexate 100mg/m² KOF und Fluorouracil 100mg/m² KOF)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>233</td> <td>166</td> </tr> </tbody> </table>		RT	RCX	randomisierte Pat.	233	166		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>5-Jahre absolute Risiko-reduktion</td> <td>-73[-17,8- +3,9]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10-Jahre: Absolute Risiko-reduktion (Todesfälle)</td> <td colspan="2">-7,1[-18,4 - + 3,5]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ereignisfreies Überleben (EFS)</td> </tr> <tr> <td>Median in Jahren [99%KI]</td> <td>1,0[0,7- 1,4]</td> <td>2,2[1,1- 6,0]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,72 [0,53- 0,96] RCX vs. RT p=0,004</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>24%[17- 31]</td> <td>42%[32- 52]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3</td> <td>12/135 (9%)</td> <td>24/118 (20%)</td> </tr> </tbody> </table>	5-Jahre absolute Risiko-reduktion	-73[-17,8- +3,9]		10-Jahre: Absolute Risiko-reduktion (Todesfälle)	-7,1[-18,4 - + 3,5]		Ereignisfreies Überleben (EFS)			Median in Jahren [99%KI]	1,0[0,7- 1,4]	2,2[1,1- 6,0]		HR=0,72 [0,53- 0,96] RCX vs. RT p=0,004		5-Jahre	24%[17- 31]	42%[32- 52]	Toxizität			Frühtoxizität			Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3	12/135 (9%)	24/118 (20%)	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung (?) Keine Angabe Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko Studienprotokoll publiziert</p> <p>Stärken: - Fallzahlplanung - Korrektur für multiples Testen</p>	
	RT (n=233)	RCX (n=166)																																																	
Geschlecht (n)																																																			
Männer	188 (81%)	125 (75%)																																																	
Frauen	45 (19%)	40 (24%)																																																	
	RT	RCX																																																	
randomisierte Pat.	233	166																																																	
5-Jahre absolute Risiko-reduktion	-73[-17,8- +3,9]																																																		
10-Jahre: Absolute Risiko-reduktion (Todesfälle)	-7,1[-18,4 - + 3,5]																																																		
Ereignisfreies Überleben (EFS)																																																			
Median in Jahren [99%KI]	1,0[0,7- 1,4]	2,2[1,1- 6,0]																																																	
	HR=0,72 [0,53- 0,96] RCX vs. RT p=0,004																																																		
5-Jahre	24%[17- 31]	42%[32- 52]																																																	
Toxizität																																																			
Frühtoxizität																																																			
Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3	12/135 (9%)	24/118 (20%)																																																	

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß			unter-suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
	Altersmedian (Jahre + SD)	60 [17-78]	59 [29-78]	Non-compliers RT/ (RT+RCX)	16	14+14		(Graduierung vergleichbar mit CTCAE v3)	(alpha-Niveau=0,01, KI99%)	
	Primärtumorlokalisation (n)			ausgewertete Teilnehmer	233	166		Spättoxizität	- intention-to-treat Analyse,	
	Nasopharynx	14 (6%)	13 (8%)					Schwere Nebenwirkungen ≥Grad 3 (Graduierung vergleichbar mit CTCAE v3)	- detailliertes Teilnehmer-Flowchart	
	Mundhöhle	41 (18%)	18 (11%)					10/135 (7%)	- zentralisierte Blockrandomisierung	
	Oropharynx	78 (34%)	65 (39%)					13/118 (11%)	- Angabe der „non-complier Teilnehmer	
	Hypopharynx	22 (9%)	14 (8%)						- langes Follow-up	
	Larynx	73 (31%)	51 (31%)							
	Andere Entitäten	5 (2%)	5 (3%)							
	Unbekannt	0 (0%)	0%							
	Krankheitsstadium AJCC, n (%)								Schwächen:	
	Stadium II	64 (27%)	47 (28%)						- Radiotherapieprotokolle wenig standardisiert,	
	Stadium III	71 (30%)	53 (32%)						- Chemotherapieprotokoll nicht platinbasiert	
	Stadium IV	97 (42%)	63 (38%)							
	Lymphknotenstatus, n (%)								Funding: Cancer Research UK	
								Schlussfolgerung der Autoren: <i>"Patients who have undergone previous surgery for head and neck cancer do not benefit from non-platinum chemotherapy"</i>		

2.6. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.3: simultane Chemoradiotherapie versus alleinige Radiotherapie

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	unter- suchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Be- merkungen	Studientyp / Level of Evi- dence
	Neg.	129 (55%)	88 (53%)					
	Pos.	105 (45%)	77 (46%)					
	Unbekannt	0 (0%)	0 (0%)					

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Fragestellung: Ist eine Induktionschemotherapie mit PF-Schema einer Induktionschemotherapie mit TPF-Schema (Taxan+Platin+Fluorouracil) mit nachfolgender Radio(-chemo)therapie hinsichtlich des Überlebens (OS, DFS, PFS), der lokoregionalen Kontrolle (LRC), der Fernmetastasierungsrate, der Funktionalität, der Lebensqualität und Toxizität gleichwertig?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

2.7.1. Aggregierte Evidenz

Blanchard, P., et al. (2013). Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally	Design: gepoolte Datenanalyse/ Metaanalyse Suchdatum: k.A. Suchzeitraum: 1970-2007 Datenbanken: MEDLINE, Cancerlit, DARE, CCT Metaregister, EMBASE, Handsuche (Reviews, Konferenzabstracts). Kontakt zu Experten des Fachbereiches, Mitglieder der Arbeitsgruppe (Meta-Analysis Collaborative Group)	Kontrolle: Induktionschemotherapie mit PF + teilweise konkomitierende Chemotherapie Intervention: Taxane-PF (T=Paclitaxel oder Docetaxel) Teilnehmerfluß:	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Lokoregionale Rezidive (LRF) Fernmetastasen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TPF</th> <th>PF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS): TPF vs. PF</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td>HR (Tod)=0,79 [0,70-0,89] P<0,01; I²=51%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre Absolute Risikodifferenz</td> <td>ARR=+7,4%[+2,3%;+12,5]: von 35% (PF) →42,4% (TPF)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Abso- lute Ri- sikodif- ferenz [95% KI]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		TPF	PF	Gesamtüberleben (OS): TPF vs. PF			Gesamt [KI95%]	HR (Tod)=0,79 [0,70-0,89] P<0,01; I ² =51%		5-Jahre Absolute Risikodifferenz	ARR=+7,4%[+2,3%;+12,5]: von 35% (PF) →42,4% (TPF)		Abso- lute Ri- sikodif- ferenz [95% KI]			6/11 Amstar- Qualitätskriterien erfüllt. Folgenden Kriterien wurden nicht erfüllt: - Anzahl der Rater, die über Ein- bzw. Aus- schluss der	Studientyp: I Systematisches Review, Metaanalyse mit gepoolten Individualdaten
		TPF	PF																		
	Gesamtüberleben (OS): TPF vs. PF																				
Gesamt [KI95%]	HR (Tod)=0,79 [0,70-0,89] P<0,01; I ² =51%																				
5-Jahre Absolute Risikodifferenz	ARR=+7,4%[+2,3%;+12,5]: von 35% (PF) →42,4% (TPF)																				
Abso- lute Ri- sikodif- ferenz [95% KI]																					

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																				
advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. ↓	<p>Eingeschlossene Studien: n=6 davon n=5 RCTs relevant für die Studienfrage</p> <p>RCT 1: Spain PF vs. Paclitaxel-PF (Hitt, 2005)</p> <p>RCT 2: EORTC 24971:PF vs. TPF, (Vermorken, 2009)</p> <p>RCT 3: TAX 324: PF vs. TPF (Posner, 2007)</p> <p>RCT 4: GORTEC 2000-01: PF vs. TPF (Pointreau,2009)</p> <p>RCT 5: TTCC: PF vs. TPF vs. keine Behandlung (Hitt, 2009)</p> <p>Einschlusskriterien RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Korrekt randomisierte Studien - Teilnehmereinschluss vor dem 01/2007 beendet 	<table border="1"> <tr> <td>Randomisiert</td> <td> RCT1 (Hitt): 382 RCT2 (Vermorken): 358 RCT3 (Posner):539 RCT4 (Pointreau): 220 RCT5 (Hitt): 311 Gesamt: n=1810 </td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet (OS; PFS)</td> <td> RCT1: 382 RCT2: 358 RCT3: 501 RCT4: 220 RCT5: 311 Gesamt: n=1722 </td> </tr> </table>	Randomisiert	RCT1 (Hitt): 382 RCT2 (Vermorken): 358 RCT3 (Posner):539 RCT4 (Pointreau): 220 RCT5 (Hitt): 311 Gesamt: n=1810	Ausgewertet (OS; PFS)	RCT1: 382 RCT2: 358 RCT3: 501 RCT4: 220 RCT5: 311 Gesamt: n=1722	<p>Behandlungskompliance</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Progressionsfreies Überleben (PFS): TPF vs. PF</th> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td>HR =0,78 [0,69-0,87]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">5-Jahre Absolute Risikodifferenz</th> </tr> <tr> <td>absolute Risikodifferenz [95% KI]</td> <td>ARR=+7,1% IC95% [+2,4%;11,8%]: 28,4% (PF)→35,5% (TPF)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Lokoregionale Rezidive (LRF): TPF vs. PF</th> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td>HR =0,79 [0,66-0,94]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">5-Jahre Absolute Risikodifferenz</th> </tr> <tr> <td>absolute Risikodifferenz</td> <td>ARR=-7,4%[-13,7;-1,1%]: 51,6% (PF)→ 44,2%(TPF)</td> </tr> </table>	Progressionsfreies Überleben (PFS): TPF vs. PF		Gesamt [KI95%]	HR =0,78 [0,69-0,87]	5-Jahre Absolute Risikodifferenz		absolute Risikodifferenz [95% KI]	ARR=+7,1% IC95% [+2,4%;11,8%]: 28,4% (PF)→35,5% (TPF)	Lokoregionale Rezidive (LRF): TPF vs. PF		Gesamt [KI95%]	HR =0,79 [0,66-0,94]	5-Jahre Absolute Risikodifferenz		absolute Risikodifferenz	ARR=-7,4%[-13,7;-1,1%]: 51,6% (PF)→ 44,2%(TPF)	<p>Studien entschieden haben, nicht angegeben.</p> <p>Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden →hier wurden nur eine Tabelle mit den eingeschlossenen Studien publiziert</p> <p>Dokumentation der Qualität der Einzelstudien</p>	<p>Level of Evidence:</p> <p>1a</p>
		Randomisiert	RCT1 (Hitt): 382 RCT2 (Vermorken): 358 RCT3 (Posner):539 RCT4 (Pointreau): 220 RCT5 (Hitt): 311 Gesamt: n=1810																							
Ausgewertet (OS; PFS)	RCT1: 382 RCT2: 358 RCT3: 501 RCT4: 220 RCT5: 311 Gesamt: n=1722																									
Progressionsfreies Überleben (PFS): TPF vs. PF																										
Gesamt [KI95%]	HR =0,78 [0,69-0,87]																									
5-Jahre Absolute Risikodifferenz																										
absolute Risikodifferenz [95% KI]	ARR=+7,1% IC95% [+2,4%;11,8%]: 28,4% (PF)→35,5% (TPF)																									
Lokoregionale Rezidive (LRF): TPF vs. PF																										
Gesamt [KI95%]	HR =0,79 [0,66-0,94]																									
5-Jahre Absolute Risikodifferenz																										
absolute Risikodifferenz	ARR=-7,4%[-13,7;-1,1%]: 51,6% (PF)→ 44,2%(TPF)																									

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionchemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																				
<p><u>Clin Oncol</u> 31(23): 2854-2860.</p> <p>(Blanchard et al., 2013)</p>	<p>Vergleich Taxane+PF (Platin+5-Fluorouracil) vs. PF mit nachfolgender Radiotherapie oder Chemoradiotherapie oder Vergleich von Tax+PF (mit nachfolgender RT oder ChemoRT) vs. „upfront“ Chemoradiotherapie“</p> <p>Ausschlusskriterien RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studien, die neben der Studienintervention noch andere therapeutische Unterschiede aufweisen, die zu Unterschieden in den Teilnehmern der Studienarme führen könnten. -Einschlusskriterien Studienteilnehmer: <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmer mit nicht metastasiertem, fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom mit Behandlung in kurativen Absicht 	<table border="1"> <tr> <td>Ausgewertet: lokale rezidive</td> <td>N=1208</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Fernmetastasen</td> <td>N=1208</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: akute Toxizität</td> <td>N~ 1127- 1280</td> </tr> </table>	Ausgewertet: lokale rezidive	N=1208	Ausgewertet: Fernmetastasen	N=1208	Ausgewertet: akute Toxizität	N~ 1127- 1280		<table border="1"> <tr> <td>sikodifferenz [95% KI]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Fernmetastasen: TPF vs. PF</td> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td>HR =0,63 [0,45-0,89]</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre Absolute Risikodifferenz</td> <td>ARR=-6,4% [-12,3;-0,5%]: 20,1% (PF) → 13,7%(TPF)</td> </tr> <tr> <td>sikodifferenz [95% KI]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Behandlungcompliance</td> </tr> <tr> <td>Induktionstherapie n.</td> <td>85% (TPF) 81% (PF)</td> </tr> </table>	sikodifferenz [95% KI]		Fernmetastasen: TPF vs. PF		Gesamt [KI95%]	HR =0,63 [0,45-0,89]	5-Jahre Absolute Risikodifferenz	ARR=-6,4% [-12,3;-0,5%]: 20,1% (PF) → 13,7%(TPF)	sikodifferenz [95% KI]		Behandlungcompliance		Induktionstherapie n.	85% (TPF) 81% (PF)	<ul style="list-style-type: none"> - Wahrscheinlichkeit eines Publikation-bias wurde nicht eruiert - Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden in den Tabellen nicht dargestellt <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Starke Heterogenität der 	
Ausgewertet: lokale rezidive	N=1208																									
Ausgewertet: Fernmetastasen	N=1208																									
Ausgewertet: akute Toxizität	N~ 1127- 1280																									
sikodifferenz [95% KI]																										
Fernmetastasen: TPF vs. PF																										
Gesamt [KI95%]	HR =0,63 [0,45-0,89]																									
5-Jahre Absolute Risikodifferenz	ARR=-6,4% [-12,3;-0,5%]: 20,1% (PF) → 13,7%(TPF)																									
sikodifferenz [95% KI]																										
Behandlungcompliance																										
Induktionstherapie n.	85% (TPF) 81% (PF)																									

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																							
	<p>Ausschlusskriterien Studienteilnehmer: k.A.</p> <p>Medianer Follow Up: 4,9 Jahre RCT1: 2,4 Jahre RCT2: 8,6 Jahre RCT3: 6,0 Jahre RCT4: 5,1 Jahre RCT5: 4,6 Jahre</p> <p>-Teilnehmercharakteristika: N=1772</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervention Tax+PF N=889</th> <th>Kontrolle: PF N=883</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation, %</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>13%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>39%</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>26%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>22%</td> <td>22%</td> </tr> </tbody> </table>		Intervention Tax+PF N=889	Kontrolle: PF N=883	Primärtumorlokalisation, %			Mundhöhle	13%	15%	Oropharynx	39%	39%	Hypopharynx	26%	24%	Larynx	22%	22%			<table border="1"> <tr> <td>Plan erhalten</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Radiotherapie n. Plan</td> <td>73%</td> <td>67%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität, akut</td> </tr> <tr> <td>Mukositis Grad 3-4, n=1127</td> <td>32%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">OR=0,93 [0,73-1,17] P=0,53 (I-square=0%)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie Grad 3-4, n=1295</td> <td>59%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">OR=2,17[1,75-2,68] p<0,001 (I-square=73%)</td> </tr> </table>	Plan erhalten			Radiotherapie n. Plan	73%	67%	Toxizität, akut			Mukositis Grad 3-4, n=1127	32%	34%		OR=0,93 [0,73-1,17] P=0,53 (I-square=0%)		Neutropenie Grad 3-4, n=1295	59%	40%		OR=2,17[1,75-2,68] p<0,001 (I-square=73%)		<p>Ergebnisse durch eine eingeschlossene Studie (RCT5: TTCC 2002) Hitt et al, 2009.</p> <p>Frage nach Überlegenheit der Induktionstherapie vs. „upfront“ Chemoradiotherapie bleibt unbeantwortet.</p> <p>Möglicher Bias in den</p>	
	Intervention Tax+PF N=889	Kontrolle: PF N=883																																											
Primärtumorlokalisation, %																																													
Mundhöhle	13%	15%																																											
Oropharynx	39%	39%																																											
Hypopharynx	26%	24%																																											
Larynx	22%	22%																																											
Plan erhalten																																													
Radiotherapie n. Plan	73%	67%																																											
Toxizität, akut																																													
Mukositis Grad 3-4, n=1127	32%	34%																																											
	OR=0,93 [0,73-1,17] P=0,53 (I-square=0%)																																												
Neutropenie Grad 3-4, n=1295	59%	40%																																											
	OR=2,17[1,75-2,68] p<0,001 (I-square=73%)																																												

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																						
	<table border="1"> <tr> <td>Fehlende Daten</td> <td><1%</td> <td><1%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, %</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>90%</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>10%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Daten</td> <td><1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter, %</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (Jahre), SD</td> <td>56, +9 Jahre SD</td> <td>-56, +9 Jahre SD</td> </tr> <tr> <td>≤50</td> <td>25%</td> <td>-30%</td> </tr> <tr> <td>51-60</td> <td>45%</td> <td>-38%</td> </tr> <tr> <td>>60</td> <td>30%</td> <td>-30%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium, %</td> </tr> <tr> <td>T1,T2</td> <td>13%</td> <td>-16%</td> </tr> <tr> <td>T3, T4</td> <td>87%</td> <td>-83%</td> </tr> <tr> <td>Tx / fehlende Daten</td> <td>0/ <1%</td> <td>-1/ <1%</td> </tr> </table>	Fehlende Daten	<1%	<1%	Geschlecht, %			Männer	90%	90%	Frauen	10%	10%	Fehlende Daten	<1%	0%	Alter, %			Mittelwert (Jahre), SD	56, +9 Jahre SD	-56, +9 Jahre SD	≤50	25%	-30%	51-60	45%	-38%	>60	30%	-30%	Tumorstadium, %			T1,T2	13%	-16%	T3, T4	87%	-83%	Tx / fehlende Daten	0/ <1%	-1/ <1%			<table border="1"> <tr> <td>Thrombozytopenie, Grad 3-4</td> <td>7%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">n=1167</td> </tr> <tr> <td colspan="3">OR=0,47[0,33-0,66]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">p<0,001 (I-square=57%)</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „[...] Induction TPF is superior to PF in terms of overall survival (OS), Progression-free survival, locoregional and distant control. Its precise role compared with upfront chemoradiotherapy in the management of locoregionally advanced HNSCC remains to be defined.”</p>	Thrombozytopenie, Grad 3-4	7%	14%	n=1167			OR=0,47[0,33-0,66]			p<0,001 (I-square=57%)			Einzelstudien bleibt unberücksichtigt. - Evtl. Sponsorship-Bias (Funding: Sanofi Aventis) Stärken: - Flow-Chart der Studien-selektion - Angaben zu Interessenskonflikten (CoI) - Übersichtlichkeit der	
Fehlende Daten	<1%	<1%																																																										
Geschlecht, %																																																												
Männer	90%	90%																																																										
Frauen	10%	10%																																																										
Fehlende Daten	<1%	0%																																																										
Alter, %																																																												
Mittelwert (Jahre), SD	56, +9 Jahre SD	-56, +9 Jahre SD																																																										
≤50	25%	-30%																																																										
51-60	45%	-38%																																																										
>60	30%	-30%																																																										
Tumorstadium, %																																																												
T1,T2	13%	-16%																																																										
T3, T4	87%	-83%																																																										
Tx / fehlende Daten	0/ <1%	-1/ <1%																																																										
Thrombozytopenie, Grad 3-4	7%	14%																																																										
n=1167																																																												
OR=0,47[0,33-0,66]																																																												
p<0,001 (I-square=57%)																																																												

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																			
	<table border="1"> <tr> <td>Lymphknotenstadium, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>19%</td> <td>-19%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>-19%</td> <td>-19%</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>-50%</td> <td>-49%</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>-12%</td> <td>-12%</td> </tr> <tr> <td>Nx</td> <td>-65%</td> <td>-65%</td> </tr> <tr> <td>Nx / fehlende Daten</td> <td>-0/ <1%</td> <td>-1 / <1%</td> </tr> <tr> <td>UICC-Stadium, %</td> <td colspan="2">-</td> </tr> <tr> <td>Stadium II</td> <td><1%</td> <td>-1%</td> </tr> <tr> <td>Stadium III</td> <td>-15%</td> <td>-17%</td> </tr> <tr> <td>Stadium IV</td> <td>-84%</td> <td>-82%</td> </tr> <tr> <td>fehlende Daten</td> <td><1%</td> <td><1%</td> </tr> </table>	Lymphknotenstadium, %			N0	19%	-19%	N1	-19%	-19%	N2	-50%	-49%	N3	-12%	-12%	Nx	-65%	-65%	Nx / fehlende Daten	-0/ <1%	-1 / <1%	UICC-Stadium, %	-		Stadium II	<1%	-1%	Stadium III	-15%	-17%	Stadium IV	-84%	-82%	fehlende Daten	<1%	<1%			<p>Tabelle zu den eingeschlossenen Einzelstudien</p> <p>Berücksichtigung der Heterogenität</p> <p>Funding: Sanofi Aventis</p>	
Lymphknotenstadium, %																																									
N0	19%	-19%																																							
N1	-19%	-19%																																							
N2	-50%	-49%																																							
N3	-12%	-12%																																							
Nx	-65%	-65%																																							
Nx / fehlende Daten	-0/ <1%	-1 / <1%																																							
UICC-Stadium, %	-																																								
Stadium II	<1%	-1%																																							
Stadium III	-15%	-17%																																							
Stadium IV	-84%	-82%																																							
fehlende Daten	<1%	<1%																																							
<p>Perl, G., et al. (2013). Addition of taxane</p>	<p>Design: systematisches Review und Meta-Analyse</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL):</p>	<p>Kontrolle: PF (Cisplatin + 5-FU) Induktionstherapie, Cisplatin i.v. 100mg/m²/Tag 1, 5-FU 1000mg/m² i.v. Tag 1-5, alle 3 Wochen, 3-4 Zyklen</p>	<p>Gesamtüberleben</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS): TPF vs. PF</td> </tr> <tr> <td>OS, [95% KI]</td> <td>HR=0,82 [0,71-0,94], p=0,0005, I²=24%</td> </tr> </table>	Gesamtüberleben (OS): TPF vs. PF		OS, [95% KI]	HR=0,82 [0,71-0,94], p=0,0005, I ² =24%	<p>7/11 Amstar-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden <u>nicht</u> erfüllt:</p>	<p>Studientyp: Systematisches Review und</p>																															
Gesamtüberleben (OS): TPF vs. PF																																									
OS, [95% KI]	HR=0,82 [0,71-0,94], p=0,0005, I ² =24%																																								

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																												
to induction therapy in head and neck malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <u>Chemotherapy</u> 59(6): 435-440. (Perl et al., 2013)	<p>bis 07/2013, LILACS, MEDLINE: 1966-07/2013 Konferenzabstracts: bis 07/2013</p> <p>Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, MEDLINE, Konferenzabstracts (ASCO, EMSO, ASRO, ESRO, AHNS)</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=4 RCT1: Spain: PF vs. Paclitaxel-PF (Hitt et al, 2005) RCT3: EORTC 24971: PF vs. TPF (Vermorken, 2009) RCT2: TAX 324: PF vs. TPF (Posner et al. 2007, Lorch et al. 2011) RCT4: GORTEC 2000-01: PF vs. TPF (Pointreau, 2009)</p> <p>Einschlusskriterien: RCTs mit Vergleichen zw. zusätzliche Gabe von Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel, Nab-Paclitaxel) versus Standard (Cisplatin, 5-FU)-Induktionsprotokollen</p>	<p>Intervention: TPF (T=Paclitaxel/Docetaxel/Nab-Paclitaxel) Induktionstherapie 3 Zyklen alle 3 Wochen, pro Studie 4 Zyklen</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>RCT1: 382 RCT2: 358 RCT3: 501 RCT4: 213 Gesamt: n=1454</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td>N=1454 (n=4 RCTs)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Larynxorganerhalt</td> <td>N=579 (n=3 RCTs)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	Randomisiert	RCT1: 382 RCT2: 358 RCT3: 501 RCT4: 213 Gesamt: n=1454		Ausgewertet: Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS)	N=1454 (n=4 RCTs)		Ausgewertet: Larynxorganerhalt	N=579 (n=3 RCTs)		<p>Larynxerhalt (LE)</p> <p>Unerwünschte Nebenwirkungen (AE-adverse effects)</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>PFS, [95% KI]</td> <td>HR=0,82 [0,72-0,93], p=0,0002 I²=42%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Larynxorganerhalt (LE): TPF vs. PF</td> </tr> <tr> <td>Larynxorganerhalt, [95% KI]</td> <td>RR=0,88 [0,64-1,19], p>0,05 I²=74%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nebenwirkungen/ Toxizität (Schweregrad) TPF vs. PF</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie (Grad 3-4), [95%KI]</td> <td>RR=1,4 [1,27-1,53]</td> </tr> <tr> <td>neutropenisches Fieber (4)</td> <td>RR=1,71 [1,16-2,51]</td> </tr> <tr> <td>Durchfall (3-4)</td> <td>RR=1,41 [0,95-2,09]</td> </tr> <tr> <td>Mukositis (2-4)</td> <td>RR=0,50 [0,40-0,62]</td> </tr> </tbody> </table>	PFS, [95% KI]	HR=0,82 [0,72-0,93], p=0,0002 I ² =42%	Larynxorganerhalt (LE): TPF vs. PF		Larynxorganerhalt, [95% KI]	RR=0,88 [0,64-1,19], p>0,05 I ² =74%	Nebenwirkungen/ Toxizität (Schweregrad) TPF vs. PF		Neutropenie (Grad 3-4), [95%KI]	RR=1,4 [1,27-1,53]	neutropenisches Fieber (4)	RR=1,71 [1,16-2,51]	Durchfall (3-4)	RR=1,41 [0,95-2,09]	Mukositis (2-4)	RR=0,50 [0,40-0,62]	<p>„a priori“ Studienprotokoll+ - Frage Berücksichtigung der Studienqualität in der Formulierung der Schlussfolgerung Erfassung des Risikos eines Publikationsbias Potentielle Interessenkonflikte, k.A. zum Sponsor der Meta-Analyse oder der Einzelstudien</p> <p>Schwächen: Heterogenität der Studien (I-square: Inkonsistenz) wenig diskutiert/ evtl Abschwächung</p>	<p>Meta-Analyse</p> <p>Level of Evidence: 1a</p>
	PF	TPF																																
Randomisiert	RCT1: 382 RCT2: 358 RCT3: 501 RCT4: 213 Gesamt: n=1454																																	
Ausgewertet: Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS)	N=1454 (n=4 RCTs)																																	
Ausgewertet: Larynxorganerhalt	N=579 (n=3 RCTs)																																	
PFS, [95% KI]	HR=0,82 [0,72-0,93], p=0,0002 I ² =42%																																	
Larynxorganerhalt (LE): TPF vs. PF																																		
Larynxorganerhalt, [95% KI]	RR=0,88 [0,64-1,19], p>0,05 I ² =74%																																	
Nebenwirkungen/ Toxizität (Schweregrad) TPF vs. PF																																		
Neutropenie (Grad 3-4), [95%KI]	RR=1,4 [1,27-1,53]																																	
neutropenisches Fieber (4)	RR=1,71 [1,16-2,51]																																	
Durchfall (3-4)	RR=1,41 [0,95-2,09]																																	
Mukositis (2-4)	RR=0,50 [0,40-0,62]																																	

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																						
	<p>histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome Protokolle nach der Induktionschemotherapie konnten unterschiedlich sein</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=1454 unbehandelte, histologisch-gesicherte Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Larynx, Oropharynx oder Hypopharynx (nicht als Einschlusskriterium für die Studiauswahl erwähnt)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=723)</th> <th>TPF (n=731)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Männer, Min-Max.</td> <td colspan="2">84-94%</td> </tr> <tr> <td>Medianes Alter, Min-Max.</td> <td colspan="2">53-57 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Medianes Follow-Up</td> <td colspan="2">23,2-72,2 Monate</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n=723)	TPF (n=731)	Männer, Min-Max.	84-94%		Medianes Alter, Min-Max.	53-57 Jahre		Medianes Follow-Up	23,2-72,2 Monate		<table border="1"> <tr> <td>Ausgewertet: Nebenwirkungen (Adverse Events)</td> <td>k.A.</td> </tr> </table>	Ausgewertet: Nebenwirkungen (Adverse Events)	k.A.		<table border="1"> <tr> <td>Fatigue (3-4)</td> <td>RR=0,61 [0,37-1,00]</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie (2-4)</td> <td>RR=1,92 [0,91-4,07]</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/ Erbrechen (3-4)</td> <td>RR=0,70 [0,47-1,06]</td> </tr> <tr> <td>Alopezie (3-4)</td> <td>8,21 [4,07-16,58]</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: „These results suggest that induction therapy with the addition of taxane is superior to induction therapy with cisplatin and 5-fluorouracil in terms of overall survival and progression-free survival. The higher rate of neutropenia and neutropenic fever should be taken into consideration when making treatment decisions.“</p>	Fatigue (3-4)	RR=0,61 [0,37-1,00]	Neuropathie (2-4)	RR=1,92 [0,91-4,07]	Übelkeit/ Erbrechen (3-4)	RR=0,70 [0,47-1,06]	Alopezie (3-4)	8,21 [4,07-16,58]	<p>der Schlussfolgerung Keine Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Studienteilnehmer bei den Nebenwirkungen/Toxizität Keine Angaben zu Interessenkonflikten (CoI), weder für die Meta-Analyse noch als Info zu den Einzelstudien.</p> <p>Stärken: Flow-Chart der Studiauswahl Biasbewertung der Einzelstudien Liste der ausgeschlossenen Studien</p>	
	PF (n=723)	TPF (n=731)																										
Männer, Min-Max.	84-94%																											
Medianes Alter, Min-Max.	53-57 Jahre																											
Medianes Follow-Up	23,2-72,2 Monate																											
Ausgewertet: Nebenwirkungen (Adverse Events)	k.A.																											
Fatigue (3-4)	RR=0,61 [0,37-1,00]																											
Neuropathie (2-4)	RR=1,92 [0,91-4,07]																											
Übelkeit/ Erbrechen (3-4)	RR=0,70 [0,47-1,06]																											
Alopezie (3-4)	8,21 [4,07-16,58]																											

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																						
					Funding: k.A.																																							
<p>Qian, X., et al. (2015). Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy for advanced head and neck cancer: a meta-analysis of the 5-year efficacy and safety.</p>	<p>Design: systematisches Review und Meta-Analyse</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: bis 06/2014</p> <p>Datenbanken: PubMed, Embase, SpringerLink, Cochrane Library, Konferenzabstrakts</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=7 RCT1: Hitt et al, 2005, RCT2: TTCC, Hitt et al., 2104 RCT3: TAX 324 - Long-term: Lorch et al., 2011 RCT4: TAX 324, Posner et al., 2007 RCT5: TAX 323, Vermorken et al., 2007 RCT6: TAX 323, Vermorken et al., 2011 RCT7: GORTEC, Pointreau et al, 2009</p>	<p>Kontrolle: PF-Induktionschemotherapie</p> <p>Intervention: TPF-Induktionschemotherapie</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hitt 2005</td> <td>193</td> <td>189</td> </tr> <tr> <td>Hitt 2014</td> <td>156</td> <td>155</td> </tr> <tr> <td>Lorch 2011</td> <td>246</td> <td>255</td> </tr> <tr> <td>Posner, 2007</td> <td>246</td> <td>255</td> </tr> <tr> <td>Vermorken, 2007</td> <td>181</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>Vermorken, 2011</td> <td>152</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>Pointreau, 2009</td> <td>103</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet:</td> <td>1383</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	Randomisiert, n			Hitt 2005	193	189	Hitt 2014	156	155	Lorch 2011	246	255	Posner, 2007	246	255	Vermorken, 2007	181	177	Vermorken, 2011	152	156	Pointreau, 2009	103	110	Ausgewertet:	1383		<p>Gesamtüberleben</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Therapieansprechen, gesamt (ORR-overall response rate)</p> <p>Toxizität</p>	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS): PF vs. TPF HR> 1 Vorteil TPF</p> <table border="1"> <tr> <td>PFS 3-Jahre[95%KI] n=4 RCTs</td> <td>HR=1,24 [1,08;1,43], p=0,002, I²=0%</td> </tr> <tr> <td>PFS 5-Jahre[95% KI] n=2 RCTs</td> <td>HR=1,39 [1,14-1,70], p=0,001 I²=0%</td> </tr> </table> <p>Gesamtüberleben (OS): PF vs. TPF</p> <table border="1"> <tr> <td>OS 3-Jahre[95% KI] n=5 RCTs</td> <td>HR=1,14 [1,03; 1,25], p=0,008 I²=52,7% (Heterogenität besonders durch Studie Hitt, 2014)</td> </tr> <tr> <td>OS, 5-Jahre[95% KI] n=2 RCTs</td> <td>HR=1,30 [1,09; 1,55], p=0,003 I²=0%</td> </tr> </table>	PFS 3-Jahre[95%KI] n=4 RCTs	HR=1,24 [1,08;1,43], p=0,002, I ² =0%	PFS 5-Jahre[95% KI] n=2 RCTs	HR=1,39 [1,14-1,70], p=0,001 I ² =0%	OS 3-Jahre[95% KI] n=5 RCTs	HR=1,14 [1,03; 1,25], p=0,008 I ² =52,7% (Heterogenität besonders durch Studie Hitt, 2014)	OS, 5-Jahre[95% KI] n=2 RCTs	HR=1,30 [1,09; 1,55], p=0,003 I ² =0%	<p>7/11 Amstar-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden <u>nicht</u> erfüllt: „a priori“ Studienprotokoll+ -Frage Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden →hier wurden nur eine Tabelle mit den eingeschlossenen Studien publiziert Ausreichende Beschreibung der</p>	<p>Studientyp: Systematisches Review und Meta-Analyse</p> <p>Level of Evidence: 1a</p>
	PF	TPF																																										
Randomisiert, n																																												
Hitt 2005	193	189																																										
Hitt 2014	156	155																																										
Lorch 2011	246	255																																										
Posner, 2007	246	255																																										
Vermorken, 2007	181	177																																										
Vermorken, 2011	152	156																																										
Pointreau, 2009	103	110																																										
Ausgewertet:	1383																																											
PFS 3-Jahre[95%KI] n=4 RCTs	HR=1,24 [1,08;1,43], p=0,002, I ² =0%																																											
PFS 5-Jahre[95% KI] n=2 RCTs	HR=1,39 [1,14-1,70], p=0,001 I ² =0%																																											
OS 3-Jahre[95% KI] n=5 RCTs	HR=1,14 [1,03; 1,25], p=0,008 I ² =52,7% (Heterogenität besonders durch Studie Hitt, 2014)																																											
OS, 5-Jahre[95% KI] n=2 RCTs	HR=1,30 [1,09; 1,55], p=0,003 I ² =0%																																											

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																												
<p><u>Sprin-gerplus</u> 4: 208. (Qian et al., 2015)</p>	<p>Einschlusskriterien: Prospektive RCTs Originalartikel, die eine zensierte Anzahl an Teilnehmern einschließen oder Kaplan Meier Kurven berechnen. Studien, die kombinierte Therapieregime mit traditioneller Taxanen vs. . Therapieregime ohne Taxane analysiert Vergleiche mit kombinierten TPF Induktionstherapien mit traditionellen PF-Chemotherapien</p> <p>Ausschlusskriterien: Phase I Studien Retrospektive Studien Reviews, Kommentare, Case reports</p> <p>Teilnehmercharakteristika: k.A.</p>	<table border="1"> <tr> <td>PFS -3 Jahre, n</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS 5-Jahre, n</td> <td>809</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben 3-Jahre, n</td> <td>1765</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben 5-Jahre, n</td> <td>809</td> </tr> <tr> <td>Gesamtansprechen Therapie, n</td> <td>1723</td> </tr> </table>	PFS -3 Jahre, n		PFS 5-Jahre, n	809	Gesamtüberleben 3-Jahre, n	1765	Gesamtüberleben 5-Jahre, n	809	Gesamtansprechen Therapie, n	1723		<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Therapieansprechen, gesamt: PF vs. TPF</td> </tr> <tr> <td>ORR 5-Jahre[95%KI]</td> <td>OR=1,66 [1,35-2,05], p<0,001; I=38,8%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Toxizität: PF vs. TPF (HR>1 höhere Toxizität für TPF)</td> </tr> <tr> <td>Zweitutimore</td> <td>OR=2,32[0,93;5,72], p<0,057; I²=0%</td> </tr> <tr> <td>Toxisch bedingte Todesfälle</td> <td>OR=1,00 [0,48; 2,07], p=0,995; I²=0%</td> </tr> <tr> <td>neutropenisches Fieber</td> <td>OR=2,36 [1,62; 3,46], p<0,001; I²=47,4%</td> </tr> <tr> <td>Durchfall</td> <td>OR=1,57[1,05;2,36]; p=0,03; I²=0%</td> </tr> <tr> <td>Mukositis/Stomatitis</td> <td>OR=0,42 [0,22; 0,83]; p<0,012; I²=81,3%</td> </tr> <tr> <td>Fatigue, Lethargie, Asthenie</td> <td>OR=0,92(0,41; 2,08] p=0,846; I²=81,3%</td> </tr> </table>	Therapieansprechen, gesamt: PF vs. TPF		ORR 5-Jahre[95%KI]	OR=1,66 [1,35-2,05], p<0,001; I=38,8%	Toxizität: PF vs. TPF (HR>1 höhere Toxizität für TPF)		Zweitutimore	OR=2,32[0,93;5,72], p<0,057; I ² =0%	Toxisch bedingte Todesfälle	OR=1,00 [0,48; 2,07], p=0,995; I ² =0%	neutropenisches Fieber	OR=2,36 [1,62; 3,46], p<0,001; I ² =47,4%	Durchfall	OR=1,57[1,05;2,36]; p=0,03; I ² =0%	Mukositis/Stomatitis	OR=0,42 [0,22; 0,83]; p<0,012; I ² =81,3%	Fatigue, Lethargie, Asthenie	OR=0,92(0,41; 2,08] p=0,846; I ² =81,3%	<p>Studienpopulation (es fehlen wichtige Angaben zu Tumorlokalisation/-stadium Berücksichtigung der Studienqualität in der Formulierung der Schlussfolgerung</p> <p>Schwächen: Fehlende Liste des ausgeschlossenen Studien Suchstrategien nicht replizierbar, fehlendes Suchdatum Grafiken der Publikation schlecht lesbar</p> <p>Stärken:</p>	
PFS -3 Jahre, n																																		
PFS 5-Jahre, n	809																																	
Gesamtüberleben 3-Jahre, n	1765																																	
Gesamtüberleben 5-Jahre, n	809																																	
Gesamtansprechen Therapie, n	1723																																	
Therapieansprechen, gesamt: PF vs. TPF																																		
ORR 5-Jahre[95%KI]	OR=1,66 [1,35-2,05], p<0,001; I=38,8%																																	
Toxizität: PF vs. TPF (HR>1 höhere Toxizität für TPF)																																		
Zweitutimore	OR=2,32[0,93;5,72], p<0,057; I ² =0%																																	
Toxisch bedingte Todesfälle	OR=1,00 [0,48; 2,07], p=0,995; I ² =0%																																	
neutropenisches Fieber	OR=2,36 [1,62; 3,46], p<0,001; I ² =47,4%																																	
Durchfall	OR=1,57[1,05;2,36]; p=0,03; I ² =0%																																	
Mukositis/Stomatitis	OR=0,42 [0,22; 0,83]; p<0,012; I ² =81,3%																																	
Fatigue, Lethargie, Asthenie	OR=0,92(0,41; 2,08] p=0,846; I ² =81,3%																																	

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence						
				<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1323 478 1462 584">Neuropathie, peripher</td> <td data-bbox="1462 478 1731 584">OR=2,04 [0,88; 4,75], p=0,096; I²=0,0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 584 1462 660">Übelkeit/ Erbrechen</td> <td data-bbox="1462 584 1731 660">OR=0,79 [0,35; 1,79], p=0,578; I²=74,3%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 660 1462 737">Alopezie</td> <td data-bbox="1462 660 1731 737">OR=8,21 [3,99;16,92]; p=0,28; I²=0%</td> </tr> </table> <p data-bbox="1323 783 1731 999">Schlussfolgerungen d. Autoren: „The tax-PF induction chemotherapy improved PFS and OS, and the overall response rate (ORR) was better as compared to PF-based therapy regimens at the cost of a higher incidence of adverse events.”</p>	Neuropathie, peripher	OR=2,04 [0,88; 4,75], p=0,096; I ² =0,0%	Übelkeit/ Erbrechen	OR=0,79 [0,35; 1,79], p=0,578; I ² =74,3%	Alopezie	OR=8,21 [3,99;16,92]; p=0,28; I ² =0%	<p data-bbox="1758 478 1957 639">Flow-Chart der Studienselektion Biasbewertung der Einzelstudien (Jadad)</p> <p data-bbox="1758 676 1910 703">Funding: k.A.</p>	
Neuropathie, peripher	OR=2,04 [0,88; 4,75], p=0,096; I ² =0,0%											
Übelkeit/ Erbrechen	OR=0,79 [0,35; 1,79], p=0,578; I ² =74,3%											
Alopezie	OR=8,21 [3,99;16,92]; p=0,28; I ² =0%											

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------

2.7.2. Primärliteratur

<p>Hitt, R., et al. (2005). Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. <u>J Clin Oncol</u> 23(34): 8636–8645.</p> <p>(Hitt et al., 2005)</p>	<p>Region / Setting: Spanien, multizentrisch (15 Zentren)</p>	<p>Intervention: TPF (Paclitaxel) Induktionschemotherapie</p> <p>Paclitaxel 175mg/m² i.v. Tag2, Cisplatin 100mg/m² Tag1, 5–FU kontinuierlich 500mg/m² Tag 2–6/jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>Kontrolle: PF– Induktionschemotherapie (ICT) Cisplatin 100mg/m² Tag1, 5–FU 1000mg/m² kontinuierlich Tag1–5/jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>Responder: Complete Response (CR), Partial Response (PR) >80% im Primärtumor ohne Progress d. LK Zusätzliche ChemoRT: Cisplatin 100mg/m² Tag1, 22, 43 + 70Gy RT (35 Fraktionen 2Gy über 7 Wochen)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p>	<p>Therapieansprechen komplett (Complete Remission CR) – primärer Endpunkt</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Organerhalt</p> <p>Akute Toxizität (Induktionschemotherapie, Chemoradiotherapie)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Ansprechen auf Induktionschemotherapie, %</td> </tr> <tr> <td>Ansprechen, insgesamt %</td> <td>68% p<0,001</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>komplettes Ansprechen, (CR)</td> <td>14% p<0,001</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>partiell Ansprechen</td> <td>54%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Stabiler Krankheitszustand</td> <td>14%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Fortschreiten der Erkrankung</td> <td>8%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Nicht evaluierbar</td> <td>10%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	Ansprechen auf Induktionschemotherapie, %			Ansprechen, insgesamt %	68% p<0,001	80%	komplettes Ansprechen, (CR)	14% p<0,001	33%	partiell Ansprechen	54%	47%	Stabiler Krankheitszustand	14%	11%	Fortschreiten der Erkrankung	8%	4%	Nicht evaluierbar	10%	5%	<p>Generierung der Randomisierungsequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Therapieansprechen (radiologische Review teilweise verblindet),</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
				PF	TPF																									
	Ansprechen auf Induktionschemotherapie, %																													
	Ansprechen, insgesamt %			68% p<0,001	80%																									
	komplettes Ansprechen, (CR)			14% p<0,001	33%																									
	partiell Ansprechen			54%	47%																									
	Stabiler Krankheitszustand			14%	11%																									
	Fortschreiten der Erkrankung			8%	4%																									
Nicht evaluierbar	10%	5%																												
<p>Rekrutierungszeitraum: 12/1998 – 12/2001</p>																														
<p>Follow-up: 23,2 Monate [Min:0,3–Max:60,3]</p>																														
<p>Einschlusskriterien: Histologisch gesicherte, bisher unbehandelte Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx Hypopharynx oder Larynx Stadium III oder IV messbare Erkrankung ECOG Performance Status ≤1 adäquate Laborparameter und Organfunktion Schriftliche Einwilligungserklärung</p>																														
<p>Ausschlusskriterien: frühe Krankheitsstadien: T1N1M0, T2N1M0 oder M1 (Fernmetastasen)</p>																														
<p>Teilnehmercharakteristika:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n = 193)</th> <th>TPF (n=189)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		PF (n = 193)	TPF (n=189)																											
	PF (n = 193)	TPF (n=189)																												

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß			Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse		methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
	Median, Jahre	55	56		PF (n)	TP F(n)		Ansprechen auf Induktions- und Chemoradiotherapie, %		Gesamtüberleben, Organerhalt (+) geringes Risiko Zeit bis zum Therapieversagen, Toxizität: (?) unklares Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko Selektives Reporting (?) unklares Risiko Funding: Bristol-Myers Squibb Stärken:	
	Min-Max	37-74	31-75					Ansprechen, insgesamt %	88% 98%		
	Geschlecht, %			randomisierte Pat.	193	189		komplettes Ansprechen, (CR)	78% 88%		
	Männer	94	94	Lost to follow-up / Drop-Out (ICT)	19	9		partielles Ansprechen	10% 10%		
	Frauen	6	6	Analysiert für Therapieansprechen	174	180		Nicht evaluierbar	9% 0,8%		
	Primärtumorlokalisation, %			Teilnehmer mit Therapieansprechen (CR/PR>80%) → ChemoRT	95	114		Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)			
	Mundhöhle	13	13	Lost to follow-up / Drop-Out (ChemoRT)	7	1		Monate	12 20 [8,6-14,5] p=0,06 log-rank		
	Oropharynx	35	34	Analysiert für Therapieansprechen	89	113		Gesamtüberleben (OS)			
	Pharynx	21	23					Monate	37 43 p=0,04 log-rank		
	Larynx	31	30								
	Operabel/Resizierbar, %										
	Ja	34	36								
	Nein	66	64								
	Krankheitsstadium, %										
	III	17	15								
	IV	83	85								
	Tumor-/Lymphknotenstadium, %										
	T3N0	8,8	9,0								

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population			Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß		Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse			methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
	T4N0	8,3	15,3	Analysiert für Organerhalt	134		2-Jahre	53,6%	66,5%		
	T2N1	0	0,5	Analysiert für akute Toxizität (Induktionschemotherapie)	382	Organerhalt (Teilnehmer mit Larynx Tumoren und Primärtumoren mit initial operablen Tumoren)			Teilnehmer Flussdiagramm Fallzahlplanung Verblindung der Auswertung des Therapieansprechens Veröffentlichung der Interressenkonflikte		
	T3N1	7,8	5,8			Gesamt	52%	63%			
	T4N1	12,4	12,2	Analysiert für akute Toxizität (Chemoradiotherapie)	190	Toxizität, Grad 3-4 (während InduktionsChemo)			Schwächen: Auswertungsprinzip nicht explizit erwähnt Kurzes Follow-Up Kein Studienprotokoll veröffentlicht		
	T1N2	0,5	0			Gesamt	P=0,049				
	T2N2	7,8	4,8			Gesamt			68%	60%	
	T3N2	15,5	15,9			Toxisch bedingte Todesfälle			4%	2%	
	T4N2	23,8	24,9			Neutropenie			36%	37%	
	T1N3	1,0	1,1			Fieberhafte Neutropenie			5%	8%	
	T2N3	2,1	3,2			Mukositis, Grad 2-4			53%	16%	
	T3N3	3,6	2,1			Übelkeit/Erbrechen			8%	6%	
	T4N3	8,3	5,3								

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																														
				<table border="1"> <tr> <td>Fatigue</td> <td>6%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Periphere Neuropathie, Grad 2-4</td> <td>3%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität, Grad 3-4 (während Chemoradiotherapie), N=190</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>86%</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>Toxisch bedingte Todesfälle</td> <td>2%</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>20%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>febrile Neutropenie</td> <td>4%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Mukositis, Grad 2-4</td> <td>55%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen</td> <td>7%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>8%</td> <td>10%</td> </tr> </table>	Fatigue	6%	3%	Periphere Neuropathie, Grad 2-4	3%	8%	Toxizität, Grad 3-4 (während Chemoradiotherapie), N=190			Gesamt	86%	83%	Toxisch bedingte Todesfälle	2%	0,5%	Neutropenie	20%	32%	febrile Neutropenie	4%	0%	Mukositis, Grad 2-4	55%	34%	Übelkeit/Erbrechen	7%	4%	Fatigue	8%	10%		
Fatigue	6%	3%																																		
Periphere Neuropathie, Grad 2-4	3%	8%																																		
Toxizität, Grad 3-4 (während Chemoradiotherapie), N=190																																				
Gesamt	86%	83%																																		
Toxisch bedingte Todesfälle	2%	0,5%																																		
Neutropenie	20%	32%																																		
febrile Neutropenie	4%	0%																																		
Mukositis, Grad 2-4	55%	34%																																		
Übelkeit/Erbrechen	7%	4%																																		
Fatigue	8%	10%																																		

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																								
				<table border="1"> <tr> <td>Periphere Neuropathie, Grad 2-4</td> <td>11%</td> <td>17%</td> </tr> </table>	Periphere Neuropathie, Grad 2-4	11%	17%																																																																							
Periphere Neuropathie, Grad 2-4	11%	17%																																																																												
<p>Hitt, R., et al. (2014). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. <i>Ann Oncol</i> 25(1): 216-225.</p> <p>(Hitt et al., 2014)</p> <p>TTCC2002</p> <p>ID: NCT00261703</p>	<p>Region / Setting: Spanien, multizentrisch (19 Studienzentren), 3 armige Studie</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 12/2002 - 05/2007</p> <p>Follow-Up, Median : 22,1 Monate (PF-Schema), 23,8 Monate (TPF-Schema), 23,7 Monate (Chemoradiotherapie)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Histologisch gesicherte, fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oro- Hypopharynx, Larynx (Primärtumor) -Stadium III oder IV (AJCC) -Ohne Fernmetastasen -Nicht operabel/resizierbar -≥ 1 messbare Läsion nach RECIST Kriterien -Alter ≥ 18 Jahre -ECOG Performance Status ≤ 1 -Adäquate Laborparameter und Organfunktion (renal, hepatisch) -Schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 Grad periphere Neuropathien <p>Teilnehmercharakteristika:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n = 156)</th> <th>TPF (n=155)</th> <th>ChemoRT (n=128)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median, Jahre</td> <td>57,5</td> <td>58,1</td> <td>56,5</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>35,1-85,3</td> <td>35,7-78,8</td> <td>25,1-80,0</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n = 156)	TPF (n=155)	ChemoRT (n=128)	Median, Jahre	57,5	58,1	56,5	Min-Max	35,1-85,3	35,7-78,8	25,1-80,0	<p>Intervention 1: PF- Induktionschemotherapie Cisplatin 100mg/m² Tag1 , 5-FU 1000mg/m² kontinuierlich Tag1-5/jede 3 Wochen, 3 Zyklen → Radiochemotherapie 7 Wochen (3-8 Wochen nach Induktionschemotherapie)</p> <p>Intervention 2: TPF Induktionschemotherapie: Docetaxel 75mg/m² i.v. Tag1,Cisplatin 75mg/m² Tag1 , 5-FU kontinuierlich 750mg/m² Tag1-5/jede 3 Wochen, 3 Zyklen → Radiochemotherapie 7 Wochen (3-8 Wochen nach Induktionschemotherapie)</p> <p>Kontrolle: konkurrenente Chemoradiotherapie (ChemoRT): Cisplatin 100mg/m² (T1,22,43) + Radiotherapie: konventionelle Fraktionierung 70Gy (1,8-2Gy/Tag/ 5Tage pro Woche) und 50Gy in LK-Bereich in Falle von mikroskopischer Erkrankung</p> <p>Teilnehmerfluß: N=439</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n)</th> <th>TPF (n)</th> <th>ChemoRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>156</td> <td>155</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Therapie erhalten</td> <td>153</td> <td>156</td> <td>118</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n)	TPF (n)	ChemoRT	randomisierte Pat.	156	155	128	Therapie erhalten	153	156	118	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) - Primäre Endpunkt</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) - Primäre Endpunkt</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> <th>ChemoRT</th> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Intention-to-Treat Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>14,3</td> <td>14,6</td> <td>13,8</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit: Vergleich Studienarme</td> <td colspan="3">PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51 TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Per-Protocol Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>18,1</td> <td>20,4</td> <td>13,3</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit: Vergleich Studienarme</td> <td colspan="3">PF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,58;1,05]; p=0,10 TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,53;0,98]; p=0,04</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Intention-to-Treat Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>7,9</td> <td>7,9</td> <td>8,2</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit: Vergleich Studienarme</td> <td colspan="3">PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,70</td> </tr> </table>		PF	TPF	ChemoRT	Progressionsfreies Überleben (PFS)				Intention-to-Treat Population				Monate, median [KI95%]	14,3	14,6	13,8	Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51 TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51			Per-Protocol Population				Monate, median [KI95%]	18,1	20,4	13,3	Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,58;1,05]; p=0,10 TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,53;0,98]; p=0,04			Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)				Intention-to-Treat Population				Monate, median [KI95%]	7,9	7,9	8,2	Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,70			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko, zentralisiert</p> <p>Verdeckte Gruppenzugebung: (+) geringes Risiko, zentralisiert</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (+) geringes Risiko</p> <p>Alle anderen Endpunkte (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten): (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	PF (n = 156)	TPF (n=155)	ChemoRT (n=128)																																																																											
Median, Jahre	57,5	58,1	56,5																																																																											
Min-Max	35,1-85,3	35,7-78,8	25,1-80,0																																																																											
	PF (n)	TPF (n)	ChemoRT																																																																											
randomisierte Pat.	156	155	128																																																																											
Therapie erhalten	153	156	118																																																																											
	PF	TPF	ChemoRT																																																																											
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																																														
Intention-to-Treat Population																																																																														
Monate, median [KI95%]	14,3	14,6	13,8																																																																											
Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51 TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51																																																																													
Per-Protocol Population																																																																														
Monate, median [KI95%]	18,1	20,4	13,3																																																																											
Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,58;1,05]; p=0,10 TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,53;0,98]; p=0,04																																																																													
Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)																																																																														
Intention-to-Treat Population																																																																														
Monate, median [KI95%]	7,9	7,9	8,2																																																																											
Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,70																																																																													

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																																																																																																							
	<table border="1"> <tr><td colspan="4">Geschlecht, %</td></tr> <tr><td>Männer</td><td>93,0%</td><td>93,6%</td><td>89,8%</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>7,1%</td><td>6,5%</td><td>10,2%</td></tr> <tr><td colspan="4">Primärtumorklassifikation, %</td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>21,8%</td><td>21,3%</td><td>20,3%</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>43,0%</td><td>42,6%</td><td>42,2%</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>17,3%</td><td>18,7%</td><td>19,5%</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>18,0%</td><td>17,4%</td><td>18,0%</td></tr> <tr><td colspan="4">Krankheitsstadium, %</td></tr> <tr><td>III</td><td>2,6%</td><td>1,9%</td><td>2,3%</td></tr> <tr><td>IV</td><td>97,4%</td><td>98,1%</td><td>97,7%</td></tr> <tr><td colspan="4">Tumorstadium, %</td></tr> <tr><td>T0</td><td>0</td><td>0</td><td>0,8%</td></tr> <tr><td>T1</td><td>1,3%</td><td>0,7%</td><td>0,8%</td></tr> <tr><td>T2</td><td>9,0%</td><td>11,0%</td><td>9,4%</td></tr> <tr><td>T3</td><td>10,3%</td><td>11,6%</td><td>14,1%</td></tr> <tr><td>T4</td><td>79,5%</td><td>76,8%</td><td>75,0%</td></tr> <tr><td colspan="4">Lymphknotenstatus, %</td></tr> <tr><td>N0</td><td>17,3</td><td>17,4%</td><td>14,8%</td></tr> <tr><td>N1</td><td>15,4</td><td>16,1%</td><td>22,7%</td></tr> <tr><td>N2</td><td>54,5</td><td>58,1%</td><td>50,0%</td></tr> <tr><td>N3</td><td>12,8</td><td>8,4%</td><td>12,5%</td></tr> </table>	Geschlecht, %				Männer	93,0%	93,6%	89,8%	Frauen	7,1%	6,5%	10,2%	Primärtumorklassifikation, %				Mundhöhle	21,8%	21,3%	20,3%	Oropharynx	43,0%	42,6%	42,2%	Larynx	17,3%	18,7%	19,5%	Hypopharynx	18,0%	17,4%	18,0%	Krankheitsstadium, %				III	2,6%	1,9%	2,3%	IV	97,4%	98,1%	97,7%	Tumorstadium, %				T0	0	0	0,8%	T1	1,3%	0,7%	0,8%	T2	9,0%	11,0%	9,4%	T3	10,3%	11,6%	14,1%	T4	79,5%	76,8%	75,0%	Lymphknotenstatus, %				N0	17,3	17,4%	14,8%	N1	15,4	16,1%	22,7%	N2	54,5	58,1%	50,0%	N3	12,8	8,4%	12,5%	<table border="1"> <tr><td>Nach Induktionschemotherapie: anschl. Konventionelle ChemoRT erhalten</td><td>114</td><td>106</td><td>--</td></tr> <tr><td>ITT-Analyse</td><td>156</td><td>155</td><td>128</td></tr> <tr><td>Per-protocol Analyse</td><td>118</td><td>113</td><td>118</td></tr> <tr><td>Safety Analyse</td><td>156</td><td>153</td><td>118</td></tr> </table>	Nach Induktionschemotherapie: anschl. Konventionelle ChemoRT erhalten	114	106	--	ITT-Analyse	156	155	128	Per-protocol Analyse	118	113	118	Safety Analyse	156	153	118	<table border="1"> <tr><td>TPF vs. konk. ChemoRT : HR=0,99 [0,77;1,30]; p=0,99</td><td colspan="3"></td></tr> <tr><td>Per-Protocol Population</td><td colspan="3"></td></tr> <tr><td>Monate, median [KI95%]</td><td>12,4</td><td>14,0</td><td>8,6</td></tr> <tr><td>Wirksamkeit: PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,74 [0,55;0,995]; p=0,046</td><td colspan="3"></td></tr> <tr><td>Studienarme TPF vs. konk. ChemoRT: HR=0,70 [0,52;1,95]; p=0,02</td><td colspan="3"></td></tr> <tr><td colspan="4">Gesamtüberleben (OS)</td></tr> <tr><td>Monate</td><td>37,1</td><td>35,6</td><td>29,4</td></tr> <tr><td></td><td colspan="3">Nicht signifikant</td></tr> <tr><td colspan="4">Lokoregionale Kontrolle</td></tr> <tr><td colspan="4">Intention-to-Treat Population</td></tr> <tr><td>Gesamt, %</td><td>51,3</td><td>52,9</td><td>49,2</td></tr> <tr><td></td><td colspan="3">p=0,83</td></tr> <tr><td colspan="4">Per Protokoll Population</td></tr> <tr><td>Gesamt, %</td><td>62,1%</td><td>68,1%</td><td>51,7%</td></tr> <tr><td></td><td colspan="3">p=0,03</td></tr> <tr><td colspan="4">Toxizität, Grad 3-4 (während Induktionschemo)</td></tr> <tr><td></td><td>PF (n=156)</td><td>TPF (n=153)</td><td>ChemoRT (n=0)</td></tr> <tr><td>Neutropenie, %</td><td>34,6%</td><td>19,0%</td><td></td></tr> <tr><td>febrile Neutropenie, %</td><td>1,9%</td><td>17,0%</td><td></td></tr> <tr><td>Stomatitis, %</td><td>14,7%</td><td>9,1%</td><td></td></tr> </table>	TPF vs. konk. ChemoRT : HR=0,99 [0,77;1,30]; p=0,99				Per-Protocol Population				Monate, median [KI95%]	12,4	14,0	8,6	Wirksamkeit: PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,74 [0,55;0,995]; p=0,046				Studienarme TPF vs. konk. ChemoRT: HR=0,70 [0,52;1,95]; p=0,02				Gesamtüberleben (OS)				Monate	37,1	35,6	29,4		Nicht signifikant			Lokoregionale Kontrolle				Intention-to-Treat Population				Gesamt, %	51,3	52,9	49,2		p=0,83			Per Protokoll Population				Gesamt, %	62,1%	68,1%	51,7%		p=0,03			Toxizität, Grad 3-4 (während Induktionschemo)					PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)	Neutropenie, %	34,6%	19,0%		febrile Neutropenie, %	1,9%	17,0%		Stomatitis, %	14,7%	9,1%		<p>Selektives Reporting (geringes Risiko)</p> <p>Funding: Sanofi-Aventis</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmer Flussdiagramm - Fallzahlplanung - Veröffentlichung der Interessenskonflikte - Auswertung: 'Intention-to-treat' und 'per protocol' <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kurzes Follow-Up 	
Geschlecht, %																																																																																																																																																																																													
Männer	93,0%	93,6%	89,8%																																																																																																																																																																																										
Frauen	7,1%	6,5%	10,2%																																																																																																																																																																																										
Primärtumorklassifikation, %																																																																																																																																																																																													
Mundhöhle	21,8%	21,3%	20,3%																																																																																																																																																																																										
Oropharynx	43,0%	42,6%	42,2%																																																																																																																																																																																										
Larynx	17,3%	18,7%	19,5%																																																																																																																																																																																										
Hypopharynx	18,0%	17,4%	18,0%																																																																																																																																																																																										
Krankheitsstadium, %																																																																																																																																																																																													
III	2,6%	1,9%	2,3%																																																																																																																																																																																										
IV	97,4%	98,1%	97,7%																																																																																																																																																																																										
Tumorstadium, %																																																																																																																																																																																													
T0	0	0	0,8%																																																																																																																																																																																										
T1	1,3%	0,7%	0,8%																																																																																																																																																																																										
T2	9,0%	11,0%	9,4%																																																																																																																																																																																										
T3	10,3%	11,6%	14,1%																																																																																																																																																																																										
T4	79,5%	76,8%	75,0%																																																																																																																																																																																										
Lymphknotenstatus, %																																																																																																																																																																																													
N0	17,3	17,4%	14,8%																																																																																																																																																																																										
N1	15,4	16,1%	22,7%																																																																																																																																																																																										
N2	54,5	58,1%	50,0%																																																																																																																																																																																										
N3	12,8	8,4%	12,5%																																																																																																																																																																																										
Nach Induktionschemotherapie: anschl. Konventionelle ChemoRT erhalten	114	106	--																																																																																																																																																																																										
ITT-Analyse	156	155	128																																																																																																																																																																																										
Per-protocol Analyse	118	113	118																																																																																																																																																																																										
Safety Analyse	156	153	118																																																																																																																																																																																										
TPF vs. konk. ChemoRT : HR=0,99 [0,77;1,30]; p=0,99																																																																																																																																																																																													
Per-Protocol Population																																																																																																																																																																																													
Monate, median [KI95%]	12,4	14,0	8,6																																																																																																																																																																																										
Wirksamkeit: PF vs. konk. ChemoRT: HR=0,74 [0,55;0,995]; p=0,046																																																																																																																																																																																													
Studienarme TPF vs. konk. ChemoRT: HR=0,70 [0,52;1,95]; p=0,02																																																																																																																																																																																													
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																																																																																																													
Monate	37,1	35,6	29,4																																																																																																																																																																																										
	Nicht signifikant																																																																																																																																																																																												
Lokoregionale Kontrolle																																																																																																																																																																																													
Intention-to-Treat Population																																																																																																																																																																																													
Gesamt, %	51,3	52,9	49,2																																																																																																																																																																																										
	p=0,83																																																																																																																																																																																												
Per Protokoll Population																																																																																																																																																																																													
Gesamt, %	62,1%	68,1%	51,7%																																																																																																																																																																																										
	p=0,03																																																																																																																																																																																												
Toxizität, Grad 3-4 (während Induktionschemo)																																																																																																																																																																																													
	PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)																																																																																																																																																																																										
Neutropenie, %	34,6%	19,0%																																																																																																																																																																																											
febrile Neutropenie, %	1,9%	17,0%																																																																																																																																																																																											
Stomatitis, %	14,7%	9,1%																																																																																																																																																																																											

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																												
				<table border="1"> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen, %</td> <td>3,2%</td> <td>9,9%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neurotoxizität, %</td> <td>0,6%</td> <td>0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Toxizität, Grad 3-4 (während Chemoradiotherapie)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>PF (n=114)</td> <td>TPF (n=106)</td> <td>ChemoRT (n=118)</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle</td> <td>4 (4,3)</td> <td>7 (6,9%)</td> <td>2 (2,6%)</td> </tr> <tr> <td>Toxizität, n(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neutropenie, %</td> <td>20,2%</td> <td>30,2%</td> <td>0,9%</td> </tr> <tr> <td>febrile Neutropenie</td> <td>0,9%</td> <td>4,7%</td> <td>0,9%</td> </tr> <tr> <td>Stomatitis, %</td> <td>50,0%</td> <td>49,0%</td> <td>33,0%</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen, %</td> <td>7,0%</td> <td>7,5%</td> <td>13,6%</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie, %</td> <td>2,6%</td> <td>0,9%</td> <td>1,7%</td> </tr> </table>	Übelkeit/Erbrechen, %	3,2%	9,9%		Neurotoxizität, %	0,6%	0%		Toxizität, Grad 3-4 (während Chemoradiotherapie)					PF (n=114)	TPF (n=106)	ChemoRT (n=118)	Todesfälle	4 (4,3)	7 (6,9%)	2 (2,6%)	Toxizität, n(%)				Neutropenie, %	20,2%	30,2%	0,9%	febrile Neutropenie	0,9%	4,7%	0,9%	Stomatitis, %	50,0%	49,0%	33,0%	Übelkeit/Erbrechen, %	7,0%	7,5%	13,6%	Neuropathie, %	2,6%	0,9%	1,7%		
Übelkeit/Erbrechen, %	3,2%	9,9%																																																
Neurotoxizität, %	0,6%	0%																																																
Toxizität, Grad 3-4 (während Chemoradiotherapie)																																																		
	PF (n=114)	TPF (n=106)	ChemoRT (n=118)																																															
Todesfälle	4 (4,3)	7 (6,9%)	2 (2,6%)																																															
Toxizität, n(%)																																																		
Neutropenie, %	20,2%	30,2%	0,9%																																															
febrile Neutropenie	0,9%	4,7%	0,9%																																															
Stomatitis, %	50,0%	49,0%	33,0%																																															
Übelkeit/Erbrechen, %	7,0%	7,5%	13,6%																																															
Neuropathie, %	2,6%	0,9%	1,7%																																															
				<p>Schlussfolgerungen d. Autoren: „This trial failed to show any advantage of induction chemotherapy regimes followed by concurrent chemoradiotherapy (ICT-CCRT) over chemoradiotherapy alone in patients with unresectable locoregionally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck.“</p>																																														
Lorch, J. H., et al. (2011). Induction chemotherapy with	Region / Setting: : international/ multizentrisch, 55 Zentren: USA, Kanada, Argentinien, Europa	Intervention: TPF (Docetaxel) Induktionschemotherapie mit TPF → anschließend Chemoradiotherapie	Gesamtüberleben (OS)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>PF (N=246)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> </table>			PF (N=246)	Gesamtüberleben (OS)			Generierung der Randomisierungssequenz:	Studientyp:																																						
		PF (N=246)																																																
Gesamtüberleben (OS)																																																		

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																															
<p>cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 12(2): 153-159.</p> <p>(Lorch et al., 2011) TAX324</p> <p>ID: NCT00273546</p> <p>Basierend auf RCT: (Posner et al., 2007)</p>	<p>Rekrutierungszeitraum: 05/1999 - 12/2003</p> <p>Follow-up: Median 72,2 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelte Patienten mit messbaren, nicht-metastasierten, histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom: Mundhöhle, Larynx, Oropharynx oder Hypopharynx Stadium III oder IV Operabel (technisch resizierbar) Möglichkeit des Organerhalts, operabel mit geringer Heilungschance oder inoperabel <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vorherige Chemotherapie oder Radiotherapie Krebsdiagnose innerhalb der letzten 5 Jahre Zweitumore Vorherige OP wegen Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches starker Gewichtsabnahme (>=20% Körpergewicht) in den letzten 3 Monaten Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten <p>Teilnehmercharakteristika: TAX 324: n=501</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>PF (N=246)</th> <th>TPF (N=255)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median, Jahre (min-max)</td> <td>56 (33-80)</td> <td>55 (38-82)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, n</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>204 (83%)</td> <td>215 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>42 (17%)</td> <td>40 (16%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumoralokalisation n</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>38 (15%)</td> <td>33 (13%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>132 (53%)</td> <td>132 (52%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>34 (13%)</td> <td>42 (16%)</td> </tr> </tbody> </table>	Alter	PF (N=246)	TPF (N=255)	Median, Jahre (min-max)	56 (33-80)	55 (38-82)	Geschlecht, n			Männer	204 (83%)	215 (84%)	Frauen	42 (17%)	40 (16%)	Primärtumoralokalisation n			Mundhöhle	38 (15%)	33 (13%)	Oropharynx	132 (53%)	132 (52%)	Hypopharynx	34 (13%)	42 (16%)	<p>Docetaxel 75mg/m2 i.v., Cisplatin 100mg/m2, 5-FU kontinuierlich über 4 Tage/jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>Kontrolle:</p> <p>PF- Induktionschemotherapie → anschließend Chemoradiotherapie Cisplatin 100mg/m2, 5-FU 1000mg/m2 kontinuierlich über 5 Tage, jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>- 3-8 Wochen nach der Anfang des dritten Zyklus(Tag 22-56): 7 Wochen ChemoRT: Carboplatin wöchentlich (1,5 AUC) , RT täglich 70-74Gy (2Gy/Tag/5Tage pro Woche), LK 60-74Gy</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ausgewertet: OS und PFS</td> <td>24 6</td> <td>25 5</td> </tr> <tr> <td>Loss-to follow Up</td> <td>26</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Für diese Patienten wurden Daten vom Studienbeginn 2005 genutzt</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Subgruppenanalyse: nur Teilnehmer mit Karzinomen des Hypopharynx und Larynx</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: PFS</td> <td>76</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	Ausgewertet: OS und PFS	24 6	25 5	Loss-to follow Up	26	35	Für diese Patienten wurden Daten vom Studienbeginn 2005 genutzt			Subgruppenanalyse: nur Teilnehmer mit Karzinomen des Hypopharynx und Larynx			Ausgewertet: PFS	76	90	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Behandlungsassoziierte Spättoxizität: enterale Ernährungssonde und Tracheostomie)</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Mediane Überlebensdauer (Monate)</td> <td></td> <td>34,8</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>HR=0,74[0,58-1,04] p=0,014</td> </tr> <tr> <td>Mediane Überlebensdauer, nur Larynx, Monate</td> <td></td> <td>24,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>HR=0,72[0,41-1,28] p=0,045</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td></td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>Mediane Überlebensdauer (Monate)</td> <td></td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>HR=0,75[0,60-0,94] p=0,019</td> </tr> <tr> <td>nur Larynx, Monate</td> <td></td> <td>10,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>HR=0,60[0,37-0,96] p=0,032</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td></td> <td>34%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Langzeittoxizität:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Enterale Ernährungssonde, n</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>63</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>8</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Keine Info</td> <td>30</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,14 (Fischer exakt)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tracheostomie</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td>63</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>8</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Keine Info</td> <td>30</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,60 (Fischer exakt)</td> </tr> </tbody> </table>	Mediane Überlebensdauer (Monate)		34,8			HR=0,74[0,58-1,04] p=0,014	Mediane Überlebensdauer, nur Larynx, Monate		24,9			HR=0,72[0,41-1,28] p=0,045	5-Jahre, %		42%	Progressionsfreies Überleben			Mediane Überlebensdauer (Monate)		13,2			HR=0,75[0,60-0,94] p=0,019	nur Larynx, Monate		10,1			HR=0,60[0,37-0,96] p=0,032	5-Jahre, %		34%		PF	TPF	Enterale Ernährungssonde, n			Nein	63	88	Ja	8	3	Keine Info	30	40		p=0,14 (Fischer exakt)		Tracheostomie			Nein	63	86	Ja	8	6	Keine Info	30	39		P=0,60 (Fischer exakt)		<p>(+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal:</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Progressionsfreies Überleben, Langzeittoxizität:</p> <p>(?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten):</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fallzahlplanung Ergebnisdarstellung für Subgruppen (Larynx/Hypopharynx) 	<p>Langzeit Follow-Up eines RCTs</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Bewertung zugrundeliegender RCT: 1b Posner et al., 2007</p>
Alter	PF (N=246)	TPF (N=255)																																																																																																																			
Median, Jahre (min-max)	56 (33-80)	55 (38-82)																																																																																																																			
Geschlecht, n																																																																																																																					
Männer	204 (83%)	215 (84%)																																																																																																																			
Frauen	42 (17%)	40 (16%)																																																																																																																			
Primärtumoralokalisation n																																																																																																																					
Mundhöhle	38 (15%)	33 (13%)																																																																																																																			
Oropharynx	132 (53%)	132 (52%)																																																																																																																			
Hypopharynx	34 (13%)	42 (16%)																																																																																																																			
	PF	TPF																																																																																																																			
Ausgewertet: OS und PFS	24 6	25 5																																																																																																																			
Loss-to follow Up	26	35																																																																																																																			
Für diese Patienten wurden Daten vom Studienbeginn 2005 genutzt																																																																																																																					
Subgruppenanalyse: nur Teilnehmer mit Karzinomen des Hypopharynx und Larynx																																																																																																																					
Ausgewertet: PFS	76	90																																																																																																																			
Mediane Überlebensdauer (Monate)		34,8																																																																																																																			
		HR=0,74[0,58-1,04] p=0,014																																																																																																																			
Mediane Überlebensdauer, nur Larynx, Monate		24,9																																																																																																																			
		HR=0,72[0,41-1,28] p=0,045																																																																																																																			
5-Jahre, %		42%																																																																																																																			
Progressionsfreies Überleben																																																																																																																					
Mediane Überlebensdauer (Monate)		13,2																																																																																																																			
		HR=0,75[0,60-0,94] p=0,019																																																																																																																			
nur Larynx, Monate		10,1																																																																																																																			
		HR=0,60[0,37-0,96] p=0,032																																																																																																																			
5-Jahre, %		34%																																																																																																																			
	PF	TPF																																																																																																																			
Enterale Ernährungssonde, n																																																																																																																					
Nein	63	88																																																																																																																			
Ja	8	3																																																																																																																			
Keine Info	30	40																																																																																																																			
	p=0,14 (Fischer exakt)																																																																																																																				
Tracheostomie																																																																																																																					
Nein	63	86																																																																																																																			
Ja	8	6																																																																																																																			
Keine Info	30	39																																																																																																																			
	P=0,60 (Fischer exakt)																																																																																																																				

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																											
	<table border="1"> <tr> <td>Larynx</td> <td>42 (17%)</td> <td>48 (19%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium, n (%)</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>9 (4%)</td> <td>13 (5%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>56 (23%)</td> <td>43 (17%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>88 (35%)</td> <td>74 (29%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>90 (37%)</td> <td>124 (48%)</td> </tr> <tr> <td>Tx</td> <td>3 (1%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenstatus n</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>35 (14)</td> <td>42 (16%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>49 (20)</td> <td>53 (21%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>123 (50)</td> <td>128 (50%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>38 (15)</td> <td>32 (13)</td> </tr> <tr> <td>Nx</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Allgemeine Krankheitsstadium n</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>46 (19%)</td> <td>41 (16%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>199 (81%)</td> <td>214 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>1 (<1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">HPV-Status n (%)</td> </tr> <tr> <td>negative</td> <td>79 (32%)</td> <td>81 (32%)</td> </tr> <tr> <td>positive</td> <td>30 (12%)</td> <td>35 (14%)</td> </tr> <tr> <td>unbekannt</td> <td>137 (56%)</td> <td>139 (55%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ursache für Inoperabilität, n (%)</td> </tr> <tr> <td>technisch nicht resizierbar</td> <td>84 (34%)</td> <td>92 (36%)</td> </tr> <tr> <td>geringe Heilungschance mittels Chirurgie</td> <td>75 (30%)</td> <td>78 (31%)</td> </tr> <tr> <td>Organerhalt</td> <td>87 (35%)</td> <td>85 (33%)</td> </tr> </table>	Larynx	42 (17%)	48 (19%)	Tumorstadium, n (%)			T1	9 (4%)	13 (5%)	T2	56 (23%)	43 (17%)	T3	88 (35%)	74 (29%)	T4	90 (37%)	124 (48%)	Tx	3 (1%)	1 (<1%)	Lymphknotenstatus n			N0	35 (14)	42 (16%)	N1	49 (20)	53 (21%)	N2	123 (50)	128 (50%)	N3	38 (15)	32 (13)	Nx	1 (<1)	0	Allgemeine Krankheitsstadium n			III	46 (19%)	41 (16%)	IV	199 (81%)	214 (84%)	Unbekannt	1 (<1%)	0	HPV-Status n (%)			negative	79 (32%)	81 (32%)	positive	30 (12%)	35 (14%)	unbekannt	137 (56%)	139 (55%)	Ursache für Inoperabilität, n (%)			technisch nicht resizierbar	84 (34%)	92 (36%)	geringe Heilungschance mittels Chirurgie	75 (30%)	78 (31%)	Organerhalt	87 (35%)	85 (33%)	<p>Ausgewertet: Spättoxizität: 71 91 enterale Ernährungssonde Lebend 12/2008</p> <p>Fehlende Angabe: enterale Ernährungssonde 36 40</p> <p>Ausgewertet: Spättoxizität: 71 92 Tracheostomie</p> <p>fehlende Angabe zur Tracheostomie 30 39</p>		<p>Schlussfolgerungen d. Autoren: „Induction chemotherapy with TPF provides long-term survival benefit compared with PF in locally advanced head and neck cancer. Patients who are candidates for induction chemotherapy should be treated with TPF.“</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Anzahl fehlender Daten für Langzeittoxizität - Kein Flow-Chart für Teilnehmer - Datenerhebung retrospektiv in der Follow-Up Studie <p>Funding: Sanofi-Aventis</p>	
Larynx	42 (17%)	48 (19%)																																																																															
Tumorstadium, n (%)																																																																																	
T1	9 (4%)	13 (5%)																																																																															
T2	56 (23%)	43 (17%)																																																																															
T3	88 (35%)	74 (29%)																																																																															
T4	90 (37%)	124 (48%)																																																																															
Tx	3 (1%)	1 (<1%)																																																																															
Lymphknotenstatus n																																																																																	
N0	35 (14)	42 (16%)																																																																															
N1	49 (20)	53 (21%)																																																																															
N2	123 (50)	128 (50%)																																																																															
N3	38 (15)	32 (13)																																																																															
Nx	1 (<1)	0																																																																															
Allgemeine Krankheitsstadium n																																																																																	
III	46 (19%)	41 (16%)																																																																															
IV	199 (81%)	214 (84%)																																																																															
Unbekannt	1 (<1%)	0																																																																															
HPV-Status n (%)																																																																																	
negative	79 (32%)	81 (32%)																																																																															
positive	30 (12%)	35 (14%)																																																																															
unbekannt	137 (56%)	139 (55%)																																																																															
Ursache für Inoperabilität, n (%)																																																																																	
technisch nicht resizierbar	84 (34%)	92 (36%)																																																																															
geringe Heilungschance mittels Chirurgie	75 (30%)	78 (31%)																																																																															
Organerhalt	87 (35%)	85 (33%)																																																																															

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																														
<p>Posner M. R., et al. (2009). Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. Ann Oncol; 20(5):921-7. TAX324</p> <p>Subgruppenanalyse Larynx/ Hypopharynx</p>	<p>Region / Setting: internationale: international / multizentrisch, 55 Zentren in USA, Kanada, Argentinien, Europa</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 05/1999 - 12/2003</p> <p>Follow-up: Median 42 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bisher unbehandelte Patienten mit messbaren, nicht-metastasierten, histologisch Plattenepithelkarzinom: Mundhöhle, Larynx, Oropharynx oder Hypopharynx, hier nur Larynx- und Hypopharynx-Patienten analysiert - Stadium III oder IV - Operabel (technisch resizierbar) - Möglichkeit des Organerhalts, operabel mit geringer Heilungschance oder inoperabel <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Chemotherapie oder Radiotherapie - Krebsdiagnose innerhalb der letzten 5 Jahre - Zweitumore - Vorherige OP wegen Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches - starker Gewichtsabnahme (>=20% Körpergewicht) in den letzten 3 Monaten - Chronische obstruktive Lungenerkrankung mit Krankenhausaufenthalt in den letzten 12 Monaten <p>Teilnehmercharakteristika: TAX 324: n=501, für Gesamtgruppe siehe Studie Lorch et al. hier Subgruppe: nur <u>Larynx und Hypopharynx</u> (n=166)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF n=76</th> <th>TPF n=90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Operabilität, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nicht operabel</td> <td>20 (26%)</td> <td>23 (26%)</td> </tr> <tr> <td>niedrige Heilungschance</td> <td>16 (21%)</td> <td>22 (24%)</td> </tr> </tbody> </table>		PF n=76	TPF n=90	Operabilität, n (%)			Nicht operabel	20 (26%)	23 (26%)	niedrige Heilungschance	16 (21%)	22 (24%)	<p>Intervention: TPF (Docetaxel) Induktionstherapie mit TPF → anschließend Chemoradiotherapie: Docetaxel 75mg/m2 i.v., Cisplatin 100mg/m2, 5-FU kontinuierlich über 4 Tage/jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>Kontrolle: PF- Induktionstherapie → anschließend Chemoradiotherapie: Cisplatin 100mg/m2, 5-FU 1000mg/m2 kontinuierlich über 4 Tage, jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>Bei Respondern in beiden Gruppen: 3-8 Wochen nach der Anfang des dritten Zyklus(Tag 22-56): 7 Wochen ChemoRT: Carboplatin wöchentlich (1,5 AUC) , RT täglich 70-74Gy (2Gy/Tag/5Tage pro Woche), LK 60-74Gy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ausgewertet: Gesamtüberleben, PFS</td> <td>76</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Analyse bzgl. Chirurgie</td> <td>76</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Subgruppenanalyse nur Larynx</td> <td>42</td> <td>47</td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	Ausgewertet: Gesamtüberleben, PFS	76	90	Ausgewertet: Analyse bzgl. Chirurgie	76	87	Subgruppenanalyse nur Larynx	42	47	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Therapieversagen</p> <p>Überleben mit Larynx (LFS-laryngectomy-free survival)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=76)</th> <th>TPF (n=90)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Monate (Min-Max)</td> <td>24 (13-42)</td> <td>59 (31-NR)</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, %</td> <td>40%</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td colspan="2">HR= 0,62 [0,41-0,94] p=0,024</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Monate (Min-Max)</td> <td>11 (8-14)</td> <td>21 (12-59)</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, %</td> <td>29%</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR= 0,66 (0,45-0,97) p=0,032</td> </tr> <tr> <td>Therapieversagen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n (%)</td> <td>36 (47%) p=0,35</td> <td>36 (40%)</td> </tr> <tr> <td>Lokoregional, n (%)</td> <td>29 (38%) p=0,51</td> <td>29 (32%)</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen, n (%)</td> <td>5 (7%)</td> <td>5 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäre +Fernmetastasen, n (%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zweitumore, n (%)</td> <td>1 (1%)</td> <td>2 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Chirurgische Interventionen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>analysiert</td> <td>PF (n=76)</td> <td>TPF (n=87)</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorort, n(%)</td> <td>3 (4%)</td> <td>3 (3%)</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n=76)	TPF (n=90)	Gesamtüberleben (OS)			Median, Monate (Min-Max)	24 (13-42)	59 (31-NR)	3-Jahre, %	40%	57%	Gesamt [KI95%]	HR= 0,62 [0,41-0,94] p=0,024		Progressionsfreies Überleben (PFS)			Median, Monate (Min-Max)	11 (8-14)	21 (12-59)	3-Jahre, %	29%	43%	Gesamt	HR= 0,66 (0,45-0,97) p=0,032		Therapieversagen			Gesamt, n (%)	36 (47%) p=0,35	36 (40%)	Lokoregional, n (%)	29 (38%) p=0,51	29 (32%)	Fernmetastasen, n (%)	5 (7%)	5 (6%)	Lokoregionäre +Fernmetastasen, n (%)	1 (1%)	0	Zweitumore, n (%)	1 (1%)	2 (2%)	Chirurgische Interventionen			analysiert	PF (n=76)	TPF (n=87)	Primärtumorort, n(%)	3 (4%)	3 (3%)	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben, Laryngektomiefreies Überleben (+) geringes Risiko</p> <p>Progressionsfreies Überleben, Therapieversagen (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten): (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (+) geringes Risiko</p> <p>Stärken:</p>	<p>Studientyp: Post-Hoc Subgruppen-Analyse eines RCT</p> <p>Level of Evidence: Post-Hoc Analyse: 4</p> <p>Bewertung zugrundeliegender RCT: 1b (Posner et al., 2007)</p>
	PF n=76	TPF n=90																																																																																		
Operabilität, n (%)																																																																																				
Nicht operabel	20 (26%)	23 (26%)																																																																																		
niedrige Heilungschance	16 (21%)	22 (24%)																																																																																		
	PF	TPF																																																																																		
Ausgewertet: Gesamtüberleben, PFS	76	90																																																																																		
Ausgewertet: Analyse bzgl. Chirurgie	76	87																																																																																		
Subgruppenanalyse nur Larynx	42	47																																																																																		
	PF (n=76)	TPF (n=90)																																																																																		
Gesamtüberleben (OS)																																																																																				
Median, Monate (Min-Max)	24 (13-42)	59 (31-NR)																																																																																		
3-Jahre, %	40%	57%																																																																																		
Gesamt [KI95%]	HR= 0,62 [0,41-0,94] p=0,024																																																																																			
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																																																				
Median, Monate (Min-Max)	11 (8-14)	21 (12-59)																																																																																		
3-Jahre, %	29%	43%																																																																																		
Gesamt	HR= 0,66 (0,45-0,97) p=0,032																																																																																			
Therapieversagen																																																																																				
Gesamt, n (%)	36 (47%) p=0,35	36 (40%)																																																																																		
Lokoregional, n (%)	29 (38%) p=0,51	29 (32%)																																																																																		
Fernmetastasen, n (%)	5 (7%)	5 (6%)																																																																																		
Lokoregionäre +Fernmetastasen, n (%)	1 (1%)	0																																																																																		
Zweitumore, n (%)	1 (1%)	2 (2%)																																																																																		
Chirurgische Interventionen																																																																																				
analysiert	PF (n=76)	TPF (n=87)																																																																																		
Primärtumorort, n(%)	3 (4%)	3 (3%)																																																																																		

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population		Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad	
	Organerhalt	40 (53%)	45 (50%)		Neck dissection, n(%)	17 (22%)	9 (10%)	<ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalyse von TAX324: Larynx- und Hypopharynx-Patienten - Studienprotokoll veröffentlicht - Intention-to-treat Analyse
	Gesamt: resektable Tumore	56 (74%)	67 (74%)		Primärtumorort+	12 (16%)	7 (8%)	
	Primärtumorlokalisierung, n (%)				Neck Dissection, n(%)			
	Hypopharynx	34 (45%)	43 (48%)		Jegliche Chirurgie	32 (42%)	19 (22%)	
	Larynx	42 (55%)	47 (52%)			p=0,030		
	Alter, Jahre				Subgruppenanalyse: nur Larynx			
	Median (Jahre)	59 (37-80)	56 (39-82)		analysiert	PF(n=42)	TPF(n=47)	
	Tumorstadium, n (%)				Gesamtüberleben (OS)			
	T1/T2	17 (22%)	15 (17%)		Median, Monate (Min-Max)	25 (39- ?)	59 (13-NR)	
	T3	33 (43%)	35 (39%)		3-Jahre, %	45%	65%	
	T4	26 (34%)	40 (44%)		Gesamt [KI95%]	HR=0,58 [0,32-1,04]; p=0,07		
	Lymphknotenstatus, n (%)				Progressionsfreies Überleben (PFS)			
	N0/N1	33 (43%)	43 (48%)		Median, Monate (Min-Max)	10 (8-14)	35 (11-71)	
	N2	31 (41%)	35 (39%)		3-Jahre, %	26%	47%	
	N3	12 (16%)	12 (13%)		HR	HR=0,59 [0,35-1,00]; p=0,05		
	Krankheitsstadium, n (%)				Überleben bei Teilnehmern mit operablen Larynx-/Hypopharynx-tumoren			
	III	22 (29%)	22 (24%)			PF (n = 56)	TPF (n=67)	
	IV	54 (71%)	68 (76%)		Tumorlokalisierung			
					Hypopharynx, n(%)	18 (32%)	26 (39%)	
					Larynx, n(%)	38 (68%)	41 (61%)	
					Gesamtüberleben (OS)			

Schwächen:

- Post hoc Subgruppenanalyse- nicht konfirmatorisch, sondern explorativ zu bewerten
- Keine Fallzahlplanung für Subgruppenanalyse
- einige Angaben unterscheiden sich von Publikation Posner et al. 2007 (Einschlusskriterien)

Funding:

Sanofi-Aventis

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																					
Pointreau, Y., et al. (2009). Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. <u>J Natl</u>	Region / Setting: Frankreich / multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 12/2000–05/2005 Follow-up: Median 36 Monate Einschlusskriterien: – Operable Patienten	Intervention: TPF Induktionschemotherapie 3 Zykl. + RT mit/ohne CHEMO: Docetaxel 75mg/m ² + Cisplatin 75mg/m ² Tag 1, 5-FU 750mg/m ² i.v. 5Tage, 3 Zyklen (21Tage Intervall) Responder: RT 3–7 Wochen nach CHEMO Zyklus: 70Gy +	Larynxorganerhalt Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben (DFS) Akut-/ Spättoxizität	<table border="1"> <tr> <td>Median, Monate (Min–Max)</td> <td>27 (18–NR)</td> <td>71 (32–NR)</td> </tr> <tr> <td>3–Jahre, %</td> <td>47%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td colspan="2">HR 0,67 [0,41–1,11] p=0,12</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>12</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>3–Jahre, %</td> <td>32%</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR= 0,61 [0,40–0,96]; p=0,033</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Laryngektomiefreies Überleben (LFS)</td> </tr> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>18</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>2–Jahre, %</td> <td>37%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>3–Jahre, %</td> <td>32%</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt [KI95%]</td> <td colspan="2">HR= 0,59 [0,37–0,95]; p=0,030</td> </tr> </table>	Median, Monate (Min–Max)	27 (18–NR)	71 (32–NR)	3–Jahre, %	47%	58%	Gesamt [KI95%]	HR 0,67 [0,41–1,11] p=0,12		Progressionsfreies Überleben (PFS)			Median, Monate	12	21	3–Jahre, %	32%	48%	Gesamt	HR= 0,61 [0,40–0,96]; p=0,033		Laryngektomiefreies Überleben (LFS)			Median, Monate	18	39	2–Jahre, %	37%	58%	3–Jahre, %	32%	52%	Gesamt [KI95%]	HR= 0,59 [0,37–0,95]; p=0,030		<p>Schlussfolgerungen d. Autoren: In locally advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer (LHC), sequential therapy with induction TPF significantly improved survival and PFS versus PF. Among operable patients, TPF also significantly improved LFS and PFS. These results support use of sequential TPF followed by carboplatin chemoradiotherapy as a treatment option for organ preservation or to improve survival in locally advanced LHC.“</p>	Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko	Studientyp: RCT Level of Evidence: 1b
				Median, Monate (Min–Max)	27 (18–NR)	71 (32–NR)																																					
				3–Jahre, %	47%	58%																																					
				Gesamt [KI95%]	HR 0,67 [0,41–1,11] p=0,12																																						
				Progressionsfreies Überleben (PFS)																																							
				Median, Monate	12	21																																					
				3–Jahre, %	32%	48%																																					
				Gesamt	HR= 0,61 [0,40–0,96]; p=0,033																																						
				Laryngektomiefreies Überleben (LFS)																																							
				Median, Monate	18	39																																					
2–Jahre, %	37%	58%																																									
3–Jahre, %	32%	52%																																									
Gesamt [KI95%]	HR= 0,59 [0,37–0,95]; p=0,030																																										
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>PF</td> <td>TPF</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Larynxorganerhalt (LP)</td> </tr> <tr> <td>3–Jahre, %</td> <td>57,5%</td> <td>70,3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,03</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>3–Jahre, %</td> <td>60%</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,57</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> </table>		PF	TPF	Larynxorganerhalt (LP)			3–Jahre, %	57,5%	70,3%		P=0,03		Gesamtüberleben (OS)			3–Jahre, %	60%	60%		p=0,57		Krankheitsfreies Überleben (DFS)																					
	PF	TPF																																									
Larynxorganerhalt (LP)																																											
3–Jahre, %	57,5%	70,3%																																									
	P=0,03																																										
Gesamtüberleben (OS)																																											
3–Jahre, %	60%	60%																																									
	p=0,57																																										
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																											

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																																														
<p>Cancer Inst 101(7): 498-506.</p> <p>(Pointreau et al., 2009)</p> <p>ID: NCT00169182 GORTEC 2000-01</p>	<ul style="list-style-type: none"> Larynx-/Hypopharynx-tumore, die eine totale Laryngektomie benötigen Unbehandelte, histologisch gesicherte Tumore Stadien III oder IV ohne Fernmetastasen Karnofsky Performance Status >=70 Alter 18-75 Jahre Adäquate Laborparameter <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vorherige Kopf-Hals-Tumore Andere Krebserkrankung(-en) unzureichende Organfunktionen periphere Neuropathie Grad 2 <p>Teilnehmercharakteristika:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n = 103)</th> <th>TPF (n=110)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>56</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>37-75</td> <td>33-72</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, n, (%)</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>97 (94,2)</td> <td>101 (91,8)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>6 (5,8)</td> <td>9 (8,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>54 (52,4)</td> <td>61 (55,5)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>49 (47,6)</td> <td>49 (44,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Stadium, n (%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>24 (23,3)</td> <td>15 (13,6)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>63 (61,2)</td> <td>80 (72,8)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>16 (15,5)</td> <td>15 (13,6)</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n = 103)	TPF (n=110)	Alter, Jahre			Mittelwert	56	57	Min-Max	37-75	33-72	Geschlecht, n, (%)			Männer	97 (94,2)	101 (91,8)	Frauen	6 (5,8)	9 (8,2)	Primärtumorlokalisation, n (%)			Hypopharynx	54 (52,4)	61 (55,5)	Larynx	49 (47,6)	49 (44,5)	Stadium, n (%)			T2	24 (23,3)	15 (13,6)	T3	63 (61,2)	80 (72,8)	T4	16 (15,5)	15 (13,6)	<p>CHEMO (Cisplatin, Carboplatin und 5-FU oder eine Zweierkombination)</p> <p>Nonresponder: Totale Laryngektomie mit anschließender RT mit/ohne CHEMO</p> <p>Kontrolle: PF Induktionschemotherapie 3 Zyklen + RT mit oder ohne CHEMO</p> <p>Teilnehmerfluß: n=213</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n)</th> <th>TPF(n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>103</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Analysiert für Wirksamkeit</td> <td>103</td> <td>110</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n)	TPF(n)	Randomisiert	103	110	Lost to follow-up	0	1	Analysiert für Wirksamkeit	103	110	<p>Therapieerfolg</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>3-Jahre, %</td> <td>44%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,11</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ansprechen auf Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td>Ansprechen nach Induktions-CHEMO, gesamt %</td> <td>59,2%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,002</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wiederherstellung normaler Larynxmobilität</td> <td>29,1%</td> <td>42,7%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,034</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynxerhalt mittels RT nach Chemo angeboten</td> <td>55,3%</td> <td>78,3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p<0,001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Abwesenheit eines nachweisbaren Residualtumors</td> <td>35,8%</td> <td>66,4%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Akute Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Alopecie Grad 2, %</td> <td>2%</td> <td>19,4%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie Grad 4, %</td> <td>17,6%</td> <td>31,5%</td> </tr> <tr> <td>Fieberhafte Neutropenie, %</td> <td>5,8%</td> <td>10,9%</td> </tr> <tr> <td>Stomatitis Grad 3-4, %</td> <td>7,8%</td> <td>4,6%</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie Grad 3-4, %</td> <td>7,8%</td> <td>1,8%</td> </tr> <tr> <td>Anstieg Kreatinin Grad 2, %</td> <td>2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Larynxtoxizität (Induktion → konkurrente CHEMO)</td> <td>13,6%</td> <td>6,2%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0,1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schleimhaut Grad 3-4</td> <td>0%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>Speicheldrüsen Grad3-4</td> <td>2,2%</td> <td>6,1%</td> </tr> <tr> <td>Knochen Grad 3-4</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Subkutanes Gewebe Grad 3-4</td> <td>6,6%</td> <td>4,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung d. Autoren: „In patients with advanced larynx and hypopharynx carcinoma, TPF induction chemotherapy was superior to the PF regimen in terms of overall response</p>	3-Jahre, %	44%	58%		p=0,11		Ansprechen auf Chemotherapie			Ansprechen nach Induktions-CHEMO, gesamt %	59,2%	80%		P=0,002		Wiederherstellung normaler Larynxmobilität	29,1%	42,7%		p=0,034		Larynxerhalt mittels RT nach Chemo angeboten	55,3%	78,3%		p<0,001		Abwesenheit eines nachweisbaren Residualtumors	35,8%	66,4%	Akute Toxizität			Alopecie Grad 2, %	2%	19,4%	Neutropenie Grad 4, %	17,6%	31,5%	Fieberhafte Neutropenie, %	5,8%	10,9%	Stomatitis Grad 3-4, %	7,8%	4,6%	Thrombozytopenie Grad 3-4, %	7,8%	1,8%	Anstieg Kreatinin Grad 2, %	2%	0%	Spättoxizität			Larynxtoxizität (Induktion → konkurrente CHEMO)	13,6%	6,2%		p=0,1		Schleimhaut Grad 3-4	0%	1%	Speicheldrüsen Grad3-4	2,2%	6,1%	Knochen Grad 3-4	0%	0%	Subkutanes Gewebe Grad 3-4	6,6%	4,0%	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: Studie nicht verblindet. (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Larynxorganerhalt, Gesamtüberleben: (-) geringes Risiko</p> <p>andere Endpunkte: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (?) unklares Risiko</p> <p>Im Studienprotokoll zweiter Endpunkt: 5-Jahre Überleben</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer Flussdiagramm Studienprotokoll veröffentlicht Fallzahlplanung 	
	PF (n = 103)	TPF (n=110)																																																																																																																																		
Alter, Jahre																																																																																																																																				
Mittelwert	56	57																																																																																																																																		
Min-Max	37-75	33-72																																																																																																																																		
Geschlecht, n, (%)																																																																																																																																				
Männer	97 (94,2)	101 (91,8)																																																																																																																																		
Frauen	6 (5,8)	9 (8,2)																																																																																																																																		
Primärtumorlokalisation, n (%)																																																																																																																																				
Hypopharynx	54 (52,4)	61 (55,5)																																																																																																																																		
Larynx	49 (47,6)	49 (44,5)																																																																																																																																		
Stadium, n (%)																																																																																																																																				
T2	24 (23,3)	15 (13,6)																																																																																																																																		
T3	63 (61,2)	80 (72,8)																																																																																																																																		
T4	16 (15,5)	15 (13,6)																																																																																																																																		
	PF (n)	TPF(n)																																																																																																																																		
Randomisiert	103	110																																																																																																																																		
Lost to follow-up	0	1																																																																																																																																		
Analysiert für Wirksamkeit	103	110																																																																																																																																		
3-Jahre, %	44%	58%																																																																																																																																		
	p=0,11																																																																																																																																			
Ansprechen auf Chemotherapie																																																																																																																																				
Ansprechen nach Induktions-CHEMO, gesamt %	59,2%	80%																																																																																																																																		
	P=0,002																																																																																																																																			
Wiederherstellung normaler Larynxmobilität	29,1%	42,7%																																																																																																																																		
	p=0,034																																																																																																																																			
Larynxerhalt mittels RT nach Chemo angeboten	55,3%	78,3%																																																																																																																																		
	p<0,001																																																																																																																																			
Abwesenheit eines nachweisbaren Residualtumors	35,8%	66,4%																																																																																																																																		
Akute Toxizität																																																																																																																																				
Alopecie Grad 2, %	2%	19,4%																																																																																																																																		
Neutropenie Grad 4, %	17,6%	31,5%																																																																																																																																		
Fieberhafte Neutropenie, %	5,8%	10,9%																																																																																																																																		
Stomatitis Grad 3-4, %	7,8%	4,6%																																																																																																																																		
Thrombozytopenie Grad 3-4, %	7,8%	1,8%																																																																																																																																		
Anstieg Kreatinin Grad 2, %	2%	0%																																																																																																																																		
Spättoxizität																																																																																																																																				
Larynxtoxizität (Induktion → konkurrente CHEMO)	13,6%	6,2%																																																																																																																																		
	p=0,1																																																																																																																																			
Schleimhaut Grad 3-4	0%	1%																																																																																																																																		
Speicheldrüsen Grad3-4	2,2%	6,1%																																																																																																																																		
Knochen Grad 3-4	0%	0%																																																																																																																																		
Subkutanes Gewebe Grad 3-4	6,6%	4,0%																																																																																																																																		

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																								
	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">Lymphknotenstatus, n, (%)</th> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>48 (46,6)</td> <td>36 (32,7)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>22 (21,4)</td> <td>28 (25,5)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>31 (30,1)</td> <td>39 (35,4)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>2 (1,9)</td> <td>7 (6,4)</td> </tr> </table>	Lymphknotenstatus, n, (%)			N0	48 (46,6)	36 (32,7)	N1	22 (21,4)	28 (25,5)	N2	31 (30,1)	39 (35,4)	N3	2 (1,9)	7 (6,4)			rate. These results suggest that larynx preservation could be achieved for a higher proportion of patients.“	<ul style="list-style-type: none"> - Intention-to treat Auswertung - Geringes Drop Out - Nur Larynx- und Hypopharynx-tumore <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Fallzahl wurde leicht unterschritten - Kurze Follow-Up Zeit (3-Jahre) <p>Funding: GORTEC- French Head and Neck Oncology Radiotherapy Group</p>										
Lymphknotenstatus, n, (%)																														
N0	48 (46,6)	36 (32,7)																												
N1	22 (21,4)	28 (25,5)																												
N2	31 (30,1)	39 (35,4)																												
N3	2 (1,9)	7 (6,4)																												
<p>van Herpen, C. M., et al. (2010). Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971 /TAX 323). <i>Br J Cancer</i> 103(8): 1173-1181.</p>	<p>Region / Setting: Europa (15 Länder) / multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 04/1999 bis 03/2002</p> <p>Follow-up: Median 32,5 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -fortgeschrittene, nicht-resizierbare Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches -Einstufung als inoperabel (multidisziplinäres Team) -TNM-Stadium III oder IV - ohne Metastasen -Alter 18-70 Jahre -Histologisch oder zytologisch gesicherter Tumor, mit mind. 1 meßbaren Läsion -Läsion messbar entweder unidimensional oder bidimensional -WHO Performance status <=1 	<p>Intervention: <u>Chemotherapie:</u> Docetaxel 75mg/m2 i.v. Tag 1, Cisplatin 75mg/m2 i.v. Tag 1, 5-FU 750mg/m2 Tag 1-5, 30, EORTC QLQ H&N 1 Zyklus/ jede 3. Woche/ max. 4 Zyklen</p> <p><u>RT:</u> konventionelle Fraktionierung (66-70 Gy), 7 Wochen, oder akzelerierte oder hyperfraktioniertes RT-Schema (akzel. max. Dosis 70 Gy, hyperfraktionierte RT: 74 Gy)</p> <p>Kontrolle: <u>Chemotherapie:</u> Cisplatin 100mg/m2 1h i.v. Tag1, 5-FU 1000mg/ m2 i.v. Tag 1-5</p>	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR -QoL) Instrument EORTC QLQ C-30 (primärer Endpunkt)</p>	<p>Keine signifikante Unterschiede (p>0,05) in folgenden Lebensqualitätsbereichen (Subskalen):</p> <table border="1"> <tr> <td>QLQ-C30</td> <td>QLQ-HN-35</td> </tr> <tr> <td>Globale LQ</td> <td>Schmerzen</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>Schluckprobleme</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>Gefühlsstörung</td> </tr> <tr> <td>kognitive Funktion</td> <td>Sprechprobleme</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>Probleme in der Öffentlichkeit zu essen</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>Probleme soziale Kontakte zu knüpfen</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/ Erbrechen</td> <td>Verminderte Sexualität</td> </tr> <tr> <td>Schmerz</td> <td>Zahnprobleme</td> </tr> <tr> <td>Atemprobleme</td> <td>Probleme den Mund</td> </tr> <tr> <td>Schlaflosigkeit</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td></td> </tr> </table>	QLQ-C30	QLQ-HN-35	Globale LQ	Schmerzen	Körperliche Funktion	Schluckprobleme	Rollenfunktion	Gefühlsstörung	kognitive Funktion	Sprechprobleme	Soziale Funktion	Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	Fatigue	Probleme soziale Kontakte zu knüpfen	Übelkeit/ Erbrechen	Verminderte Sexualität	Schmerz	Zahnprobleme	Atemprobleme	Probleme den Mund	Schlaflosigkeit		Appetitverlust		<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung:</p>	<p>Studientyp: Post-hoc Analyse eines RCT</p> <p>Level of Evidence: Post-hoc Analyse: 4</p> <p>Bewertung zu grundliegender RCT: 1b (Vermorcken et al, 2007)</p>
QLQ-C30	QLQ-HN-35																													
Globale LQ	Schmerzen																													
Körperliche Funktion	Schluckprobleme																													
Rollenfunktion	Gefühlsstörung																													
kognitive Funktion	Sprechprobleme																													
Soziale Funktion	Probleme in der Öffentlichkeit zu essen																													
Fatigue	Probleme soziale Kontakte zu knüpfen																													
Übelkeit/ Erbrechen	Verminderte Sexualität																													
Schmerz	Zahnprobleme																													
Atemprobleme	Probleme den Mund																													
Schlaflosigkeit																														
Appetitverlust																														

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																															
(van Herpen et al., 2010) EORTC 24971/TAX 323 ID: NCT00003888	–Adäquate hämatologische, renale, und hepatische Funktion Ausschlusskriterien: –Tumore des Nasopharynx, der Nasen- oder Nasennebenhöhle Teilnehmercharakteristika: N=358	RT: konventionelle Fraktionierung (Dosis 66–70 Gy), 7 Wochen, oder akzeleriert oder hyperfraktioniertes Schema max. Dosis 70 Gy für „accelerated regimen“ und 74 Gy für hyperfraktionierte RT. Teilnehmerfluß:		<table border="1"> <tr> <td>Obstipation</td> <td>zu öffnen</td> </tr> <tr> <td>Durchfall</td> <td>Trockener Mund</td> </tr> <tr> <td>Finanzielle Schwierigkeiten</td> <td>Zäher Schleim</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Husten</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Schmerzmittel-einnahme</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nahrungsergänzungsmittel</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sondenernährung</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Gewichtsabnahme</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Gewichtszunahme</td> </tr> </table>	Obstipation	zu öffnen	Durchfall	Trockener Mund	Finanzielle Schwierigkeiten	Zäher Schleim		Husten		Schmerzmittel-einnahme		Nahrungsergänzungsmittel		Sondenernährung		Gewichtsabnahme		Gewichtszunahme	(-) hohes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten): (-) hohes Risiko Selektives Reporting: (+) geringes Risiko																																																																														
Obstipation	zu öffnen																																																																																																				
Durchfall	Trockener Mund																																																																																																				
Finanzielle Schwierigkeiten	Zäher Schleim																																																																																																				
	Husten																																																																																																				
	Schmerzmittel-einnahme																																																																																																				
	Nahrungsergänzungsmittel																																																																																																				
	Sondenernährung																																																																																																				
	Gewichtsabnahme																																																																																																				
	Gewichtszunahme																																																																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=181)</th> <th>TPF (n=177)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>162</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>Median, Alter Jahre (Min-Max)</td> <td>53 (30-71)</td> <td>53 (31-70)</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><35 Jahre</td> <td>4 (2,2)</td> <td>2 (1,1%)</td> </tr> <tr> <td>35-49 Jahre</td> <td>58 (32%)</td> <td>53 (29,9%)</td> </tr> <tr> <td>50-64 Jahre</td> <td>101 (55,8%)</td> <td>104 (58,8 %)</td> </tr> <tr> <td>65-75 Jahre</td> <td>18 (9,9%)</td> <td>18 (10,2%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>52 (28,7%)</td> <td>53 (29,9%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>13 (7,2%)</td> <td>12 (6,8%)</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>32 (17,7%)</td> <td>31 (17,5%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>84 (46,4%)</td> <td>81 (45,8%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>3 (1,7%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>15 (8,3%)</td> <td>10 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>36 (19,9%)</td> <td>41 (23,2%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>129 (71,3%)</td> <td>123 (69,5%)</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstatus</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>26 (14,4%)</td> <td>16 (9,0%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>29 (16%)</td> <td>27 (15,3%)</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n=181)	TPF (n=177)	Geschlecht			Männer	162	159	Median, Alter Jahre (Min-Max)	53 (30-71)	53 (31-70)	Alter			<35 Jahre	4 (2,2)	2 (1,1%)	35-49 Jahre	58 (32%)	53 (29,9%)	50-64 Jahre	101 (55,8%)	104 (58,8 %)	65-75 Jahre	18 (9,9%)	18 (10,2%)	Tumorlokalisation			Hypopharynx	52 (28,7%)	53 (29,9%)	Larynx	13 (7,2%)	12 (6,8%)	Mundhöhle	32 (17,7%)	31 (17,5%)	Oropharynx	84 (46,4%)	81 (45,8%)	Tumorstadium			T1	1 (0,6%)	3 (1,7%)	T2	15 (8,3%)	10 (5,6%)	T3	36 (19,9%)	41 (23,2%)	T4	129 (71,3%)	123 (69,5%)	Lymphknotenstatus			N0	26 (14,4%)	16 (9,0%)	N1	29 (16%)	27 (15,3%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Anzahl ausgewerteter Teilnehmer</th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lebensqualität gesamt: (mindestens ein ausgefüllter Fragebogen)</td> <td colspan="2">N=353/358 (99%)</td> </tr> <tr> <td>Studienbeginn, Fragebögen erwartet/erhalten (%)</td> <td>177/181 (97,8%)</td> <td>169/177 (95,5%)</td> </tr> </tbody> </table>	Anzahl ausgewerteter Teilnehmer	PF	TPF	Lebensqualität gesamt: (mindestens ein ausgefüllter Fragebogen)	N=353/358 (99%)		Studienbeginn, Fragebögen erwartet/erhalten (%)	177/181 (97,8%)	169/177 (95,5%)	Lebensqualität: signifikante Unterschiede <table border="1"> <thead> <tr> <th>QLQ-C30</th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Emotionale Funktion, Punkte</td> <td>75,0 p=0,05</td> <td>70,2</td> </tr> <tr> <td>Globale Gesundheit/Lebensqualität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studienbeginn, Punkte</td> <td>61,1 P=0,8646</td> <td>61,5</td> </tr> <tr> <td>Ende Zyklus 2, Punkte</td> <td>66,8 P=0,3290</td> <td>69,3</td> </tr> <tr> <td>Ende des Zyklus 4, Punkte</td> <td>65,6 P=0,0695</td> <td>70,7</td> </tr> <tr> <td>6 Monate nach RT, Punkte</td> <td>59,4 P=0,0092</td> <td>68,9</td> </tr> </tbody> </table>	QLQ-C30	PF	TPF	Emotionale Funktion, Punkte	75,0 p=0,05	70,2	Globale Gesundheit/Lebensqualität			Studienbeginn, Punkte	61,1 P=0,8646	61,5	Ende Zyklus 2, Punkte	66,8 P=0,3290	69,3	Ende des Zyklus 4, Punkte	65,6 P=0,0695	70,7	6 Monate nach RT, Punkte	59,4 P=0,0092	68,9	Stärken: <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll veröffentlicht - Detaillierte Flowchart der Studienteilnehmer - Fallzahlplanung - Intention-to-treat Analyse (Wirksamkeit) - Per-protocol Analyse (Sicherheit) Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Wenige Studienteilnehmer mit Larynxkarzinomen - Subgruppenanalyse (Fallzahl nicht für diesen Endpunkt berechnet) 	
	PF (n=181)	TPF (n=177)																																																																																																			
Geschlecht																																																																																																					
Männer	162	159																																																																																																			
Median, Alter Jahre (Min-Max)	53 (30-71)	53 (31-70)																																																																																																			
Alter																																																																																																					
<35 Jahre	4 (2,2)	2 (1,1%)																																																																																																			
35-49 Jahre	58 (32%)	53 (29,9%)																																																																																																			
50-64 Jahre	101 (55,8%)	104 (58,8 %)																																																																																																			
65-75 Jahre	18 (9,9%)	18 (10,2%)																																																																																																			
Tumorlokalisation																																																																																																					
Hypopharynx	52 (28,7%)	53 (29,9%)																																																																																																			
Larynx	13 (7,2%)	12 (6,8%)																																																																																																			
Mundhöhle	32 (17,7%)	31 (17,5%)																																																																																																			
Oropharynx	84 (46,4%)	81 (45,8%)																																																																																																			
Tumorstadium																																																																																																					
T1	1 (0,6%)	3 (1,7%)																																																																																																			
T2	15 (8,3%)	10 (5,6%)																																																																																																			
T3	36 (19,9%)	41 (23,2%)																																																																																																			
T4	129 (71,3%)	123 (69,5%)																																																																																																			
Lymphknotenstatus																																																																																																					
N0	26 (14,4%)	16 (9,0%)																																																																																																			
N1	29 (16%)	27 (15,3%)																																																																																																			
Anzahl ausgewerteter Teilnehmer	PF	TPF																																																																																																			
Lebensqualität gesamt: (mindestens ein ausgefüllter Fragebogen)	N=353/358 (99%)																																																																																																				
Studienbeginn, Fragebögen erwartet/erhalten (%)	177/181 (97,8%)	169/177 (95,5%)																																																																																																			
QLQ-C30	PF	TPF																																																																																																			
Emotionale Funktion, Punkte	75,0 p=0,05	70,2																																																																																																			
Globale Gesundheit/Lebensqualität																																																																																																					
Studienbeginn, Punkte	61,1 P=0,8646	61,5																																																																																																			
Ende Zyklus 2, Punkte	66,8 P=0,3290	69,3																																																																																																			
Ende des Zyklus 4, Punkte	65,6 P=0,0695	70,7																																																																																																			
6 Monate nach RT, Punkte	59,4 P=0,0092	68,9																																																																																																			
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Globale Lebensqualität (Min-Max: 0-100; Schrittweite: 8,3 Punkte)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	p-Wert	Globale Lebensqualität (Min-Max: 0-100; Schrittweite: 8,3 Punkte)																																																																																												
	PF	TPF	p-Wert																																																																																																		
Globale Lebensqualität (Min-Max: 0-100; Schrittweite: 8,3 Punkte)																																																																																																					

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population		Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß		Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse			methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad		
	N2	103 (56,9%)	102 (57,6%)	Ende Zyklus 2	138/164 (84,2)	144/164 (87,8%)	≥16,6 Punkte Verschlechterung	37 (25,2)	35 (23,6)	0,79	Funding: Sanofi-Aventis, National Cancer Institute	
	N3	20 (11%)	32 (18,1%)				≥25 Punkte Verschlechterung	21 (14,3)	21 (14,2)	1,00		
	Unknown	3 (1,7%)	0				≥16,6 Punkte Verbesserung	69 (46,9)	80 (54,1)	0,25		
	Anzahl der betroffenen Lokalisationen im Kopf-Hals Bereich (%)			Ende Zyklus 4	88/119 (74,0%)	105/136 (77,2%)	≥25 Punkte Verbesserung	40 (27,2)	52 (35,1)	0,17		
	1	25 (13,8%)	19 (10,7%)				Husten (Min-Max: 0-100)					
	2	140 (77,3%)	150 (84,7%)	6 Monate nach RT	46/86 (53,5%)	62/112 (55,4%)	≥33,3 Punkte Verschlechterung	24 (16,3)	19 (12,8)	0,41		
	>=3	13 (7,2%)	7 (4,0%)				≥33,3 Punkte Verbesserung	35 (23,8)	49 (33,1)	0,09		
	Keine Tumorbeurteilung bei Studienbeginn	3 (1,7%)	1 (0,6%)	9 Monate nach RT	36/75 (48,0%)	40/95 (42,1%)	Schmerzen					
							≥11,1 Punkte Verschlechterung	21 (14,3)	29 (19,6)	0,28		
							≥22,2 Punkte Verschlechterung	13 (8,8)	19 (12,8)	0,35		
							≥11,1 Punkte Verbesserung	42 (28,6)	50 (33,8)	0,38		
							≥22,2 Punkte Verbesserung	24 (16,3)	40 (27,0)	0,03		
							Sprachstörungen					
							≥11,1 Punkte Verschlechterung	24 (16,3)	34 (23,0)	0,19		
							≥22,2 Punkte Verschlechterung	15 (10,2)	17 (11,5)	0,85		
							≥11,1 Punkte Verbesserung	43 (29,3)	51 (34,5)	0,38		
							≥22,2 Punkte Verbesserung	27 (18,4)	35 (23,6)	0,32		
							Schlucken					
							≥11,1 Punkte Verschlechterung	27 (18,4)	18 (12,2)	0,15		
							≥22,2 Punkte Verschlechterung	16 (10,9)	12 (8,1)	0,43		

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionschemotherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																																		
<p>Vermorken, J. B., et al. (2007). Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. <i>N Engl J Med</i> 357(17): 1695–1704.</p> <p>(J. B. Vermorken et al., 2011)</p> <p>EORTC 24971/TAX323</p> <p>ID: NCT00003888</p>	<p>Region / Setting: Europa (15 Länder) / multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 04/1999 bis 03/2002</p> <p>Follow-up: Median 32,5 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> fortgeschrittene, nicht-resizierbare Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches Tumor muss von einem multidisziplinärem Team als inoperabel eingestuft werden TNM-Stadium III oder IV - ohne Metastasen Alter 18–70 Jahre Histologisch oder zytologisch gesicherter Tumor, mit mind. 1 messbaren Läsion Läsion messbar entweder unidimensional oder bidimensional WHO Performance Status <=1 Adäquate hämatologische, renale, und hepatische Funktion Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumore des Nasopharynx, der Nasen- oder Nasenhöhle <p>Teilnehmercharakteristika: N=358</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=181)</th> <th>TPF (n=177)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>162</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>Median, Alter</td> <td>53 (30–71)</td> <td>53 (31–70)</td> </tr> <tr> <td>Jahre (Min-Max)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		PF (n=181)	TPF (n=177)	Geschlecht			Männer	162	159	Median, Alter	53 (30–71)	53 (31–70)	Jahre (Min-Max)			<p>Intervention: <u>Chemotherapie:</u> Docetaxel 75mg/m2 i.v. Tag 1, Cisplatin 75mg/m2 i.v. Tag 1, 5-FU 750mg/m2 Tag 1–5, 1 Zyklus/ jede 3. Woche/ max. 4 Zyklen</p> <p>RT: konventionelle Fraktionierung (66–70 Gy), 7 Wochen, oder akzelerierte oder hyperfraktionierte RT: 74 Gy)</p> <p>Kontrolle: - <u>Chemotherapie:</u> Cisplatin 100mg/m2 1h i.v. Tag1, 5-FU 1000mg/m2 i.v. Tag 1–5</p> <p>RT: konventionelle Fraktionierung (Dosis 66–70 Gy), 7 Wochen, oder akzeleriert oder hyperfraktioniertes Schema max. Dosis 70 Gy für „accelerated regimen“ und 74 Gy für hyperfraktionierte RT.</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n)</th> <th>TPF(n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>181</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>Behandlung begonnen</td> <td>179</td> <td>173</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>10</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Analysiert für Wirksamkeit: ITT-Prinzip</td> <td>181</td> <td>177</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n)	TPF(n)	randomisiert	181	177	Behandlung begonnen	179	173	Lost to follow-up	10	9	Analysiert für Wirksamkeit: ITT-Prinzip	181	177	<p>Progressionsfreies Überleben – PFS (primärer Endpunkt)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Ansprechrate nach Induktionsschema und Radiotherapie</p> <p>Dauer des Ansprechens</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen</p> <p>Toxizität</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) s. Studie</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥11,1 Punkte Verbesserung</td> <td>39 (26,5)</td> <td>47 (31,8)</td> <td>0,37</td> </tr> <tr> <td>≥22,2 Punkte Verbesserung</td> <td>32 (21,8)</td> <td>31 (20,9)</td> <td>0,89</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben – PFS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>8,2</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR= 0,72 [0,57–0,91] P=0,007 (Cox-Modell)</td> </tr> <tr> <td>3– Jahre, %</td> <td>14%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>14,5</td> <td>18,8</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,73 [0,56–0,94] p=0,02 (Cox-Modell)</td> </tr> <tr> <td>3– Jahre, %</td> <td>26%</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Ansprechen auf Chemotherapie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Insgesamt, %</td> <td>54%</td> <td>68%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,006 (Chi-Quadrat)</td> </tr> <tr> <td>Komplett, n(%)</td> <td>12 (6,6%)</td> <td>15 (8,5%)</td> </tr> <tr> <td>Partiell, n(%)</td> <td>85 (47%)</td> <td>105 (59,3%)</td> </tr> <tr> <td>Ansprechen auf Chemo- und Radiotherapie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Insgesamt, %</td> <td>59%</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,006 (Chi-Quadrat)</td> </tr> <tr> <td>Komplett, n(%)</td> <td>36 (19,9%)</td> <td>59 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Partiell, n(%)</td> <td>70 (38,7%)</td> <td>69 (39%)</td> </tr> <tr> <td>Dauer des Therapieansprechens</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monate</td> <td>11,6</td> <td>15,4</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,74 [0,53–1,03] Log-rank Test</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Therapieversagen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monate</td> <td>7,8</td> <td>10,5</td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF		≥11,1 Punkte Verbesserung	39 (26,5)	47 (31,8)	0,37	≥22,2 Punkte Verbesserung	32 (21,8)	31 (20,9)	0,89		PF	TPF	Progressionsfreies Überleben – PFS			Median, Monate	8,2	11	Gesamt	HR= 0,72 [0,57–0,91] P=0,007 (Cox-Modell)		3– Jahre, %	14%	17%	Gesamtüberleben (OS)			Median, Monate	14,5	18,8	Gesamt	HR=0,73 [0,56–0,94] p=0,02 (Cox-Modell)		3– Jahre, %	26%	37%	Ansprechen auf Chemotherapie			Insgesamt, %	54%	68%		p=0,006 (Chi-Quadrat)		Komplett, n(%)	12 (6,6%)	15 (8,5%)	Partiell, n(%)	85 (47%)	105 (59,3%)	Ansprechen auf Chemo- und Radiotherapie			Insgesamt, %	59%	72%		P=0,006 (Chi-Quadrat)		Komplett, n(%)	36 (19,9%)	59 (33,3%)	Partiell, n(%)	70 (38,7%)	69 (39%)	Dauer des Therapieansprechens			Monate	11,6	15,4	Gesamt	HR=0,74 [0,53–1,03] Log-rank Test		Zeit bis zum Therapieversagen			Monate	7,8	10,5	<p>Generierung der Randomisierungsequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Alle Endpunkte ohne Gesamtüberleben (-) hohes Risiko</p> <p>Endpunkt: Gesamtüberleben (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	PF (n=181)	TPF (n=177)																																																																																																																						
Geschlecht																																																																																																																								
Männer	162	159																																																																																																																						
Median, Alter	53 (30–71)	53 (31–70)																																																																																																																						
Jahre (Min-Max)																																																																																																																								
	PF (n)	TPF(n)																																																																																																																						
randomisiert	181	177																																																																																																																						
Behandlung begonnen	179	173																																																																																																																						
Lost to follow-up	10	9																																																																																																																						
Analysiert für Wirksamkeit: ITT-Prinzip	181	177																																																																																																																						
	PF	TPF																																																																																																																						
≥11,1 Punkte Verbesserung	39 (26,5)	47 (31,8)	0,37																																																																																																																					
≥22,2 Punkte Verbesserung	32 (21,8)	31 (20,9)	0,89																																																																																																																					
	PF	TPF																																																																																																																						
Progressionsfreies Überleben – PFS																																																																																																																								
Median, Monate	8,2	11																																																																																																																						
Gesamt	HR= 0,72 [0,57–0,91] P=0,007 (Cox-Modell)																																																																																																																							
3– Jahre, %	14%	17%																																																																																																																						
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																																								
Median, Monate	14,5	18,8																																																																																																																						
Gesamt	HR=0,73 [0,56–0,94] p=0,02 (Cox-Modell)																																																																																																																							
3– Jahre, %	26%	37%																																																																																																																						
Ansprechen auf Chemotherapie																																																																																																																								
Insgesamt, %	54%	68%																																																																																																																						
	p=0,006 (Chi-Quadrat)																																																																																																																							
Komplett, n(%)	12 (6,6%)	15 (8,5%)																																																																																																																						
Partiell, n(%)	85 (47%)	105 (59,3%)																																																																																																																						
Ansprechen auf Chemo- und Radiotherapie																																																																																																																								
Insgesamt, %	59%	72%																																																																																																																						
	P=0,006 (Chi-Quadrat)																																																																																																																							
Komplett, n(%)	36 (19,9%)	59 (33,3%)																																																																																																																						
Partiell, n(%)	70 (38,7%)	69 (39%)																																																																																																																						
Dauer des Therapieansprechens																																																																																																																								
Monate	11,6	15,4																																																																																																																						
Gesamt	HR=0,74 [0,53–1,03] Log-rank Test																																																																																																																							
Zeit bis zum Therapieversagen																																																																																																																								
Monate	7,8	10,5																																																																																																																						

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																																																	
	<table border="1"> <tr><td colspan="3">Alter</td></tr> <tr><td><35 Jahre</td><td>4 (2,2)</td><td>2 (1,1%)</td></tr> <tr><td>35-49 Jahre</td><td>58 (32%)</td><td>53 (29,9%)</td></tr> <tr><td>50-64 Jahre</td><td>101 (55,8%)</td><td>104 (58,8 %)</td></tr> <tr><td>65-75 Jahre</td><td>18 (9,9%)</td><td>18 (10,2%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Tumorlokalisierung</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>52 (28,7%)</td><td>53 (29,9%)</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>13 (7,2%)</td><td>12 (6,8%)</td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>32 (17,7%)</td><td>31 (17,5%)</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>84 (46,4%)</td><td>81 (45,8%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Tumorstadium</td></tr> <tr><td>T1</td><td>1 (0,6%)</td><td>3 (1,7%)</td></tr> <tr><td>T2</td><td>15 (8,3%)</td><td>10 (5,6%)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>36 (19,9%)</td><td>41 (23,2%)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>129 (71,3%)</td><td>123 (69,5%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Lymphknotenstatus</td></tr> <tr><td>N0</td><td>26 (14,4%)</td><td>16 (9,0%)</td></tr> <tr><td>N1</td><td>29 (16%)</td><td>27 (15,3%)</td></tr> <tr><td>N2</td><td>103 (56,9%)</td><td>102 (57,6%)</td></tr> <tr><td>N3</td><td>20 (11%)</td><td>32 (18,1%)</td></tr> <tr><td>Unknown</td><td>3 (1,7%)</td><td>0</td></tr> <tr><td colspan="3">Anzahl der betroffenen Lokalisationen im Kopf-Hals Bereich (%)</td></tr> <tr><td>1</td><td>25 (13,8%)</td><td>19 (10,7%)</td></tr> <tr><td>2</td><td>140 (77,3%)</td><td>150 (84,7%)</td></tr> <tr><td>>=3</td><td>13 (7,2%)</td><td>7 (4,0%)</td></tr> <tr><td>Keine Tumorbeurteilung bei Studienbeginn</td><td>3 (1,7%)</td><td>1 (0,6%)</td></tr> </table>	Alter			<35 Jahre	4 (2,2)	2 (1,1%)	35-49 Jahre	58 (32%)	53 (29,9%)	50-64 Jahre	101 (55,8%)	104 (58,8 %)	65-75 Jahre	18 (9,9%)	18 (10,2%)	Tumorlokalisierung			Hypopharynx	52 (28,7%)	53 (29,9%)	Larynx	13 (7,2%)	12 (6,8%)	Mundhöhle	32 (17,7%)	31 (17,5%)	Oropharynx	84 (46,4%)	81 (45,8%)	Tumorstadium			T1	1 (0,6%)	3 (1,7%)	T2	15 (8,3%)	10 (5,6%)	T3	36 (19,9%)	41 (23,2%)	T4	129 (71,3%)	123 (69,5%)	Lymphknotenstatus			N0	26 (14,4%)	16 (9,0%)	N1	29 (16%)	27 (15,3%)	N2	103 (56,9%)	102 (57,6%)	N3	20 (11%)	32 (18,1%)	Unknown	3 (1,7%)	0	Anzahl der betroffenen Lokalisationen im Kopf-Hals Bereich (%)			1	25 (13,8%)	19 (10,7%)	2	140 (77,3%)	150 (84,7%)	>=3	13 (7,2%)	7 (4,0%)	Keine Tumorbeurteilung bei Studienbeginn	3 (1,7%)	1 (0,6%)	<table border="1"> <tr><td>Analysiert für Verträglichkeit (Chemotherapie)</td><td>179</td><td>173</td></tr> <tr><td>Analysiert für Verträglichkeit (Radiotherapie)</td><td>120</td><td>129</td></tr> </table>	Analysiert für Verträglichkeit (Chemotherapie)	179	173	Analysiert für Verträglichkeit (Radiotherapie)	120	129		<table border="1"> <tr><td>Gesamt</td><td colspan="2">HR=0,70 [0,55-0,89] Cox-Modell</td></tr> <tr><td colspan="3">Nebenwirkungen/ Toxizität</td></tr> <tr><td>Grad 3-4</td><td>PF</td><td>TPF</td></tr> <tr><td>Neutropenie, n(%)</td><td>94 (52,5%)</td><td>133 (76,9%)</td></tr> <tr><td>Anämie, n(%)</td><td>23 (12,8%)</td><td>16 (9,2%)</td></tr> <tr><td>Thrombozytopenie, n (%)</td><td>32 (17,9%)</td><td>9 (5,2%)</td></tr> <tr><td>Leukopenie, n (%)</td><td>41 (22,9%)</td><td>72 (41,6%)</td></tr> <tr><td>Alopezie, n(%)</td><td>0</td><td>20 (11,6%)</td></tr> <tr><td>Übelkeit, n(%)</td><td>12 (6,7%)</td><td>1 (0,6%)</td></tr> <tr><td>Stomatitis, n(%)</td><td>20 (11,2%)</td><td>8 (4,6%)</td></tr> <tr><td>Durchfall, n(%)</td><td>6 (3,4%)</td><td>5 (2,9%)</td></tr> <tr><td>Erbrechen, n(%)</td><td>8 (4,5%)</td><td>1 (0,6%)</td></tr> <tr><td>Neurotoxizität, n(%)</td><td>1 (0,6%)</td><td>1 (0,6%)</td></tr> <tr><td>Infektion, n(%)</td><td>11 (6,1%)</td><td>12 (6,9%)</td></tr> <tr><td>Fieberhafte Neutropenie, n(%)</td><td>5 (2,8%)</td><td>9 (5,2%)</td></tr> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: *As compared with the standard regimen of cisplatin and fluorouracil, induction chemotherapy with the addition of docetaxel significantly improved progression-free survival in patients with unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck."</p>	Gesamt	HR=0,70 [0,55-0,89] Cox-Modell		Nebenwirkungen/ Toxizität			Grad 3-4	PF	TPF	Neutropenie, n(%)	94 (52,5%)	133 (76,9%)	Anämie, n(%)	23 (12,8%)	16 (9,2%)	Thrombozytopenie, n (%)	32 (17,9%)	9 (5,2%)	Leukopenie, n (%)	41 (22,9%)	72 (41,6%)	Alopezie, n(%)	0	20 (11,6%)	Übelkeit, n(%)	12 (6,7%)	1 (0,6%)	Stomatitis, n(%)	20 (11,2%)	8 (4,6%)	Durchfall, n(%)	6 (3,4%)	5 (2,9%)	Erbrechen, n(%)	8 (4,5%)	1 (0,6%)	Neurotoxizität, n(%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	Infektion, n(%)	11 (6,1%)	12 (6,9%)	Fieberhafte Neutropenie, n(%)	5 (2,8%)	9 (5,2%)	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenige Studienteilnehmer mit Larynxkarzinom <p>Funding: Sanofi-Aventis</p>	
Alter																																																																																																																																							
<35 Jahre	4 (2,2)	2 (1,1%)																																																																																																																																					
35-49 Jahre	58 (32%)	53 (29,9%)																																																																																																																																					
50-64 Jahre	101 (55,8%)	104 (58,8 %)																																																																																																																																					
65-75 Jahre	18 (9,9%)	18 (10,2%)																																																																																																																																					
Tumorlokalisierung																																																																																																																																							
Hypopharynx	52 (28,7%)	53 (29,9%)																																																																																																																																					
Larynx	13 (7,2%)	12 (6,8%)																																																																																																																																					
Mundhöhle	32 (17,7%)	31 (17,5%)																																																																																																																																					
Oropharynx	84 (46,4%)	81 (45,8%)																																																																																																																																					
Tumorstadium																																																																																																																																							
T1	1 (0,6%)	3 (1,7%)																																																																																																																																					
T2	15 (8,3%)	10 (5,6%)																																																																																																																																					
T3	36 (19,9%)	41 (23,2%)																																																																																																																																					
T4	129 (71,3%)	123 (69,5%)																																																																																																																																					
Lymphknotenstatus																																																																																																																																							
N0	26 (14,4%)	16 (9,0%)																																																																																																																																					
N1	29 (16%)	27 (15,3%)																																																																																																																																					
N2	103 (56,9%)	102 (57,6%)																																																																																																																																					
N3	20 (11%)	32 (18,1%)																																																																																																																																					
Unknown	3 (1,7%)	0																																																																																																																																					
Anzahl der betroffenen Lokalisationen im Kopf-Hals Bereich (%)																																																																																																																																							
1	25 (13,8%)	19 (10,7%)																																																																																																																																					
2	140 (77,3%)	150 (84,7%)																																																																																																																																					
>=3	13 (7,2%)	7 (4,0%)																																																																																																																																					
Keine Tumorbeurteilung bei Studienbeginn	3 (1,7%)	1 (0,6%)																																																																																																																																					
Analysiert für Verträglichkeit (Chemotherapie)	179	173																																																																																																																																					
Analysiert für Verträglichkeit (Radiotherapie)	120	129																																																																																																																																					
Gesamt	HR=0,70 [0,55-0,89] Cox-Modell																																																																																																																																						
Nebenwirkungen/ Toxizität																																																																																																																																							
Grad 3-4	PF	TPF																																																																																																																																					
Neutropenie, n(%)	94 (52,5%)	133 (76,9%)																																																																																																																																					
Anämie, n(%)	23 (12,8%)	16 (9,2%)																																																																																																																																					
Thrombozytopenie, n (%)	32 (17,9%)	9 (5,2%)																																																																																																																																					
Leukopenie, n (%)	41 (22,9%)	72 (41,6%)																																																																																																																																					
Alopezie, n(%)	0	20 (11,6%)																																																																																																																																					
Übelkeit, n(%)	12 (6,7%)	1 (0,6%)																																																																																																																																					
Stomatitis, n(%)	20 (11,2%)	8 (4,6%)																																																																																																																																					
Durchfall, n(%)	6 (3,4%)	5 (2,9%)																																																																																																																																					
Erbrechen, n(%)	8 (4,5%)	1 (0,6%)																																																																																																																																					
Neurotoxizität, n(%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)																																																																																																																																					
Infektion, n(%)	11 (6,1%)	12 (6,9%)																																																																																																																																					
Fieberhafte Neutropenie, n(%)	5 (2,8%)	9 (5,2%)																																																																																																																																					

2.7. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.4: Induktionstherapie PF vs. TPF --> Radio (-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																		
<p>Vermorken, J. B., et al. (2011). Long-term results from EORTC24971/TAX323: Comparing TPF to PF in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 29(15): 5530-5530.</p> <p>(J. B. Vermorken et al., 2011)</p>	<p>Region / Setting: Europa (15 Länder) / multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 04/1999 bis 03/2002</p> <p>Follow-up: Median 8,6 Jahre</p> <p>Teilnehmercharakteristika: initial N=358; hier ausgewertet N=308 Keine aktualisierten Angaben (s. Vermorken et al. 2007)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n)</th> <th>TPF(n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>181</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>Langzeitauswertung möglich</td> <td>152</td> <td>156</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>29</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n)	TPF(n)	randomisiert	181	177	Langzeitauswertung möglich	152	156	Lost to follow-up	29	21	<p>Progressionsfreies Überleben – PFS (primärer Endpunkt)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Langzeittoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben – PFS</td> </tr> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>8,6</td> <td>12,7</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR= 0,71 [0,57–0,89] P=0,003 (Cox-Modell)</td> </tr> <tr> <td>5- Jahre, %</td> <td>13,5%</td> <td>22,9%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Median, Monate</td> <td>14,5</td> <td>18,8</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,74 [0,59–0,94] p=0,011 (Cox-Modell)</td> </tr> <tr> <td>5- Jahre, %</td> <td>18,6%</td> <td>27,5%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Langzeittoxizität</td> </tr> <tr> <td>Tracheostomie, n</td> <td>9</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Enterale Ernährungsonde, n</td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Gastrostomie, n</td> <td>19</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Zweitumore, n</td> <td>6</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Davon:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lunge</td> <td>50%</td> <td>42,9%</td> </tr> <tr> <td>Kopf-Hals-Bereich</td> <td>33,3%</td> <td>42,9%</td> </tr> <tr> <td>Gastro-Intestinal-Trakt</td> <td>16,7%</td> <td>14,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: "This long-term update supports the conclusion of the final analysis that TPF is superior to PF as ICT for patients with unresectable SCCHN."</p>		PF	TPF	Progressionsfreies Überleben – PFS			Median, Monate	8,6	12,7	Gesamt	HR= 0,71 [0,57–0,89] P=0,003 (Cox-Modell)		5- Jahre, %	13,5%	22,9%	Gesamtüberleben (OS)			Median, Monate	14,5	18,8	Gesamt	HR=0,74 [0,59–0,94] p=0,011 (Cox-Modell)		5- Jahre, %	18,6%	27,5%	Langzeittoxizität			Tracheostomie, n	9	13	Enterale Ernährungsonde, n	10	6	Gastrostomie, n	19	19	Zweitumore, n	6	14	Davon:			Lunge	50%	42,9%	Kopf-Hals-Bereich	33,3%	42,9%	Gastro-Intestinal-Trakt	16,7%	14,3%	<p>Nur Abstract vorhanden, daher keine Bewertung möglich</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: Einschätzung nicht möglich, da nur Abstract vorhanden</p> <p>Bewertung zugrundeliegender RCT: 1b Vermorken et al, 2007</p>
	PF (n)	TPF(n)																																																																						
randomisiert	181	177																																																																						
Langzeitauswertung möglich	152	156																																																																						
Lost to follow-up	29	21																																																																						
	PF	TPF																																																																						
Progressionsfreies Überleben – PFS																																																																								
Median, Monate	8,6	12,7																																																																						
Gesamt	HR= 0,71 [0,57–0,89] P=0,003 (Cox-Modell)																																																																							
5- Jahre, %	13,5%	22,9%																																																																						
Gesamtüberleben (OS)																																																																								
Median, Monate	14,5	18,8																																																																						
Gesamt	HR=0,74 [0,59–0,94] p=0,011 (Cox-Modell)																																																																							
5- Jahre, %	18,6%	27,5%																																																																						
Langzeittoxizität																																																																								
Tracheostomie, n	9	13																																																																						
Enterale Ernährungsonde, n	10	6																																																																						
Gastrostomie, n	19	19																																																																						
Zweitumore, n	6	14																																																																						
Davon:																																																																								
Lunge	50%	42,9%																																																																						
Kopf-Hals-Bereich	33,3%	42,9%																																																																						
Gastro-Intestinal-Trakt	16,7%	14,3%																																																																						

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Fragestellung: Ist eine Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie einer simultanen Radiochemotherapie bezüglich Überlebens (OS, DFS, PFS), lokoregionaler Kontrolle (LRC), Fernmetastasierungsrate, der Funktionalität, der Lebensqualität und Toxizität gleichwertig?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	------------------------

2.8.1. Aggregierte Evidenz

<p>Budach, W., et al. (2016). Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. <u>Radiother Oncol</u> 118(2): 238–243.</p> <p>(W. Budach et al., 2015b)</p>	<p>Design: Systematischer Review/ Meta-Analyse</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Datenbanken: PubMed, ASCO Konferenzabstrakt, Hand-suche der Literaturverzeichnis publizierter Reviews</p> <p>Eingeschlossene Studien: N=5 RCTs RCT 1: Cohen et al. (2014) RCT 2: Takacsi-Nagy et al. (2015) RCT 3: Hitt et al. (2014) RCT 4: Haddad et al. (2013) RCT 5: Paccagnella et al. (2010)/ Ghi et al. (2013 & 2014)</p> <p>Einschlusskriterien Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Randomisierte Phase II oder III Studien – Vergleich TPF InduktionsChemo → anschl. Radio-Chemo vs. simultane RadioChemo <p>Ausschlusskriterien Studien:</p>	<p>Kontrolle: simultane RadioChemo</p> <p>Intervention: TPF Induktionschemo mit anschließender RadioChemo</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TPF In- duktionsChem o → Radi- oChemo</th> <th>Simultane Radi- oChemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert, n</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cohen 2014</td> <td>142</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td>Takacsi-Nagy 2015</td> <td>30</td> <td>33 (?)</td> </tr> <tr> <td>Hitt et al. 2014</td> <td>155</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Haddad 2013</td> <td>70</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Paccagnella 2010/ Ghi 2013/2014</td> <td>210</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Gesamtüberleben (OS), n</td> <td colspan="2">1022</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: Pro- gressionsfreies Über- leben, n</td> <td colspan="2">862</td> </tr> </tbody> </table>		TPF In- duktionsChem o → Radi- oChemo	Simultane Radi- oChemo	Randomisiert, n			Cohen 2014	142	138	Takacsi-Nagy 2015	30	33 (?)	Hitt et al. 2014	155	128	Haddad 2013	70	75	Paccagnella 2010/ Ghi 2013/2014	210	211	Ausgewertet: Gesamtüberleben (OS), n	1022		Ausgewertet: Pro- gressionsfreies Über- leben, n	862		<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gesamtüberleben (OS) Induktionschemo TPF → Radiochemo vs. simultane Radiochemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS, gesamt [95%KI] n=5 RCTs</td> <td>metaHR=1,01 [0,84-1,21] p=0,92 I²=0% Heterogenität</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Progressionsfreies Überleben (PFS)</th> </tr> <tr> <td>PFS, gesamt [95%KI]</td> <td>me- taHR=0,91[0,75-1,1] p=0,32 I²=0% Heterogenität</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: „Our meta-analysis based on data of 5 randomized trials shows that additional induction Chemo with TPF before concurrent Radiochemotherapy does not improve OS rate in patients with advanced HNSCC.“</p>	Gesamtüberleben (OS) Induktionschemo TPF → Radiochemo vs. simultane Radiochemo		OS, gesamt [95%KI] n=5 RCTs	metaHR=1,01 [0,84-1,21] p=0,92 I ² =0% Heterogenität	Progressionsfreies Überleben (PFS)		PFS, gesamt [95%KI]	me- taHR=0,91[0,75-1,1] p=0,32 I ² =0% Heterogenität	<p>6/11 Amstar-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – „a priori“ Studienprotokoll+ -Frage – Studienauswahl und -extraktion durch zwei unabhängige Rater – Erwähnung, ob Studien aufgrund des Publikationsstatus ein- oder ausgeschlossen wurden (z.B. graue Literatur) – Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien vorhanden hier wurden nur eine Tabelle mit den eingeschlossenen Studien publiziert 	<p>Studientyp: Systematischer Review/ Meta-Analyse</p> <p>Evidenzlevel: 1a</p>
	TPF In- duktionsChem o → Radi- oChemo	Simultane Radi- oChemo																																							
Randomisiert, n																																									
Cohen 2014	142	138																																							
Takacsi-Nagy 2015	30	33 (?)																																							
Hitt et al. 2014	155	128																																							
Haddad 2013	70	75																																							
Paccagnella 2010/ Ghi 2013/2014	210	211																																							
Ausgewertet: Gesamtüberleben (OS), n	1022																																								
Ausgewertet: Pro- gressionsfreies Über- leben, n	862																																								
Gesamtüberleben (OS) Induktionschemo TPF → Radiochemo vs. simultane Radiochemo																																									
OS, gesamt [95%KI] n=5 RCTs	metaHR=1,01 [0,84-1,21] p=0,92 I ² =0% Heterogenität																																								
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																									
PFS, gesamt [95%KI]	me- taHR=0,91[0,75-1,1] p=0,32 I ² =0% Heterogenität																																								

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad																																																																		
	<ul style="list-style-type: none"> Studien mit anderen Induktionschemotherapien als TPF Fehlende Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie <p>Teilnehmercharakteristika: N=1022</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Induktionschemo +RadioChemo</th> <th>RadioChemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohen et al., 2014</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynxtumore, %</td> <td>12,4%</td> <td>14,8%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium T3-T4</td> <td>40,4%</td> <td>48,5%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium N3</td> <td>11,0%</td> <td>11,2%</td> </tr> <tr> <td>Takacsi-Nagy et al., 2015</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynxtumore, %</td> <td>9%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium T3-T4</td> <td>88%</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium N3</td> <td>12%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Hitt et al., 2015</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynxtumore, %</td> <td>18,7%</td> <td>19,5%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium T3-T4</td> <td>88,4%</td> <td>89,1%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium N3</td> <td>8,4%</td> <td>12,5%</td> </tr> <tr> <td>Haddad et al., 2013</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynxtumore, %</td> <td>14%</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium T3-T4</td> <td>54%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium N3</td> <td>10%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Paccagnella et al, 2010 , Ghi et al., 2013 & 2014</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynxtumore, %</td> <td>Keine</td> <td>keine</td> </tr> <tr> <td>Multiple Lokalisationen</td> <td>1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium T3-T4</td> <td>71,5%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium N3</td> <td>9%</td> <td>6,5%</td> </tr> </tbody> </table>		Induktionschemo +RadioChemo	RadioChemo	Cohen et al., 2014			Larynxtumore, %	12,4%	14,8%	Tumorstadium T3-T4	40,4%	48,5%	Lymphknotenstadium N3	11,0%	11,2%	Takacsi-Nagy et al., 2015			Larynxtumore, %	9%	3%	Tumorstadium T3-T4	88%	91%	Lymphknotenstadium N3	12%	9%	Hitt et al., 2015			Larynxtumore, %	18,7%	19,5%	Tumorstadium T3-T4	88,4%	89,1%	Lymphknotenstadium N3	8,4%	12,5%	Haddad et al., 2013			Larynxtumore, %	14%	19%	Tumorstadium T3-T4	54%	64%	Lymphknotenstadium N3	10%	8%	Paccagnella et al, 2010 , Ghi et al., 2013 & 2014			Larynxtumore, %	Keine	keine	Multiple Lokalisationen	1%	0%	Tumorstadium T3-T4	71,5%	76%	Lymphknotenstadium N3	9%	6,5%			<p><i>"Our results do not exclude that induction TPF may improve clinical outcome in important subgroup of patients"</i></p> <p><i>"Induction TPF cannot be routinely recommended as standard treatment of locally advanced HNSCC."</i></p> <p><i>"It appears, that TPF should only be used by experienced and specialized institutions"</i></p>	<p>Potentielle Interessenkonflikt der Einzelstudien erfasst</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Flow-Chart der Studienelektion HRs für zwei Studien (Paccagnella et al./ Takacsi-Nagy et al.) wurden anhand der Überlebenskurven approximiert Risk of Bias Bewertung nicht in Studientabelle integriert Geringe Teilnehmerzahl mit Larynxtumoren (insbesondere Studie Paccagnella/Ghi Heterogene Therapie-schemata d. Radiochemotherapie <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Klare Darstellung der Studien Ausgewogene Diskussion <p>Funding: k.A.</p> <p>Interessenskonflikte: keine</p>	
	Induktionschemo +RadioChemo	RadioChemo																																																																						
Cohen et al., 2014																																																																								
Larynxtumore, %	12,4%	14,8%																																																																						
Tumorstadium T3-T4	40,4%	48,5%																																																																						
Lymphknotenstadium N3	11,0%	11,2%																																																																						
Takacsi-Nagy et al., 2015																																																																								
Larynxtumore, %	9%	3%																																																																						
Tumorstadium T3-T4	88%	91%																																																																						
Lymphknotenstadium N3	12%	9%																																																																						
Hitt et al., 2015																																																																								
Larynxtumore, %	18,7%	19,5%																																																																						
Tumorstadium T3-T4	88,4%	89,1%																																																																						
Lymphknotenstadium N3	8,4%	12,5%																																																																						
Haddad et al., 2013																																																																								
Larynxtumore, %	14%	19%																																																																						
Tumorstadium T3-T4	54%	64%																																																																						
Lymphknotenstadium N3	10%	8%																																																																						
Paccagnella et al, 2010 , Ghi et al., 2013 & 2014																																																																								
Larynxtumore, %	Keine	keine																																																																						
Multiple Lokalisationen	1%	0%																																																																						
Tumorstadium T3-T4	71,5%	76%																																																																						
Lymphknotenstadium N3	9%	6,5%																																																																						

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad																																																
<p>Ma, J., et al. (2013). Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. <i>World J Surg Oncol</i> 11: 67. (Ma et al., 2013)</p>	<p>Design: Systematischer Review/ Meta-Analyse Suchdatum: k.A. Datenbanken: MEDLINE (1965–2011), EMBASE (1980–2011) Eingeschlossene Studien: n=14 RCTs Einschlusskriterien: – bisher unbehandelte Patienten mit operable, nicht-metastasierte Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches (SCCHNC) – Tumorlokalisationen: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx – Inhaltlich: Induktionschemotherapie → (gefolgt von) lokoregionaler Behandlung: a) Chirurgie b) Radiotherapie c) Chemoradiotherapie d) Chirurgie+Radiotherapie e) Chirurgie+Chemoradiotherapie vs. alleinige lokoregionale Behandlung – Ebenfalls eligibel Vergleich: RCTs zum Larynxorganerhalt, falls radikale Resektion + Radiotherapie vs. Induktionschemotherapie A) bei Respondern: anschließende RT/RadioChemo B) bei Non-respondern: radikale Resektion + RT/ Radiochemo Ausschlusskriterien: – Tumorlokalisationen: Nasopharynx</p>	<p>Kontrolle: Alleinige lokoregionale Behandlung</p> <p>Intervention: Induktionschemotherapie (ICT)+ lokoregionale Behandlung (Siehe Einschlusskriterien) Oder RCTs zum <u>Larynxorganerhalt</u>.</p> <p>Kontrolle: radikale chirurgische Resektion + Radiotherapie</p> <p>Intervention: Induktionschemotherapie : + bei Respondern: anschließende RT/RadioChemo + bei Non-respondern: radikale Resektion + RT/ Radiochemo</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anzahl RCTs/ Teilnehmer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionschemotherapie + lokoregionale Behandlung</td> <td>N=11 RCTs (n=1505 Teilnehmer)</td> </tr> </tbody> </table>		Anzahl RCTs/ Teilnehmer	Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionschemotherapie + lokoregionale Behandlung	N=11 RCTs (n=1505 Teilnehmer)	<p>Gesamtüberleben (OS) Krankheitsfreies Überleben (DFS) Lokoregionale Rezidive Überleben ohne Fernmetastasen Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gesamtüberleben (OS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Alleinige lokoregionale Behandlung vs. ICT (alle Therapie-Schemata)+ lokoregionale Behandlung</td> </tr> <tr> <td>OS, gesamt [KI95%] N=14 RCTs</td> <td>metaHR=1,01[0,88–1,16]; p=0,84 I²=24% Heterogenität</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionschemo (PF)</i></td> </tr> <tr> <td>OS, gesamt [KI95%] N= 8 RCTs</td> <td>metaHR=1,01[0,85–1,20]; p=0,90 I²=39% Heterogenität</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Poly-Chemoinduktionstherapie (mit Cisplatin)</i></td> </tr> <tr> <td>OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs</td> <td>metaHR=1,21[0,86–1,70]; p=0,59 I²=0% Heterogenität</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Poly-Chemoinduktionstherapie (ohne Cisplatin)</i></td> </tr> <tr> <td>OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs</td> <td>metaHR=0,89[0,66–1,16]; p=0,24 I²=24% Heterogenität</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Alleinige lokoregionale Behandlung vs. ICT + lokoregionale Behandlung</td> </tr> <tr> <td>DFS, gesamt [KI95%] N=8 RCTs</td> <td>metaHR=0,97[0,82–1,15]; p=0,76 I²=0% Heterogenität</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Lokoregionale Rezidivrate</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Mit Induktionschemo (ICT) vs. ohne Induktionschemo</td> </tr> <tr> <td>Differenz der 5-Jahres Raten [95%KI]</td> <td>2% [-12%; +16%]; p=0,76</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Überleben ohne Fernmetastasen</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Mit Induktionschemo (ICT) → Radiochemo vs. ohne alleinige lokoregionale Behandlung</td> </tr> <tr> <td>Differenz der 5 Jahres Raten (95%KI)</td> <td>8% [+1%; +16%] P=0,02 I²=0% Heterogenität</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Toxizität der Induktionschemotherapie</th> </tr> <tr> <td>Toxisch bedingte Todesrate</td> <td>0–5%</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>8,5–24,5%</td> </tr> <tr> <td>Leukopenie</td> <td>5,1–7,6%</td> </tr> </tbody> </table>	Gesamtüberleben (OS)		Alleinige lokoregionale Behandlung vs. ICT (alle Therapie-Schemata)+ lokoregionale Behandlung		OS, gesamt [KI95%] N=14 RCTs	metaHR=1,01[0,88–1,16]; p=0,84 I ² =24% Heterogenität	<i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionschemo (PF)</i>		OS, gesamt [KI95%] N= 8 RCTs	metaHR=1,01[0,85–1,20]; p=0,90 I ² =39% Heterogenität	<i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Poly-Chemoinduktionstherapie (mit Cisplatin)</i>		OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs	metaHR=1,21[0,86–1,70]; p=0,59 I ² =0% Heterogenität	<i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Poly-Chemoinduktionstherapie (ohne Cisplatin)</i>		OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs	metaHR=0,89[0,66–1,16]; p=0,24 I ² =24% Heterogenität	Krankheitsfreies Überleben (DFS)		Alleinige lokoregionale Behandlung vs. ICT + lokoregionale Behandlung		DFS, gesamt [KI95%] N=8 RCTs	metaHR=0,97[0,82–1,15]; p=0,76 I ² =0% Heterogenität	Lokoregionale Rezidivrate		Mit Induktionschemo (ICT) vs. ohne Induktionschemo		Differenz der 5-Jahres Raten [95%KI]	2% [-12%; +16%]; p=0,76	Überleben ohne Fernmetastasen		Mit Induktionschemo (ICT) → Radiochemo vs. ohne alleinige lokoregionale Behandlung		Differenz der 5 Jahres Raten (95%KI)	8% [+1%; +16%] P=0,02 I ² =0% Heterogenität	Toxizität der Induktionschemotherapie		Toxisch bedingte Todesrate	0–5%	Erbrechen	8,5–24,5%	Leukopenie	5,1–7,6%	<p>3/11 Amstar-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt: – „a priori“ Studienprotokoll+ –Frage – Erwähnung, ob Studien aufgrund des Publikationsstatus ein- oder ausgeschlossen wurden (z.B. graue Literatur) – Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien – Charakteristika der eingeschlossenen Studien – Dokumentation der Qualität der Einzelstudien – Berücksichtigung der Studienqualität in der Formulierung der Schlussfolgerung – Erfassung des Risikos eines Publikationsbias – Potentielle Interessenskonflikte der Einzelstudien erfasst</p> <p>Schwächen: · Unterschiedliche Endpunkte in Abstrakt und in Methodenteil genannt · Teilnehmerzahl in Abstrakt und Ergebnisteil widersprüchlich</p>	<p>Studientyp: Meta-Analyse Evidenzlevel: 1a</p>
	Anzahl RCTs/ Teilnehmer																																																					
Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionschemotherapie + lokoregionale Behandlung	N=11 RCTs (n=1505 Teilnehmer)																																																					
Gesamtüberleben (OS)																																																						
Alleinige lokoregionale Behandlung vs. ICT (alle Therapie-Schemata)+ lokoregionale Behandlung																																																						
OS, gesamt [KI95%] N=14 RCTs	metaHR=1,01[0,88–1,16]; p=0,84 I ² =24% Heterogenität																																																					
<i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionschemo (PF)</i>																																																						
OS, gesamt [KI95%] N= 8 RCTs	metaHR=1,01[0,85–1,20]; p=0,90 I ² =39% Heterogenität																																																					
<i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Poly-Chemoinduktionstherapie (mit Cisplatin)</i>																																																						
OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs	metaHR=1,21[0,86–1,70]; p=0,59 I ² =0% Heterogenität																																																					
<i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Poly-Chemoinduktionstherapie (ohne Cisplatin)</i>																																																						
OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs	metaHR=0,89[0,66–1,16]; p=0,24 I ² =24% Heterogenität																																																					
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																						
Alleinige lokoregionale Behandlung vs. ICT + lokoregionale Behandlung																																																						
DFS, gesamt [KI95%] N=8 RCTs	metaHR=0,97[0,82–1,15]; p=0,76 I ² =0% Heterogenität																																																					
Lokoregionale Rezidivrate																																																						
Mit Induktionschemo (ICT) vs. ohne Induktionschemo																																																						
Differenz der 5-Jahres Raten [95%KI]	2% [-12%; +16%]; p=0,76																																																					
Überleben ohne Fernmetastasen																																																						
Mit Induktionschemo (ICT) → Radiochemo vs. ohne alleinige lokoregionale Behandlung																																																						
Differenz der 5 Jahres Raten (95%KI)	8% [+1%; +16%] P=0,02 I ² =0% Heterogenität																																																					
Toxizität der Induktionschemotherapie																																																						
Toxisch bedingte Todesrate	0–5%																																																					
Erbrechen	8,5–24,5%																																																					
Leukopenie	5,1–7,6%																																																					

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad										
	<ul style="list-style-type: none"> - Publikationssprache nicht Englisch - Publikationen vor 01/1965 oder nach 12/2011 <p>Teilnehmercharakteristika: n=2099</p> <p>Keine weiteren Angaben</p>	<p>radikale chirurgische Resektion + Radiotherapie vs. Induktionstherapie + bei Respondern: → RT/Radiochemo (Larynxorganerhalt) b) bei Non-respondern: → radikale Resektion + RT/ Radiochemo</p>	<p>N=3 RCTs (n=602 Teilnehmer)</p>	<table border="1"> <tr> <td>Mukositis</td> <td>0,2-8,2%</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie</td> <td>1,7-7,7%</td> </tr> </table> <p>Spezifische Analyse nur Studien (Larynx-/Hypopharynxtumoren) mit Fokus auf Larynxorganerhalt (N=3 RCTs, n=602 Teilnehmer)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>radikale chirurgische Resektion → RT vs. Induktionstherapie + RT/Radiochemo (Larynxorganerhalt)</p> <table border="1"> <tr> <td>OS, gesamt [KI95%] N=14 RCTs</td> <td>metaHR= 1,21 [0,72 ;2,03] ; p=0,47 I²=24% Heterogenität</td> </tr> </table> <p><i>Subgruppenanalyse: Alleinige lokoregionale Behandlung vs. Induktionstherapie (PF)</i></p> <table border="1"> <tr> <td>OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs</td> <td>metaHR=1,01[0,85-1,20]; p=0,90 I²=39% Heterogenität</td> </tr> <tr> <td>DFS, gesamt [KI95%] N=3 RCTs</td> <td>metaHR=1,02[0,79;1,31], p=0,87</td> </tr> </table>	Mukositis	0,2-8,2%	Thrombozytopenie	1,7-7,7%	OS, gesamt [KI95%] N=14 RCTs	metaHR= 1,21 [0,72 ;2,03] ; p=0,47 I ² =24% Heterogenität	OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs	metaHR=1,01[0,85-1,20]; p=0,90 I ² =39% Heterogenität	DFS, gesamt [KI95%] N=3 RCTs	metaHR=1,02[0,79;1,31], p=0,87	<p>Anzahl der genutzten Studien pro Endpunkt nicht immer klar</p> <p>keine Übersichtstabelle zu den eingeschlossenen Studien und Teilnehmercharakteristika</p> <p>Tumorlokalisationen (Stadien der Einzelstudien nicht klar)</p> <p>Behandlungsschemata der Einzelstudien nicht dokumentiert</p> <p>Veraltete Studien (Behandlungsprotokolle potentiell obsolet)</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Flow-Chart der Studienelektion <p>Funding: k.A.</p>	
Mukositis	0,2-8,2%															
Thrombozytopenie	1,7-7,7%															
OS, gesamt [KI95%] N=14 RCTs	metaHR= 1,21 [0,72 ;2,03] ; p=0,47 I ² =24% Heterogenität															
OS, gesamt [KI95%] N= 3 RCTs	metaHR=1,01[0,85-1,20]; p=0,90 I ² =39% Heterogenität															
DFS, gesamt [KI95%] N=3 RCTs	metaHR=1,02[0,79;1,31], p=0,87															
<p>Pignon, J. P., et al. (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients.</p>	<p>Design: gepoolte Datenanalyse/ Metaanalyse</p> <p>Suchdatum: k.A.</p> <p>Datenbanken: MEDLINE, CLINPROT, PDQ, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and EMBASE,</p>	<p>Kontrolle: Alleinige lokoregionäre Therapie (LRT)</p> <p>Intervention: Chemotherapie (CT) mit lokoregionaler Therapie(LRT)</p>	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Ereignisfreies Überleben (EFS)</p>	<p>Effekt der <u>konkomitierenden</u> Therapie</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>LRT + CT</td> <td>LRT</td> </tr> </table> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>N=4824</td> <td>N=4791</td> </tr> </table> <p>Gesamt</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>HR=0,81 [0,78-0,86]</td> </tr> </table>		LRT + CT	LRT		N=4824	N=4791		HR=0,81 [0,78-0,86]	<p>7/11 Amstar-Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien Studienauswahl durch 2 unabhängige Rater 	<p>Studientyp: systematischer Review, gepoolte Individualdatenanalyse</p> <p>Evidenzlevel: 1a</p>		
	LRT + CT	LRT														
	N=4824	N=4791														
	HR=0,81 [0,78-0,86]															

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad																																						
<p>Radiother Oncol 92(1): 4-14.</p> <p>(Pignon et al., 2009a)</p> <p>Cochrane Review DARE- Datenbank: N°: 12009106692</p>	<p>Handsuche der Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien, Konferenzabstracts. Experten wurden gebeten, relevante Studien zu identifizieren, veröffentlichte und nicht veröffentlichte RCTs</p> <p>Eingeschlossene Studien: n=87 RCTs</p> <p>Einschlusskriterien RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> berichtete Endpunkte: Gesamtüberleben (Hauptendpunkt), ereignisfreies Überleben (EFS), krebsbedingte und allgemeine Mortalität, Therapiemisserfolg: kumulative lokoregionale-Metastasen oder Fernmetastasen Teilnehmereinschluss vor dem 31.12.2000 beendet <p>Einschlusskriterien Studienteilnehmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmer (TN) mit unbehandelten Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region: nur: Mundhöhle, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx <p>Teilnehmerrekrutierung Zeitraum: 1965-2000</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vorherige Behandlung wegen anderer bösartiger Erkrankung(-en) RCTs mit nur Nasopharynxkarzinomen <p>Medianer Follow Up: 5,6 Jahre</p>	<p>Information zur Chemotherapie: in den Einzelstudien gibt es eine große Bandbreite an Chemotherapieprotokollen. Hauptsächlich wurden Polychemotherapien (5-FU und/oder Platin) eingesetzt</p> <p>Teilnehmerfluss/Studien (Gruppenvergleiche):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vergleich Therapieoptionen</th> <th>Anzahl Gruppenvergleiche, n</th> <th>Anzahl Teilnehmer, n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LRT vs. CHEMO (Effekt konkomitierenden Radiochemotherapie CHEMO)</td> <td>50/ 87</td> <td>9615</td> </tr> <tr> <td>LRT vs. ICT (Effekt der Induktionschemotherapie)</td> <td>31/ 87</td> <td>5311</td> </tr> <tr> <td>CHEMO vs. ICT (Konkomitierende CHEMO vs. Induktionschemotherapie)</td> <td>6/ 87</td> <td>861</td> </tr> </tbody> </table>	Vergleich Therapieoptionen	Anzahl Gruppenvergleiche, n	Anzahl Teilnehmer, n	LRT vs. CHEMO (Effekt konkomitierenden Radiochemotherapie CHEMO)	50/ 87	9615	LRT vs. ICT (Effekt der Induktionschemotherapie)	31/ 87	5311	CHEMO vs. ICT (Konkomitierende CHEMO vs. Induktionschemotherapie)	6/ 87	861	<p>krebsbedingte und allgemeine Mortalität</p> <p>Lokoregionale Rezidive/ Kontrolle</p> <p>Fernmetastasen</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, Absolute Risikodifferenz</td> <td>+6,5% +/- 1% SD (LRT+CT vs. LRT)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ereignisfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>HR=0,79 [0,68-0,91] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, Absolute Risikodifferenz</td> <td>+6,2% (LRT+CT vs. LRT)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS) / Subgruppen</td> </tr> <tr> <td>Postoperative RT</td> <td>HR=0,79 [0,68-0,91]</td> </tr> <tr> <td>kurative konventionelle RT</td> <td>HR=0,83 [0,78-0,88]</td> </tr> <tr> <td>„altered“ Fraktionierung</td> <td>HR=0,73 [0,65-0,82]</td> </tr> <tr> <td>Mono-Chemotherapie, gesamt</td> <td>HR=0,84 [0,78-0,89]</td> </tr> <tr> <td>Mono-Platin</td> <td>HR=0,74[0,67-0,82]</td> </tr> <tr> <td>Mono-andere</td> <td>HR=0,89[0,82-0,96]</td> </tr> <tr> <td>Poly-Chemotherapie, gesamt:</td> <td></td> </tr> </table>		p<0,0001	5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+6,5% +/- 1% SD (LRT+CT vs. LRT)	Ereignisfreies Überleben		Gesamt	HR=0,79 [0,68-0,91] p<0,0001	5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+6,2% (LRT+CT vs. LRT)	Gesamtüberleben (OS) / Subgruppen		Postoperative RT	HR=0,79 [0,68-0,91]	kurative konventionelle RT	HR=0,83 [0,78-0,88]	„altered“ Fraktionierung	HR=0,73 [0,65-0,82]	Mono-Chemotherapie, gesamt	HR=0,84 [0,78-0,89]	Mono-Platin	HR=0,74[0,67-0,82]	Mono-andere	HR=0,89[0,82-0,96]	Poly-Chemotherapie, gesamt:		<p>Charakteristika der eingeschlossenen Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> Berücksichtigung der Studienqualität in der Formulierung der Schlussfolgerung Erfassung des Risikos eines Publikationsbias Potentielle Interessenkonflikte nur für Metaanalyse, k.A. für Einzelstudie <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein Flow Chart für Studienelektion Anzahl der Rater unbekannt Publikationsbias nicht adressiert Suchdaten und Suchstrategie nicht publiziert <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Individualdatenanalyse Explizite Suche auch nach unpublizierten Studien A priori-Studienprotokoll veröffentlicht Bericht der I-Square Statistik für Subgruppenanalysen Große Zahl eingeschlossener Studien (Update von Studie aus 2000) 	
Vergleich Therapieoptionen	Anzahl Gruppenvergleiche, n	Anzahl Teilnehmer, n																																										
LRT vs. CHEMO (Effekt konkomitierenden Radiochemotherapie CHEMO)	50/ 87	9615																																										
LRT vs. ICT (Effekt der Induktionschemotherapie)	31/ 87	5311																																										
CHEMO vs. ICT (Konkomitierende CHEMO vs. Induktionschemotherapie)	6/ 87	861																																										
	p<0,0001																																											
5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+6,5% +/- 1% SD (LRT+CT vs. LRT)																																											
Ereignisfreies Überleben																																												
Gesamt	HR=0,79 [0,68-0,91] p<0,0001																																											
5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+6,2% (LRT+CT vs. LRT)																																											
Gesamtüberleben (OS) / Subgruppen																																												
Postoperative RT	HR=0,79 [0,68-0,91]																																											
kurative konventionelle RT	HR=0,83 [0,78-0,88]																																											
„altered“ Fraktionierung	HR=0,73 [0,65-0,82]																																											
Mono-Chemotherapie, gesamt	HR=0,84 [0,78-0,89]																																											
Mono-Platin	HR=0,74[0,67-0,82]																																											
Mono-andere	HR=0,89[0,82-0,96]																																											
Poly-Chemotherapie, gesamt:																																												

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad																																																																																																																										
	<p>Teilnehmercharakteristika: N=17493</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervention : Chemotherapie + lokoregionale Behandlung N=8008</th> <th>Kontrolle: lokoregionale Behandlung N=8695</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Primärtumorlokalisation, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>25%</td><td>25%</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>34%</td><td>34%</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>17%</td><td>17%</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>19%</td><td>19%</td></tr> <tr><td>Andere Lokalisationen</td><td>5%</td><td>5%</td></tr> <tr><td>fehlende Daten</td><td>n=186 (1,1%)</td><td></td></tr> <tr><td>Geschlecht, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>84%</td><td>83%</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>16%</td><td>17%</td></tr> <tr><td>fehlende Daten</td><td>n=363 (3,2%)</td><td></td></tr> <tr><td>Alter, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>≤ 50</td><td>26%</td><td>26%</td></tr> <tr><td>51-60</td><td>36%</td><td>37%</td></tr> <tr><td>>60</td><td>38%</td><td>37%</td></tr> <tr><td>fehlende Daten</td><td>n=522 (3,2%)</td><td></td></tr> <tr><td>Tumorstadium, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>T0,T1,T2</td><td>25%</td><td>26%</td></tr> <tr><td>T3, T4</td><td>75%</td><td>74%</td></tr> <tr><td>fehlende Daten</td><td>n=772 (4,4%)</td><td></td></tr> <tr><td>Lymphknotenstadium, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>N0</td><td>35%</td><td>35%</td></tr> <tr><td>N1, N2, N3</td><td>65%</td><td>65%</td></tr> <tr><td>fehlende Daten</td><td>n=699 (4,0%)</td><td></td></tr> <tr><td>UICC-Stadium, %</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Stadium I oder II</td><td>9%</td><td>10%</td></tr> <tr><td>Stadium III</td><td>31%</td><td>30%</td></tr> <tr><td>Stadium IV</td><td>60%</td><td>60%</td></tr> <tr><td>fehlende Daten</td><td>n=721 (4,1%)</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Intervention : Chemotherapie + lokoregionale Behandlung N=8008	Kontrolle: lokoregionale Behandlung N=8695	Primärtumorlokalisation, %			Mundhöhle	25%	25%	Oropharynx	34%	34%	Hypopharynx	17%	17%	Larynx	19%	19%	Andere Lokalisationen	5%	5%	fehlende Daten	n=186 (1,1%)		Geschlecht, %			Männer	84%	83%	Frauen	16%	17%	fehlende Daten	n=363 (3,2%)		Alter, %			≤ 50	26%	26%	51-60	36%	37%	>60	38%	37%	fehlende Daten	n=522 (3,2%)		Tumorstadium, %			T0,T1,T2	25%	26%	T3, T4	75%	74%	fehlende Daten	n=772 (4,4%)		Lymphknotenstadium, %			N0	35%	35%	N1, N2, N3	65%	65%	fehlende Daten	n=699 (4,0%)		UICC-Stadium, %			Stadium I oder II	9%	10%	Stadium III	31%	30%	Stadium IV	60%	60%	fehlende Daten	n=721 (4,1%)				<table border="1"> <tr> <td>5-FU und Platin</td> <td>HR=0,78 [0,72-0,85]</td> </tr> <tr> <td>5-FU oder Platin</td> <td>HR=0,75[0,67-0,84]</td> </tr> <tr> <td>weder 5-FU noch Platin</td> <td>HR=0,83[0,74-0,94]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HR=0,73[0,53-1,01]</td> </tr> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Effekt der Induktionschemotherapie</th> </tr> <tr> <th></th> <th>LRT+CT</th> <th>LRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N=2740</td> <td>N=2571</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,96 [0,90-1,02] P=0,18</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, Absolute Risikodifferenz</td> <td colspan="2">+2,4% +/- 1,4% SD (LRT+CT vs. LRT)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ereignisfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,99 [0,93-1,05] P=0,67</td> </tr> </tbody> </table>	5-FU und Platin	HR=0,78 [0,72-0,85]	5-FU oder Platin	HR=0,75[0,67-0,84]	weder 5-FU noch Platin	HR=0,83[0,74-0,94]		HR=0,73[0,53-1,01]	Effekt der Induktionschemotherapie				LRT+CT	LRT	Gesamtüberleben (OS)				N=2740	N=2571	Gesamt	HR=0,96 [0,90-1,02] P=0,18		5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+2,4% +/- 1,4% SD (LRT+CT vs. LRT)		Ereignisfreies Überleben			Gesamt	HR=0,99 [0,93-1,05] P=0,67		<p>Anzahl der mitwirkenden Autoren/Arbeitsgruppen (Expertise)</p> <p>Funding: Association pour la Recherche contre le Cancer, Institut Gustave Roussy, Ligue National Contre le Cancer, Programme Hospitalier der Recherche Clinique (No. IDF 95009), Sanofi Aventis</p>	
	Intervention : Chemotherapie + lokoregionale Behandlung N=8008	Kontrolle: lokoregionale Behandlung N=8695																																																																																																																														
Primärtumorlokalisation, %																																																																																																																																
Mundhöhle	25%	25%																																																																																																																														
Oropharynx	34%	34%																																																																																																																														
Hypopharynx	17%	17%																																																																																																																														
Larynx	19%	19%																																																																																																																														
Andere Lokalisationen	5%	5%																																																																																																																														
fehlende Daten	n=186 (1,1%)																																																																																																																															
Geschlecht, %																																																																																																																																
Männer	84%	83%																																																																																																																														
Frauen	16%	17%																																																																																																																														
fehlende Daten	n=363 (3,2%)																																																																																																																															
Alter, %																																																																																																																																
≤ 50	26%	26%																																																																																																																														
51-60	36%	37%																																																																																																																														
>60	38%	37%																																																																																																																														
fehlende Daten	n=522 (3,2%)																																																																																																																															
Tumorstadium, %																																																																																																																																
T0,T1,T2	25%	26%																																																																																																																														
T3, T4	75%	74%																																																																																																																														
fehlende Daten	n=772 (4,4%)																																																																																																																															
Lymphknotenstadium, %																																																																																																																																
N0	35%	35%																																																																																																																														
N1, N2, N3	65%	65%																																																																																																																														
fehlende Daten	n=699 (4,0%)																																																																																																																															
UICC-Stadium, %																																																																																																																																
Stadium I oder II	9%	10%																																																																																																																														
Stadium III	31%	30%																																																																																																																														
Stadium IV	60%	60%																																																																																																																														
fehlende Daten	n=721 (4,1%)																																																																																																																															
5-FU und Platin	HR=0,78 [0,72-0,85]																																																																																																																															
5-FU oder Platin	HR=0,75[0,67-0,84]																																																																																																																															
weder 5-FU noch Platin	HR=0,83[0,74-0,94]																																																																																																																															
	HR=0,73[0,53-1,01]																																																																																																																															
Effekt der Induktionschemotherapie																																																																																																																																
	LRT+CT	LRT																																																																																																																														
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																																																
	N=2740	N=2571																																																																																																																														
Gesamt	HR=0,96 [0,90-1,02] P=0,18																																																																																																																															
5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+2,4% +/- 1,4% SD (LRT+CT vs. LRT)																																																																																																																															
Ereignisfreies Überleben																																																																																																																																
Gesamt	HR=0,99 [0,93-1,05] P=0,67																																																																																																																															

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad																		
				<table border="1"> <tr> <td>5-Jahre, Absolute Risikodifferenz</td> <td>+1,3% (LRT+CT vs. LRT)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS) / Subgruppen</td> </tr> <tr> <td>Mono-Chemotherapie, gesamt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mono-Platin Mono-andere</td> <td>HR=0,99[0,93-1,05]</td> </tr> <tr> <td>Poly-Chemotherapie, gesamt:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-FU und Platin 5-FU oder Platin</td> <td>HR=0,90[0,82-0,99]</td> </tr> <tr> <td>weder 5-FU noch Platin</td> <td>HR=1,01[0,53-1,01]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">simultane Therapie vs. Induktionschemotherapie</td> </tr> <tr> <td>simultane</td> <td>Induktionschemotherapie</td> </tr> </table>	5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+1,3% (LRT+CT vs. LRT)	Gesamtüberleben (OS) / Subgruppen		Mono-Chemotherapie, gesamt		Mono-Platin Mono-andere	HR=0,99[0,93-1,05]	Poly-Chemotherapie, gesamt:		5-FU und Platin 5-FU oder Platin	HR=0,90[0,82-0,99]	weder 5-FU noch Platin	HR=1,01[0,53-1,01]	simultane Therapie vs. Induktionschemotherapie		simultane	Induktionschemotherapie		
5-Jahre, Absolute Risikodifferenz	+1,3% (LRT+CT vs. LRT)																							
Gesamtüberleben (OS) / Subgruppen																								
Mono-Chemotherapie, gesamt																								
Mono-Platin Mono-andere	HR=0,99[0,93-1,05]																							
Poly-Chemotherapie, gesamt:																								
5-FU und Platin 5-FU oder Platin	HR=0,90[0,82-0,99]																							
weder 5-FU noch Platin	HR=1,01[0,53-1,01]																							
simultane Therapie vs. Induktionschemotherapie																								
simultane	Induktionschemotherapie																							

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad																														
				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>n=430</td> <td>n=431</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Direkter Vergleich (n=6 Studien)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td colspan="2">HR=0,90 [0,77-1,04] P=0,15</td> </tr> <tr> <td>Absolute Risikodifferenz, 5-Jahre</td> <td colspan="2">3,5%+/- 3,1% SD</td> </tr> <tr> <td>Ereignisfreies Überleben (EFS)</td> <td colspan="2">HR=0,81 [0,69-0,96] p=0,01</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionale Rezidive</td> <td colspan="2">HR=0,77 [0,64-0,92] p=0,005</td> </tr> <tr> <td colspan="3">indirekter Vergleich</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (n=81 Studien)</td> </tr> <tr> <td>simultan</td> <td colspan="2">HR=0,81 [0,78-0,86]</td> </tr> <tr> <td>Induktionschemo</td> <td colspan="2">HR=1,03 [0,95-1,13]</td> </tr> </table>		n=430	n=431	Direkter Vergleich (n=6 Studien)			Gesamtüberleben (OS)	HR=0,90 [0,77-1,04] P=0,15		Absolute Risikodifferenz, 5-Jahre	3,5%+/- 3,1% SD		Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR=0,81 [0,69-0,96] p=0,01		Lokoregionale Rezidive	HR=0,77 [0,64-0,92] p=0,005		indirekter Vergleich			Gesamtüberleben (n=81 Studien)			simultan	HR=0,81 [0,78-0,86]		Induktionschemo	HR=1,03 [0,95-1,13]			
	n=430	n=431																																		
Direkter Vergleich (n=6 Studien)																																				
Gesamtüberleben (OS)	HR=0,90 [0,77-1,04] P=0,15																																			
Absolute Risikodifferenz, 5-Jahre	3,5%+/- 3,1% SD																																			
Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR=0,81 [0,69-0,96] p=0,01																																			
Lokoregionale Rezidive	HR=0,77 [0,64-0,92] p=0,005																																			
indirekter Vergleich																																				
Gesamtüberleben (n=81 Studien)																																				
simultan	HR=0,81 [0,78-0,86]																																			
Induktionschemo	HR=1,03 [0,95-1,13]																																			

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Evidenzgrad												
				<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Kumulative lokoregionale Rezidive (n=80 Studien)</th> </tr> <tr> <td>simultan</td> <td>HR=0,74 [0,70-0,79]</td> </tr> <tr> <td>In-duk-tionsch emo</td> <td>HR=1,03 [0,95-1,13]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Fernmetastasen (n=70 Studien)</th> </tr> <tr> <td>simultan</td> <td>HR=0,88 [0,77-1,00]</td> </tr> <tr> <td>In-duk-tionsch emo</td> <td>HR=0,73 [0,61-0,88]</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: <i>„The benefit of concomitant chemotherapy was confirmed and was greater than the benefit of induction chemotherapy. [...] Monochemotherapy with a drug other than cisplatin led to inferior results and should not be recommended in routine practice.“</i></p>	Kumulative lokoregionale Rezidive (n=80 Studien)		simultan	HR=0,74 [0,70-0,79]	In-duk-tionsch emo	HR=1,03 [0,95-1,13]	Fernmetastasen (n=70 Studien)		simultan	HR=0,88 [0,77-1,00]	In-duk-tionsch emo	HR=0,73 [0,61-0,88]		
Kumulative lokoregionale Rezidive (n=80 Studien)																		
simultan	HR=0,74 [0,70-0,79]																	
In-duk-tionsch emo	HR=1,03 [0,95-1,13]																	
Fernmetastasen (n=70 Studien)																		
simultan	HR=0,88 [0,77-1,00]																	
In-duk-tionsch emo	HR=0,73 [0,61-0,88]																	

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.8.2. Primärliteratur

<p>Bottomley, A., et al. (2014). An international phase 3 trial in head and neck cancer: quality of life and symptom results: EORTC 24954 on behalf of the EORTC Head and Neck and the EORTC Radiation Oncology Group. Cancer 120(3): 390–398.</p>	<p>Region / Setting: international/ multizentrisch (19 Zentren) Rekrutierungszeitraum: 07/1996–04/2004</p> <p>Follow-up: Median 6,5 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: teilweise bei Lefebvre et al. (2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelte, operable, fortgeschrittene und histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome d. Larynx/ Hypopharynx Krankheitsstadium T2–T4 (AJCC) Geeignet für konventionelle totale Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie regionale Befall der Halslymphknoten N0–N2 ohne Fernmetastasen Alter: 18–75 Jahre Bisher keine bösartigen Tumore oder Zweitumore (Ausnahme in situ–Zervixkarzinome oder adäquate behandelte Basaliome oder Plattenepithelkarzinome der Haut) Ausreichender Gesundheitszustand, der Chirurgie unter Vollnarkose erlaubt (WHO Performance Status 0–2, ausreichender Ernährungszustand, Abwesenheit von nicht-bösartigen systemischen Erkrankungen) Adäquate Organfunktion Schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Falls Teilnehmer geeignet sind für: partielle Laryngektomie oder eine zirkumferentielle Pharyngektomie und/oder bilaterale Entfernung der interen Jugularvenen und/oder Tracheotomie. Teilnehmer deren Behandlungscompliance oder während des Follow-Ups beeinträchtigt durch medizinische oder psychologische Faktoren beeinträchtigt sein könnten oder auch durch die geographische Lage 	<p>Kontrolle: sequentieller Behandlungsarm Induktionsschema: Cisplatin 100mg/m² + 5-FU 1000mg/m² über 5 Tage RT 4–6 Wochen nach Resektion oder nach Induktionsschema (Tag 80)</p> <p>Gesamtdosis 70Gy für definitive RT bzw. 50–64 Gy für post-OP RT.</p> <p>Intervention: alternierender Behandlungsarm Cisplatin intravenös 20mg/m²/Tag, Tag 1–5 (gesamt: 100mg/m²) + 5-FU Bolus 200mg/m²/Tag, Tag 1–5 (gesamt 1000mg/m²) Chemotherapie abwechselnd mit 3x 2-Wochen Zyklen RT (20Gy/Zyklus)</p> <p>- Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>sequentiell</th> <th>alternierend</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>224</td> <td>226</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Auswahl: Auswertung nur Zentren mit hoher Compliance</td> </tr> <tr> <td>Gesamt eligibel für Auswertung, n</td> <td colspan="2">270</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Erhaltene Fragebögen (Compliance HR-QoL)</td> </tr> <tr> <td>Studienbeginn, %</td> <td>69,7%</td> <td>55,3%</td> </tr> <tr> <td>Tag 42, %</td> <td>56%</td> <td>55,0%</td> </tr> <tr> <td>6 Monate, %</td> <td>62,6%</td> <td>52,1%</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr, %</td> <td>62,7%</td> <td>63,8%</td> </tr> </tbody> </table>		sequentiell	alternierend	randomisiert	224	226	Auswahl: Auswertung nur Zentren mit hoher Compliance			Gesamt eligibel für Auswertung, n	270		Erhaltene Fragebögen (Compliance HR-QoL)			Studienbeginn, %	69,7%	55,3%	Tag 42, %	56%	55,0%	6 Monate, %	62,6%	52,1%	1 Jahr, %	62,7%	63,8%	<p>Fatigue</p> <p>Dyspnoe</p> <p>Schluckfunktion</p> <p>Sprachprobleme</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>sequentiell</th> <th>Alternierend</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Score (SE)</th> <th>Score (SE)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Fatigue</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>19,6(2,5)</td> <td>22,9(2,7)</td> <td>0,37</td> </tr> <tr> <td>42 Tage</td> <td>34,6(3,1)</td> <td>41,8(2,9)</td> <td>0,09</td> </tr> <tr> <td>6 Monate</td> <td>45,1(2,8)</td> <td>40,1(2,9)</td> <td>0,22</td> </tr> <tr> <td>12 Monate</td> <td>37,2(2,8)</td> <td>35,1(2,7)</td> <td>0,59</td> </tr> <tr> <td>24 Monate</td> <td>26,9(3,0)</td> <td>32,7(2,9)</td> <td>0,17</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td>0,61</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Dyspnoe</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>20,2(2,6)</td> <td>18,8(2,8)</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td>42 Tage</td> <td>14,3(2,9)</td> <td>16,6(2,8)</td> <td>0,56</td> </tr> <tr> <td>6 Monate</td> <td>24,5(2,8)</td> <td>28,6(2,9)</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>12 Monate</td> <td>27,2(3,0)</td> <td>23,1(2,8)</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>24 Monate</td> <td>23,7(3,4)</td> <td>29,4(3,2)</td> <td>0,22</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td>0,48</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Schlucken</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>24,4(2,5)</td> <td>23,3(2,7)</td> <td>0,77</td> </tr> <tr> <td>42 Tage</td> <td>8,4(2,8)</td> <td>41,4(2,8)</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>6 Monate</td> <td>29,9(2,6)</td> <td>22,0(2,7)</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>12 Monate</td> <td>21,6(2,4)</td> <td>18,7(2,3)</td> <td>0,39</td> </tr> <tr> <td>24 Monate</td> <td>16,0(2,6)</td> <td>16,8(2,6)</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Sprachprobleme</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>34,4(2,7)</td> <td>29,3(3,0)</td> <td>0,20</td> </tr> <tr> <td>42 Tage</td> <td>17,4(2,9)</td> <td>32,8(2,8)</td> <td>0,0001</td> </tr> <tr> <td>6 Monate</td> <td>33,5(2,8)</td> <td>33,8(3,0)</td> <td>0,96</td> </tr> <tr> <td>12 Monate</td> <td>31,4(3,0)</td> <td>29,5(2,8)</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>24 Monate</td> <td>24,5(2,9)</td> <td>27,3(2,9)</td> <td>0,48</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td>0,13</td> </tr> </tbody> </table>		sequentiell	Alternierend			Score (SE)	Score (SE)	p-Wert	Fatigue				Baseline	19,6(2,5)	22,9(2,7)	0,37	42 Tage	34,6(3,1)	41,8(2,9)	0,09	6 Monate	45,1(2,8)	40,1(2,9)	0,22	12 Monate	37,2(2,8)	35,1(2,7)	0,59	24 Monate	26,9(3,0)	32,7(2,9)	0,17	Gesamt			0,61	Dyspnoe				Baseline	20,2(2,6)	18,8(2,8)	0,71	42 Tage	14,3(2,9)	16,6(2,8)	0,56	6 Monate	24,5(2,8)	28,6(2,9)	0,30	12 Monate	27,2(3,0)	23,1(2,8)	0,31	24 Monate	23,7(3,4)	29,4(3,2)	0,22	Gesamt			0,48	Schlucken				Baseline	24,4(2,5)	23,3(2,7)	0,77	42 Tage	8,4(2,8)	41,4(2,8)	<0,01	6 Monate	29,9(2,6)	22,0(2,7)	0,04	12 Monate	21,6(2,4)	18,7(2,3)	0,39	24 Monate	16,0(2,6)	16,8(2,6)	0,83	Gesamt			0,02	Sprachprobleme				Baseline	34,4(2,7)	29,3(3,0)	0,20	42 Tage	17,4(2,9)	32,8(2,8)	0,0001	6 Monate	33,5(2,8)	33,8(3,0)	0,96	12 Monate	31,4(3,0)	29,5(2,8)	0,63	24 Monate	24,5(2,9)	27,3(2,9)	0,48	Gesamt			0,13	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (-) hohes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (-) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ursprüngliche Fallzahl nicht erreicht nur Daten von Zentren mit hoher Teilnehmerquote (>45%) were selected -> geringe externe Validität 	<p>Studientyp: Post-hoc Analyse zur Lebensqualität auf Basis eines RCT</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Bewertung zugrundeliegender RCT: 1b Lefebvre et al. (2009).</p>
	sequentiell	alternierend																																																																																																																																																							
randomisiert	224	226																																																																																																																																																							
Auswahl: Auswertung nur Zentren mit hoher Compliance																																																																																																																																																									
Gesamt eligibel für Auswertung, n	270																																																																																																																																																								
Erhaltene Fragebögen (Compliance HR-QoL)																																																																																																																																																									
Studienbeginn, %	69,7%	55,3%																																																																																																																																																							
Tag 42, %	56%	55,0%																																																																																																																																																							
6 Monate, %	62,6%	52,1%																																																																																																																																																							
1 Jahr, %	62,7%	63,8%																																																																																																																																																							
	sequentiell	Alternierend																																																																																																																																																							
	Score (SE)	Score (SE)	p-Wert																																																																																																																																																						
Fatigue																																																																																																																																																									
Baseline	19,6(2,5)	22,9(2,7)	0,37																																																																																																																																																						
42 Tage	34,6(3,1)	41,8(2,9)	0,09																																																																																																																																																						
6 Monate	45,1(2,8)	40,1(2,9)	0,22																																																																																																																																																						
12 Monate	37,2(2,8)	35,1(2,7)	0,59																																																																																																																																																						
24 Monate	26,9(3,0)	32,7(2,9)	0,17																																																																																																																																																						
Gesamt			0,61																																																																																																																																																						
Dyspnoe																																																																																																																																																									
Baseline	20,2(2,6)	18,8(2,8)	0,71																																																																																																																																																						
42 Tage	14,3(2,9)	16,6(2,8)	0,56																																																																																																																																																						
6 Monate	24,5(2,8)	28,6(2,9)	0,30																																																																																																																																																						
12 Monate	27,2(3,0)	23,1(2,8)	0,31																																																																																																																																																						
24 Monate	23,7(3,4)	29,4(3,2)	0,22																																																																																																																																																						
Gesamt			0,48																																																																																																																																																						
Schlucken																																																																																																																																																									
Baseline	24,4(2,5)	23,3(2,7)	0,77																																																																																																																																																						
42 Tage	8,4(2,8)	41,4(2,8)	<0,01																																																																																																																																																						
6 Monate	29,9(2,6)	22,0(2,7)	0,04																																																																																																																																																						
12 Monate	21,6(2,4)	18,7(2,3)	0,39																																																																																																																																																						
24 Monate	16,0(2,6)	16,8(2,6)	0,83																																																																																																																																																						
Gesamt			0,02																																																																																																																																																						
Sprachprobleme																																																																																																																																																									
Baseline	34,4(2,7)	29,3(3,0)	0,20																																																																																																																																																						
42 Tage	17,4(2,9)	32,8(2,8)	0,0001																																																																																																																																																						
6 Monate	33,5(2,8)	33,8(3,0)	0,96																																																																																																																																																						
12 Monate	31,4(3,0)	29,5(2,8)	0,63																																																																																																																																																						
24 Monate	24,5(2,9)	27,3(2,9)	0,48																																																																																																																																																						
Gesamt			0,13																																																																																																																																																						

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence												
(Bottomley et al., 2014) ID: NCT00002839 EORTC 24954	<p>Teilnehmercharakteristika: n=450 (s. Lefebvre et al., 2009)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>sequentieller Behandlung (n=224)</td> <td>Alternierende Behandlung (n=226)</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Jahre (Min-Max)</td> <td>55 (35-76)</td> <td>55 (35-76)</td> </tr> </table>		sequentieller Behandlung (n=224)	Alternierende Behandlung (n=226)	Alter			Median, Jahre (Min-Max)	55 (35-76)	55 (35-76)	<table border="1"> <tr> <td>_2 Jahre</td> <td>55,5%</td> <td>54,0%</td> </tr> </table>	_2 Jahre	55,5%	54,0%		<p>Schlussfolgerungen d. Autoren: "In the current study a trend towards worse scores was noted in the patients treated on the alternating chemoradiotherapy arm but very few differences reached the level of statistical significance. The HR-QOL scores of the majority of patients returned to baseline after therapy."</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vielzahl stat. Signifikanzteste ohne Korrektur - geplante Fallzahl für Hauptendpunkte wurde nicht erreicht - Kein Flow-Chart der Teilnehmer <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll (HR-QoL als sekundärer Endpunkt) - Potentielle Interessenkonflikte detailliert berichtet - Standardisierte Fragebögen zur QoL (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35) <p>Funding: National Cancer Institute (Bethesda, Maryland), Fonds Cancer (Belgien)</p>	
	sequentieller Behandlung (n=224)	Alternierende Behandlung (n=226)																
Alter																		
Median, Jahre (Min-Max)	55 (35-76)	55 (35-76)																
_2 Jahre	55,5%	54,0%																
Cohen, E. E., et al. (2014). Phase III randomized trial of induction	<p>Region / Setting: international/ multizentrisch (5 Zentren)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 12/2004-05/2009</p> <p>Follow-up: Minimum 30 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: konkurrente Radiochemotherapie (CCRT): 5x Docetaxel (Tag 1), 5-FU (Tag1-5), Hydroxyurea 2xtäglich 500mg PO(Tag1-5-11.Dosen), Gesamtdauer 10</p>	Gesamtüberleben (OS) Überleben ohne Fernmetastasen (DFFS)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>In- duktionsC hemo</td> <td>Simultane Radio- chemo</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS) (InduktionsChemo →Radiochemo vs. Radiochemo)</td> </tr> </table>		In- duktionsC hemo	Simultane Radio- chemo	Gesamtüberleben (OS) (InduktionsChemo →Radiochemo vs. Radiochemo)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>						
	In- duktionsC hemo	Simultane Radio- chemo																
Gesamtüberleben (OS) (InduktionsChemo →Radiochemo vs. Radiochemo)																		

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																			
chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. <u>J Clin Oncol</u> 32(25): 2735-2743. DeCIDE (Cohen et al., 2014) ID: NCT 00117572	<ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Kopf-Halsbereiches: <u>mit Lymphknotenstadien N2 oder N3</u> (AJCC) - normale Organ- und Knochenmarksfunktion - Karnofsky Index \geq 70% - Alter \geq 18 Jahre - schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastasen - vorbestehende symptomatische periphere Neuropathie - vorherige Behandlung (Ausnahme organerhaltende chirurgische Interventionen) <p>Teilnehmercharakteristika: n=285</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Induktions-Chemo (N=138)</th> <th>Simultane Radiochemo (n=135)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jahre, Mittelwert (SD)</td> <td>56,7 (7,9)</td> <td>56,9 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer, %</td> <td>81,9%</td> <td>87,4%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>18,1%</td> <td>12,6%</td> </tr> <tr> <td>Primärtumolokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>15,3%</td> <td>13,3%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>61,3%</td> <td>55,6%</td> </tr> </tbody> </table>		Induktions-Chemo (N=138)	Simultane Radiochemo (n=135)	Alter			Jahre, Mittelwert (SD)	56,7 (7,9)	56,9 (8,0)	Geschlecht			Männer, %	81,9%	87,4%	Frauen	18,1%	12,6%	Primärtumolokalisation			Mundhöhle	15,3%	13,3%	Oropharynx	61,3%	55,6%	<p>Wochen. + Radiotherapie 0,15 Gy/2x Tag, jede 2. Woche)</p> <p>Intervention : TPF Induktionschemotherapie: Docetaxel 75mg/m2 Tag1, Cisplatin 75mg/m2 Tag 1,FU kontinuierlich 750mg/m2 Tag1-5. Zyklus 21 Tage/ 2 Zyklen /Gesamtdauer 6 Wochen)</p> <p>→ Radiochemotherapie (Schema identisch wie in Kontrolle)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Induktions-Chemo</th> <th>Simultane Radiochemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert, n</td> <td>285</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Induktions-Chemo	Simultane Radiochemo	Randomisiert, n	285		<p>distant failure-free survival)</p> <p>Rezidivfreies Überleben</p> <p>Toxizität</p>	<p>Gesamt, HR [95%KI] HR=0,92 [0,60-1,43] ; p=0,72 (adjustiertes Cox-Modell)</p> <p>Überleben ohne Fernmetastasen (DFFS)</p> <p>DFFS, HR[KI95%] HR=0,86[0,57; 1,30] p=0,49 (adjustiertes Cox-Modell)</p> <p>Rezidivfreies Überleben (RFS)</p> <p>RFS, HR[KI95%] HR=0,78[0,53; 1,16] p=0,22 (adjustiertes Cox-Modell)</p> <p>Toxizität, Grad 3-4 (während der Induktionschemotherapie n=136)</p> <table border="1"> <tr> <td>Toxisch bedingte Todesfälle, n</td> <td>N=4 - septischer Schock (n=3) - Vorhof-</td> </tr> </table>	Toxisch bedingte Todesfälle, n	N=4 - septischer Schock (n=3) - Vorhof-	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (+) geringes Risiko</p> <p>Alle übrigen Endpunkte: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko Studienprotokoll veröffentlicht</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ursprüngliche Fallzahl nicht erreicht (n=285 statt n=400), geringe Power - Vielzahl stat. Signifikanzteste ohne Korrektur - Ausscheiden eines Studienzentrums nach Randomisierung (n=5) - Selektion "schwerer Fälle" durch Ausschluss niedriger N- 	
	Induktions-Chemo (N=138)	Simultane Radiochemo (n=135)																																							
Alter																																									
Jahre, Mittelwert (SD)	56,7 (7,9)	56,9 (8,0)																																							
Geschlecht																																									
Männer, %	81,9%	87,4%																																							
Frauen	18,1%	12,6%																																							
Primärtumolokalisation																																									
Mundhöhle	15,3%	13,3%																																							
Oropharynx	61,3%	55,6%																																							
	Induktions-Chemo	Simultane Radiochemo																																							
Randomisiert, n	285																																								
Toxisch bedingte Todesfälle, n	N=4 - septischer Schock (n=3) - Vorhof-																																								

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																															
	<table border="1"> <tr><td>Larynx</td><td>12,4%</td><td>14,8%</td></tr> <tr><td>Andere</td><td>2,9%</td><td>5,2%</td></tr> <tr><td>Unbekannt</td><td>8,0%</td><td>11,1%</td></tr> <tr><td>Fehlend, n</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td colspan="3">T-Krankheitsstadium</td></tr> <tr><td>T0-T1, %</td><td>20,6%</td><td>12,7%</td></tr> <tr><td>T2</td><td>30,9%</td><td>26,9%</td></tr> <tr><td>T3</td><td>21,3%</td><td>23,9%</td></tr> <tr><td>T4</td><td>19,1%</td><td>24,6%</td></tr> <tr><td>Tx</td><td>8,1%</td><td>11,9%</td></tr> <tr><td colspan="3">Lymphknoten-Stadium</td></tr> <tr><td>N2 - ohne Substaging</td><td>14,7%</td><td>11,2%</td></tr> <tr><td>N2a</td><td>8,8%</td><td>7,5%</td></tr> <tr><td>N2b</td><td>42,3%</td><td>44,8%</td></tr> <tr><td>N2c</td><td>23,5%</td><td>25,4%</td></tr> <tr><td>N3</td><td>11,0%</td><td>11,2%</td></tr> <tr><td>Fehlend, n</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td colspan="3">Krankheitsstadium, AJCC</td></tr> <tr><td>IVa</td><td>87,3%</td><td>85,8%</td></tr> <tr><td>IVb</td><td>12,7%</td><td>14,2%</td></tr> <tr><td>Fehlend, n</td><td>12</td><td>15</td></tr> </table>	Larynx	12,4%	14,8%	Andere	2,9%	5,2%	Unbekannt	8,0%	11,1%	Fehlend, n	1	0	T-Krankheitsstadium			T0-T1, %	20,6%	12,7%	T2	30,9%	26,9%	T3	21,3%	23,9%	T4	19,1%	24,6%	Tx	8,1%	11,9%	Lymphknoten-Stadium			N2 - ohne Substaging	14,7%	11,2%	N2a	8,8%	7,5%	N2b	42,3%	44,8%	N2c	23,5%	25,4%	N3	11,0%	11,2%	Fehlend, n	1	1	Krankheitsstadium, AJCC			IVa	87,3%	85,8%	IVb	12,7%	14,2%	Fehlend, n	12	15	<p>Nichtteilnahme eine Studien-zentrums, n</p> <p>Randomisiert, n (verbleibend)</p> <p>Eingeschlossen für Primärana-lysen, n</p> <p>Therapie begonnen, n / abgeschlossen, n</p> <table border="1"> <tr> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>142</td> <td>138</td> </tr> <tr> <td>138</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>In- duktions- chemo: 136/132 → Ra- dio- Chemo: 124/122</td> <td>Nur Ra- dio- chemo: 133/130</td> </tr> </table>	2	3	142	138	138	135	In- duktions- chemo: 136/132 → Ra- dio- Chemo: 124/122	Nur Ra- dio- chemo: 133/130		<table border="1"> <tr> <td>/ven-trikuläres Flimmern (n=3)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mukositis, klinisch, %</td> <td>8,8%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neutropenie, %</td> <td>11%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fatigue, %</td> <td>7,4%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen, %</td> <td>5,9%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anorexie, %</td> <td>7,4%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität, Grad 3-4 (während der Radiochemotherapie (sowohl Interventions- (ICT→CRT) /Kontrollarm (CRT) n=133)</td> </tr> <tr> <td>Toxisch bedingte Todesfälle</td> <td>n=2 neutropenische Sepsis</td> <td>- n=3 wahrscheinlich nicht behandlung</td> </tr> </table>	/ven-trikuläres Flimmern (n=3)			Mukositis, klinisch, %	8,8%		Neutropenie, %	11%		Fatigue, %	7,4%		Übelkeit/Erbrechen, %	5,9%		Anorexie, %	7,4%		Toxizität, Grad 3-4 (während der Radiochemotherapie (sowohl Interventions- (ICT→CRT) /Kontrollarm (CRT) n=133)			Toxisch bedingte Todesfälle	n=2 neutropenische Sepsis	- n=3 wahrscheinlich nicht behandlung	<p>Lymphknotenstadien, externe Validität eingeschränkt</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flow Chart - Potentielle Interessenskonflikte detailliert berichtet - Imputation fehlender Werte für Kovariaten - Auswertung nach intention-to-treat Prinzip <p>Funding: Sanofi Aventis, Robert and Valda Svedsen Foundation</p>	
Larynx	12,4%	14,8%																																																																																																			
Andere	2,9%	5,2%																																																																																																			
Unbekannt	8,0%	11,1%																																																																																																			
Fehlend, n	1	0																																																																																																			
T-Krankheitsstadium																																																																																																					
T0-T1, %	20,6%	12,7%																																																																																																			
T2	30,9%	26,9%																																																																																																			
T3	21,3%	23,9%																																																																																																			
T4	19,1%	24,6%																																																																																																			
Tx	8,1%	11,9%																																																																																																			
Lymphknoten-Stadium																																																																																																					
N2 - ohne Substaging	14,7%	11,2%																																																																																																			
N2a	8,8%	7,5%																																																																																																			
N2b	42,3%	44,8%																																																																																																			
N2c	23,5%	25,4%																																																																																																			
N3	11,0%	11,2%																																																																																																			
Fehlend, n	1	1																																																																																																			
Krankheitsstadium, AJCC																																																																																																					
IVa	87,3%	85,8%																																																																																																			
IVb	12,7%	14,2%																																																																																																			
Fehlend, n	12	15																																																																																																			
2	3																																																																																																				
142	138																																																																																																				
138	135																																																																																																				
In- duktions- chemo: 136/132 → Ra- dio- Chemo: 124/122	Nur Ra- dio- chemo: 133/130																																																																																																				
/ven-trikuläres Flimmern (n=3)																																																																																																					
Mukositis, klinisch, %	8,8%																																																																																																				
Neutropenie, %	11%																																																																																																				
Fatigue, %	7,4%																																																																																																				
Übelkeit/Erbrechen, %	5,9%																																																																																																				
Anorexie, %	7,4%																																																																																																				
Toxizität, Grad 3-4 (während der Radiochemotherapie (sowohl Interventions- (ICT→CRT) /Kontrollarm (CRT) n=133)																																																																																																					
Toxisch bedingte Todesfälle	n=2 neutropenische Sepsis	- n=3 wahrscheinlich nicht behandlung																																																																																																			

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
						sas-soziiert
				Mukositis, klinisch, % p=0,48	51% 47%	
				Neutropenie, % P=0,13	3,2% 1,5%	
				Fatigue, % p=0,32	4,8% 3,0%	
				Übelkeit/Erbrechen, % (keine p-Wert)	8,8% 6,8%	
				Anorexie, % p=0,76	11% 14%	
				Dysphagie, % P=0,79	12% 15%	
				Schwerwiegende Nebenwirkungen, insgesamt	47% 28%	

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																								
				P=0,002																																																										
				<p>Schlussfolgerungen d. Autoren:</p> <p>„On the basis of the statistically nonsignificant findings of this trial, induction chemotherapy before concomitant chemoradiotherapy cannot be routinely recommended for patients with locally advanced SCCHNC.“</p>																																																										
<p>Forastiere, A. A., et al. (2013). Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three non-surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx</p>	<p>Region/ Setting: USA, Südafrika, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 08/1992-05/2000 Follow-Up (Median): 10,8 Jahre Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch-gesicherte unbehandelte Plattenepithelkarzinome des glottischen oder supraglottischen Larynx - Stadium III-IV (AJCC) → eine chirurgische Behandlung würde eine Laryngektomie erfordern - Erkrankung wird als heilbar durch Chirurgie mit Radiotherapie angesehen - Karnofsky Score ≥60 - ≥ 18 Jahre - adäquate Laborparameter - Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1 Tumore - Großvolumige T4 Tumore (Invasion des Zungengrundes > 1cm oder Eindringen des Tumors in den Knorpel) - zeitgleiche andere Krebsgeschehen (Ausschluss durch Laryngoskopie, CT, Thorax CT oder Ösophagographie oder Panendoskopie) <p>Teilnehmercharakteristika: N=520 (Teilnehmercharakteristika hier dargestellt von n=518)</p>	<p>Kontrolle: alleinige Radiotherapie (RT): 70Gy (2Gy pro Fraktion/ 35Fraktionen) über 7 Wochen</p> <p>Intervention: Induktionstherapie → RT (ICT→RT) <u>Chemotherapie:</u> Cisplatin 100mg/m2 Tag 1 + 5-FU 1000mg/m2 KOF x Tag 1-5 kontinuierlich alle 3 Wochen, 2 Zyklen) → RT 70Gy (2Gy/Fraktion, 35 Fraktionen über 7 Wochen)</p> <p>simultane RadioChemotherapie (RCX)</p>	<p>Laryngektomiefreies Überleben (LFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Laryngektomierate</p> <p>Therapieversagen</p> <p>Früh- und Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>ICT→RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Laryngektomiefreies Überleben (LFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>34,0%</td> <td>44,1%</td> <td>47,0%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>17,2%</td> <td>28,9%</td> <td>23,5%</td> </tr> <tr> <td>ICT→RT vs. RT</td> <td colspan="3">HR=0,75 [0,59;0,95] p=0,02</td> </tr> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td colspan="3">HR=0,78 [0,61;0,98] p=0,03</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>53,8%</td> <td>58,1%</td> <td>55,1%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>31,5%</td> <td>38,8%</td> <td>27,5%</td> </tr> <tr> <td>RT vs. ICT→RT</td> <td colspan="3">HR=1,15 [0,89;1,47] p=0,29</td> </tr> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td colspan="3">HR=1,08 [0,85;1,39] p=0,53</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Disease free survival (DFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>28,0%</td> <td>37,7%</td> <td>38,0%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>14,8%</td> <td>20,4%</td> <td>21,6%</td> </tr> </tbody> </table>		RT	ICT→RT	RCX	Laryngektomiefreies Überleben (LFS)				5-Jahre	34,0%	44,1%	47,0%	10-Jahre	17,2%	28,9%	23,5%	ICT→RT vs. RT	HR=0,75 [0,59;0,95] p=0,02			RCX vs. RT	HR=0,78 [0,61;0,98] p=0,03			Gesamtüberleben (OS)				5-Jahre	53,8%	58,1%	55,1%	10-Jahre	31,5%	38,8%	27,5%	RT vs. ICT→RT	HR=1,15 [0,89;1,47] p=0,29			RCX vs. RT	HR=1,08 [0,85;1,39] p=0,53			Disease free survival (DFS)				5-Jahre	28,0%	37,7%	38,0%	10-Jahre	14,8%	20,4%	21,6%	<p>Generierung der Randomisierungsequenz:</p> <p>(?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuweisung:</p> <p>(?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal:</p> <p>(-) hohes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	RT	ICT→RT	RCX																																																											
Laryngektomiefreies Überleben (LFS)																																																														
5-Jahre	34,0%	44,1%	47,0%																																																											
10-Jahre	17,2%	28,9%	23,5%																																																											
ICT→RT vs. RT	HR=0,75 [0,59;0,95] p=0,02																																																													
RCX vs. RT	HR=0,78 [0,61;0,98] p=0,03																																																													
Gesamtüberleben (OS)																																																														
5-Jahre	53,8%	58,1%	55,1%																																																											
10-Jahre	31,5%	38,8%	27,5%																																																											
RT vs. ICT→RT	HR=1,15 [0,89;1,47] p=0,29																																																													
RCX vs. RT	HR=1,08 [0,85;1,39] p=0,53																																																													
Disease free survival (DFS)																																																														
5-Jahre	28,0%	37,7%	38,0%																																																											
10-Jahre	14,8%	20,4%	21,6%																																																											

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																																																																																								
<p>cancer. J <u>Clin Oncol</u> 31(7): 845-852.</p> <p>RTOG 91-11 Langzeitergebnisse</p> <p>(Forastiere et al., 2013)</p> <p>ID: NCT00002496</p> <p>Folgestudien von Forastiere et al. 2003</p> <p>(Forastiere et al., 2003)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT+ InduktionsChemo(n=173)</th> <th>RT+ konkomitante RCX (n=172)</th> <th>Alleinige RT (n=173)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>76%</td> <td>80%</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>24%</td> <td>20%</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>59</td> <td>60</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynx, supraglottisch</td> <td>68%</td> <td>66%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>Larynx, glottisch</td> <td>32%</td> <td>34%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, AJCC</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>64%</td> <td>67%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>36%</td> <td>33%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>T-Stadium</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>11%</td> <td>12%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>T3, mit „fixed chords“</td> <td>47%</td> <td>48%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>T3 ohne „fixed chords“</td> <td>31%</td> <td>30%</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>10%</td> <td>10%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>50%</td> <td>50%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>22%</td> <td>23%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>N2 (A-C)</td> <td>26%</td> <td>25%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>2%</td> <td>2%</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table>		RT+ InduktionsChemo(n=173)	RT+ konkomitante RCX (n=172)	Alleinige RT (n=173)	Geschlecht, %				Männer	76%	80%	77%	Frauen	24%	20%	23%	Alter				Median (Jahre)	59	60	59	Primärtumorlokalisation:				Larynx, supraglottisch	68%	66%	64%	Larynx, glottisch	32%	34%	28%	Krankheitsstadium, AJCC				III	64%	67%	64%	IV	36%	33%	36%	T-Stadium				T2	11%	12%	12%	T3, mit „fixed chords“	47%	48%	44%	T3 ohne „fixed chords“	31%	30%	35%	T4	10%	10%	9%	Lymphknotenstadium				N0	50%	50%	50%	N1	22%	23%	18%	N2 (A-C)	26%	25%	31%	N3	2%	2%	1%	<p>Cisplatin 100mg/m2, Tag1, 22, 43 der Radiotherapie + RT: 70Gy (2Gy/Fraktion, 35 Fraktionen über 7 Wochen)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RT</th> <th>ICT→RT</th> <th>RCX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>185</td> <td>180</td> <td>182</td> </tr> <tr> <td>Nichtteilnehmer nach Randomisierung</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet:</td> <td>172</td> <td>174</td> <td>174</td> </tr> </tbody> </table>		RT	ICT→RT	RCX	randomisierte Pat.	185	180	182	Nichtteilnehmer nach Randomisierung	13	6	8	ausgewertet:	172	174	174	<p>Lebensqualität (QoL)/Funktionalität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>RT vs. ICT→RT</th> <th>HR=1,26 [1,00;1,58]</th> <th>p=0,06</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td>HR=0,78 [0,62;0,98]</td> <td>p=0,04</td> </tr> <tr> <td></td> <td>RT</td> <td>ICT→RT</td> <td>RCX</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Larynxerhalt</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>65,8%</td> <td>70,8%</td> <td>83,6%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>63,8%</td> <td>67,5%</td> <td>81,7%</td> </tr> <tr> <td>RT vs. ICT→RT</td> <td>HR=1,26 [0,88;1,82]</td> <td>p=0,35</td> </tr> <tr> <td>RCX vs. RT</td> <td>HR=0,46 [0,30;0,71]</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Spättoxizität (RTOG Scoring)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre kumulative Rate ≥ Grad 3</td> <td>38,0%</td> <td>30,6%</td> <td>33,3%</td> </tr> <tr> <td>Komplikationen d. Therapieprotokolls mit Todesfolge</td> <td>4,0%</td> <td>7,5%</td> <td>6,9%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lebensqualität/Funktionalität</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradig -</td> <td>5-8,5%</td> <td>3-9%</td> <td>4-8,5%</td> </tr> </tbody> </table>	RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [1,00;1,58]	p=0,06	RCX vs. RT	HR=0,78 [0,62;0,98]	p=0,04		RT	ICT→RT	RCX	Larynxerhalt				5-Jahre	65,8%	70,8%	83,6%	10-Jahre	63,8%	67,5%	81,7%	RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [0,88;1,82]	p=0,35	RCX vs. RT	HR=0,46 [0,30;0,71]	p<0,001	Spättoxizität (RTOG Scoring)				10-Jahre kumulative Rate ≥ Grad 3	38,0%	30,6%	33,3%	Komplikationen d. Therapieprotokolls mit Todesfolge	4,0%	7,5%	6,9%	Lebensqualität/Funktionalität				Mittelgradig -	5-8,5%	3-9%	4-8,5%	<p>Verblindung der Endpunkterhebung: Krankheitsfreies Überleben, Toxizität, Funktionalität: (?) unklares Risiko Gesamtüberleben, Laryngektomiefreies Überleben, Laryngektomierate: (+) geringes Risiko Lokoregionale Kontrolle, Überleben, Toxizität: (+) geringes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p>	
	RT+ InduktionsChemo(n=173)	RT+ konkomitante RCX (n=172)	Alleinige RT (n=173)																																																																																																																																																											
Geschlecht, %																																																																																																																																																														
Männer	76%	80%	77%																																																																																																																																																											
Frauen	24%	20%	23%																																																																																																																																																											
Alter																																																																																																																																																														
Median (Jahre)	59	60	59																																																																																																																																																											
Primärtumorlokalisation:																																																																																																																																																														
Larynx, supraglottisch	68%	66%	64%																																																																																																																																																											
Larynx, glottisch	32%	34%	28%																																																																																																																																																											
Krankheitsstadium, AJCC																																																																																																																																																														
III	64%	67%	64%																																																																																																																																																											
IV	36%	33%	36%																																																																																																																																																											
T-Stadium																																																																																																																																																														
T2	11%	12%	12%																																																																																																																																																											
T3, mit „fixed chords“	47%	48%	44%																																																																																																																																																											
T3 ohne „fixed chords“	31%	30%	35%																																																																																																																																																											
T4	10%	10%	9%																																																																																																																																																											
Lymphknotenstadium																																																																																																																																																														
N0	50%	50%	50%																																																																																																																																																											
N1	22%	23%	18%																																																																																																																																																											
N2 (A-C)	26%	25%	31%																																																																																																																																																											
N3	2%	2%	1%																																																																																																																																																											
	RT	ICT→RT	RCX																																																																																																																																																											
randomisierte Pat.	185	180	182																																																																																																																																																											
Nichtteilnehmer nach Randomisierung	13	6	8																																																																																																																																																											
ausgewertet:	172	174	174																																																																																																																																																											
RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [1,00;1,58]	p=0,06																																																																																																																																																												
RCX vs. RT	HR=0,78 [0,62;0,98]	p=0,04																																																																																																																																																												
	RT	ICT→RT	RCX																																																																																																																																																											
Larynxerhalt																																																																																																																																																														
5-Jahre	65,8%	70,8%	83,6%																																																																																																																																																											
10-Jahre	63,8%	67,5%	81,7%																																																																																																																																																											
RT vs. ICT→RT	HR=1,26 [0,88;1,82]	p=0,35																																																																																																																																																												
RCX vs. RT	HR=0,46 [0,30;0,71]	p<0,001																																																																																																																																																												
Spättoxizität (RTOG Scoring)																																																																																																																																																														
10-Jahre kumulative Rate ≥ Grad 3	38,0%	30,6%	33,3%																																																																																																																																																											
Komplikationen d. Therapieprotokolls mit Todesfolge	4,0%	7,5%	6,9%																																																																																																																																																											
Lebensqualität/Funktionalität																																																																																																																																																														
Mittelgradig -	5-8,5%	3-9%	4-8,5%																																																																																																																																																											

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																				
				<table border="1"> <tr> <td>schwer eingeschränkte Sprach- oder Stimmqualität</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studienjahr 2-5</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schluckfunktion: „kann nur weiche Kost schlucken“</td> <td>10-17%</td> <td>13-14%</td> <td>17-24%</td> </tr> <tr> <td>Schluckfunktion: „kann nur flüssige Kost schlucken“</td> <td><4%</td> <td><4%</td> <td><4%</td> </tr> <tr> <td>Keine Schluckfunktion</td> <td><3%</td> <td><3%</td> <td><3%</td> </tr> </table>	schwer eingeschränkte Sprach- oder Stimmqualität				Studienjahr 2-5				Schluckfunktion: „kann nur weiche Kost schlucken“	10-17%	13-14%	17-24%	Schluckfunktion: „kann nur flüssige Kost schlucken“	<4%	<4%	<4%	Keine Schluckfunktion	<3%	<3%	<3%	<p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen Randomisierung, Verblindung der Endpunkterhebung unzureichend beschrieben</p> <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fallzahlplanung - Teilnehmer-Flowchart nach Consort - Deklaration möglicher Interessenskonflikte 	
schwer eingeschränkte Sprach- oder Stimmqualität																										
Studienjahr 2-5																										
Schluckfunktion: „kann nur weiche Kost schlucken“	10-17%	13-14%	17-24%																							
Schluckfunktion: „kann nur flüssige Kost schlucken“	<4%	<4%	<4%																							
Keine Schluckfunktion	<3%	<3%	<3%																							

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence													
Haddad, R., et al. (2013). Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent	Region / Setting: USA und Europa / multizentrisch (16 Studienzentren) Rekrutierungszeitraum: 08/2004 - 12/2008 Follow-up: Median 49 Monate Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Bisher unbehandelte, nicht metastatisierte, histologisch gesicherte Plattenzellkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx Stadium III-IV (AJCC) - Falls Einschätzung als nicht operabel oder mit geringer Heilungschance durch Chirurgie auf Basis von Tumorstadium (T3-4) oder LK-Stadium (N2-3, ohne T1N2) - Teilnehmer ist Kandidat für Larynxorganerhalt - Alter ≥ 18 Jahre - WHO Performance Status 0 oder 1 - adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Niere 	Kontrolle: simultane Radiochemotherapie: Cisplatin 100mg/m ² : Tag1, Tag 22 + RT: Accelerated boost (Gesamtdosis 72Gy in 1,8/1,5Gy Fraktionen) über 6 Wochen Intervention: Induktionschemotherapie TPF → simultaner Radiochemotherapie: Docetaxel 75mg/m ² Tag 1, Cisplatin 100mg/m ² Tag1, 5-FU 1000mg/m ² Tag 1-4, alle 3 Wochen, 3 Zyklen <u>Non-responder (A1):</u> Docetaxel wöchentlich 20mg/m ² , 4 Wochen → RT: Accelerated boost (Gesamtdosis 72Gy in 1,8/1,5Gy Fraktionen) über 6 Wochen <u>Responder (A2):</u> Carboplatin wöchentlich AUC 1,5 über 7 Wochen → RT: Gesamtdosis 70 Gy in 2Gy Fraktionen über 7 Wochen Teilnehmerfluß:	Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Toxizität	Schlussfolgerung der Autoren: "These 10-year results show that induction PF followed by RT and concomitant cisplatin/RT show similar efficacy for the composite end point of LFS. Locoregional control and larynx preservation were significantly improved with concomitant cisplatin/RT compared with the induction arm or RT alone"	- Studienprotokoll publiziert Funding: National Cancer Institute	Studientyp: RCT Level of Evidence: 1b													
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>InduktionsChemo</th> <th>Simultane RadioChemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, % [KI95%]</td> <td>73%[60-82]</td> <td>78%[66-86]</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, % [KI95%]</td> <td>73%[52-85]</td> <td>72%[52-84]</td> </tr> <tr> <td>nicht-Oropharynx</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR= 1,09 [0,59-2,03], p=0,77 (log-rank Test) (InduktionsChemo vs. Radiochemo)</td> </tr> </tbody> </table>				InduktionsChemo	Simultane RadioChemo	Gesamtüberleben (OS)			3-Jahre, % [KI95%]	73%[60-82]	78%[66-86]	3-Jahre, % [KI95%]	73%[52-85]	72%[52-84]	nicht-Oropharynx
	InduktionsChemo	Simultane RadioChemo																	
Gesamtüberleben (OS)																			
3-Jahre, % [KI95%]	73%[60-82]	78%[66-86]																	
3-Jahre, % [KI95%]	73%[52-85]	72%[52-84]																	
nicht-Oropharynx																			
Gesamt, [KI95%]	HR= 1,09 [0,59-2,03], p=0,77 (log-rank Test) (InduktionsChemo vs. Radiochemo)																		

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																		
chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. <u>Lancet Oncol</u> 14(3): 257-264. PARADIGM (Haddad et al., 2013) ID: NCT00095875	<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorherige Chemo- oder Radiotherapie - Krebsdiagnose innerhalb der letzten 5 Jahre - starke Gewichtsabnahme (>25% Körpergewicht) ≤2 Monate - symptomatische Hörstörungen oder periphere Neuropathie > Grad 1 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) - Chronische obstruktive Lungenerkrankung mit Krankenhausaufenthalt < 12 Monate - instabile Herzerkrankung <p>Teilnehmercharakteristika: N=145</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (n=70)</td> <td>Concurrent chemoradiotherapy only (n=75)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td>Minimum-Maximum</td> <td>35-72</td> <td>36-74</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>55 (50-61)</td> <td>54 (48-60)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>6 (9%)</td> <td>12 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>64 (91%)</td> <td>63 (84%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>8 (11%)</td> <td>7 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>10 (14%)</td> <td>14 (19%)</td> </tr> </table>		Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (n=70)	Concurrent chemoradiotherapy only (n=75)	Alter (Jahre)			Minimum-Maximum	35-72	36-74	Median (IQR)	55 (50-61)	54 (48-60)	Geschlecht			Frauen	6 (9%)	12 (16%)	Männer	64 (91%)	63 (84%)	Primärtumorlokalisation			Hypopharynx	8 (11%)	7 (9%)	Larynx	10 (14%)	14 (19%)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>In- duktionsC hemo</td> <td>Simul- tane Radi- oChemo</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert, n</td> <td>Gesamt: n=70 da- von <u>Gruppe A1</u> (Docetaxel): n=27 <u>Gruppe A2</u> (Carboplatin): n=37 Weder Gruppe A1 noch A2: n=6</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Behandlung nicht begonnen, n</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Therapie nicht abgeschlossen, n</td> <td>13</td> <td>6</td> </tr> </table>		In- duktionsC hemo	Simul- tane Radi- oChemo	Randomisiert, n	Gesamt: n=70 da- von <u>Gruppe A1</u> (Docetaxel): n=27 <u>Gruppe A2</u> (Carboplatin): n=37 Weder Gruppe A1 noch A2: n=6	75	Behandlung nicht begonnen, n	1	1	Therapie nicht abgeschlossen, n	13	6		<table border="1"> <tr> <td>Gesamt, nicht-Oropharynx-tumore, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,86 [0,36-1,99], p=0,72 (log rank Test)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, % [KI95%]</td> <td>73%[60-82]</td> <td>78%[66-86]</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, % [KI95%] nicht-Oropharynx</td> <td>73%[52-85]</td> <td>72%[52-84]</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,07 [0,59-1,92], p=0,82 (InduktionsChemo vs. Radiochemo)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, nicht-Oropharynx-tumore, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,72 [0,33-1,58], p=0,42</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen</td> </tr> <tr> <td>jegliches Therapieversagen, %</td> <td>24%</td> <td>25%</td> </tr> </table>	Gesamt, nicht-Oropharynx-tumore, [KI95%]	HR=0,86 [0,36-1,99], p=0,72 (log rank Test)		Progressionsfreies Überleben			3-Jahre, % [KI95%]	73%[60-82]	78%[66-86]	3-Jahre, % [KI95%] nicht-Oropharynx	73%[52-85]	72%[52-84]	Gesamt, [KI95%]	HR=1,07 [0,59-1,92], p=0,82 (InduktionsChemo vs. Radiochemo)		Gesamt, nicht-Oropharynx-tumore, [KI95%]	HR=0,72 [0,33-1,58], p=0,42		Therapieversagen			jegliches Therapieversagen, %	24%	25%	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (+) geringes Risiko</p> <p>Progressionsfreies Überleben, Therapieversagen, Toxizität: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (-) hohes Risiko</p> <p>Selektives Reporting:</p>	
		Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (n=70)	Concurrent chemoradiotherapy only (n=75)																																																																					
Alter (Jahre)																																																																								
Minimum-Maximum	35-72	36-74																																																																						
Median (IQR)	55 (50-61)	54 (48-60)																																																																						
Geschlecht																																																																								
Frauen	6 (9%)	12 (16%)																																																																						
Männer	64 (91%)	63 (84%)																																																																						
Primärtumorlokalisation																																																																								
Hypopharynx	8 (11%)	7 (9%)																																																																						
Larynx	10 (14%)	14 (19%)																																																																						
	In- duktionsC hemo	Simul- tane Radi- oChemo																																																																						
Randomisiert, n	Gesamt: n=70 da- von <u>Gruppe A1</u> (Docetaxel): n=27 <u>Gruppe A2</u> (Carboplatin): n=37 Weder Gruppe A1 noch A2: n=6	75																																																																						
Behandlung nicht begonnen, n	1	1																																																																						
Therapie nicht abgeschlossen, n	13	6																																																																						
Gesamt, nicht-Oropharynx-tumore, [KI95%]	HR=0,86 [0,36-1,99], p=0,72 (log rank Test)																																																																							
Progressionsfreies Überleben																																																																								
3-Jahre, % [KI95%]	73%[60-82]	78%[66-86]																																																																						
3-Jahre, % [KI95%] nicht-Oropharynx	73%[52-85]	72%[52-84]																																																																						
Gesamt, [KI95%]	HR=1,07 [0,59-1,92], p=0,82 (InduktionsChemo vs. Radiochemo)																																																																							
Gesamt, nicht-Oropharynx-tumore, [KI95%]	HR=0,72 [0,33-1,58], p=0,42																																																																							
Therapieversagen																																																																								
jegliches Therapieversagen, %	24%	25%																																																																						

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studien- typ/ Level of Evi- dence																																																																																							
	<table border="1"> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>13 (19%)</td> <td>13 (17%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>39 (56%)</td> <td>41 (55%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>4 (6%)</td> <td>6 (8%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>28 (40%)</td> <td>21 (28%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>22 (31%)</td> <td>29 (39%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>16 (23%)</td> <td>19 (25%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenstadium</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>7 (10%)</td> <td>10 (13%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>6 (9%)</td> <td>4 (5%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>50 (71%)</td> <td>55 (73%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>7 (10%)</td> <td>6 (8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsstadium AJCC</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>10 (14%)</td> <td>11 (15%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>60 (86%)</td> <td>64 (85%)</td> </tr> </table>	Mundhöhle	13 (19%)	13 (17%)	Oropharynx	39 (56%)	41 (55%)	Tumorstadium			T1	4 (6%)	6 (8%)	T2	28 (40%)	21 (28%)	T3	22 (31%)	29 (39%)	T4	16 (23%)	19 (25%)	Lymphknotenstadium			N0	7 (10%)	10 (13%)	N1	6 (9%)	4 (5%)	N2	50 (71%)	55 (73%)	N3	7 (10%)	6 (8%)	Krankheitsstadium AJCC			III	10 (14%)	11 (15%)	IV	60 (86%)	64 (85%)	<table border="1"> <tr> <td>Therapie abgeschlossen</td> <td>56</td> <td>66</td> </tr> </table>	Therapie abgeschlossen	56	66		<table border="1"> <tr> <td>Gesamt, lokal oder regional, %</td> <td>16%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, Fern %</td> <td>7%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-4, n(%)</td> <td>33 (47%)</td> <td>12 (16%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fieberhafte Neutropenie</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-4, n(%)</td> <td>16 (23%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schmerz</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-4, n(%)</td> <td>2 (3%)</td> <td>9 (12%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Xerostomie</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-4, n(%)</td> <td>5 (7%)</td> <td>5 (7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Neuropathie</td> </tr> <tr> <td>Grad 3-4, n(%)</td> <td>0</td> <td>2 (3%)</td> </tr> <tr> <td>PEG-Sonde, n(%)</td> <td>55 (79%)</td> <td>64 (85%)</td> </tr> </table>	Gesamt, lokal oder regional, %	16%	15%	Gesamt, Fern %	7%	8%	Toxizität			Grad 3-4, n(%)	33 (47%)	12 (16%)	Fieberhafte Neutropenie			Grad 3-4, n(%)	16 (23%)	1 (1%)	Schmerz			Grad 3-4, n(%)	2 (3%)	9 (12%)	Xerostomie			Grad 3-4, n(%)	5 (7%)	5 (7%)	Neuropathie			Grad 3-4, n(%)	0	2 (3%)	PEG-Sonde, n(%)	55 (79%)	64 (85%)	<p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - detailliertes Teilnehmer Flow-Chart - Geplante Fallzahl nicht erreicht (initial geplant n=300) → geringe stat. Power - HPV Status der Teilnehmer nicht erfasst - Kurzes Follow Up <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll veröffentlicht - Intention-to-treat Analyse - Fallzahlplanung - Angaben zur Rolle d. Sponsors deklariert - Deklaration potentieller Interessenskonflikte <p>Funding: Sanofi -Aventis</p>	
Mundhöhle	13 (19%)	13 (17%)																																																																																											
Oropharynx	39 (56%)	41 (55%)																																																																																											
Tumorstadium																																																																																													
T1	4 (6%)	6 (8%)																																																																																											
T2	28 (40%)	21 (28%)																																																																																											
T3	22 (31%)	29 (39%)																																																																																											
T4	16 (23%)	19 (25%)																																																																																											
Lymphknotenstadium																																																																																													
N0	7 (10%)	10 (13%)																																																																																											
N1	6 (9%)	4 (5%)																																																																																											
N2	50 (71%)	55 (73%)																																																																																											
N3	7 (10%)	6 (8%)																																																																																											
Krankheitsstadium AJCC																																																																																													
III	10 (14%)	11 (15%)																																																																																											
IV	60 (86%)	64 (85%)																																																																																											
Therapie abgeschlossen	56	66																																																																																											
Gesamt, lokal oder regional, %	16%	15%																																																																																											
Gesamt, Fern %	7%	8%																																																																																											
Toxizität																																																																																													
Grad 3-4, n(%)	33 (47%)	12 (16%)																																																																																											
Fieberhafte Neutropenie																																																																																													
Grad 3-4, n(%)	16 (23%)	1 (1%)																																																																																											
Schmerz																																																																																													
Grad 3-4, n(%)	2 (3%)	9 (12%)																																																																																											
Xerostomie																																																																																													
Grad 3-4, n(%)	5 (7%)	5 (7%)																																																																																											
Neuropathie																																																																																													
Grad 3-4, n(%)	0	2 (3%)																																																																																											
PEG-Sonde, n(%)	55 (79%)	64 (85%)																																																																																											
				<p>Schlussfolgerungen d. Autoren: <i>"Although survival results were good in both groups there was no difference noted between those patients treated with induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy and those who received chemoradiotherapy alone. We cannot rule out the</i></p>																																																																																									

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																
				<p><i>possibility of a difference in survival going undetected due to early termination of the trial. Clinicians should still use their best judgment, based on the available data, in the decision of how to best treat patients. The addition of induction chemotherapy remains an appropriate approach for advanced disease with high risk for local or distant failure. HPV should be addressed as significant prognostic factor and therapy adjusted on this risk assessment."</i></p>																																																																																		
<p>Hitt, R., et al. (2014). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment</p>	<p>Region / Setting: Spanien, multizentrisch (19 Studienzentren), 3 armige Studie</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 12/2002 – 05/2007</p> <p>Follow-Up, Median : 22,1 Monate (PF-Schema), 23,8 Monate (TPF-Schema), 23,7 Monate (Chemoradiotherapie)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Histologisch gesicherte, fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oro- Hypopharynx, Larynx (Primärtumor) – Stadium III oder IV (AJCC) – Ohne Fernmetastasen – Nicht operabel/resezierbar – ≥1 messbare Läsion nach RECIST Kriterien 	<p>Kontrolle: konkurrenente Chemoradiotherapie (CCRT): Cisplatin 100mg/m² (T1,22,43) + Radiotherapie: konventionelle Fraktionierung 70Gy (1,8–2Gy/Tag/ 5Tage pro Woche) und 50Gy in LK-Bereich in Falle von mikroskopischer Erkrankung</p> <p>Intervention 1: PF- Induktionschemotherapie Cisplatin 100mg/m² Tag1 , 5-FU 1000mg/m² kontinuierlich Tag1–5/jede 3 Wochen, 3 Zyklen ➔ Radiochemotherapie 7 Wochen (3–8 Wochen)</p>	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) – Primäre Endpunkt</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> <th>ChemoRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Intention-to-Treat Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>14,3</td> <td>14,6</td> <td>13,8</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,56 log-rank</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit: Vergleich Studienarme</td> <td colspan="3">PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">TPF vs. ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Per-Protocol Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>18,1</td> <td>20,4</td> <td>13,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,08 log-rank</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit: Vergleich Studienarme</td> <td colspan="3">PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,71 [0,58;1,05]; p=0,10</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,53;0,98]; p=0,04</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Intention-to-Treat Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>7,9</td> <td>7,9</td> <td>8,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,90 log-rank</td> </tr> <tr> <td>Wirksamkeit: Vergleich Studienarme</td> <td colspan="3">PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,70</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">TPF vs. simultane ChemoRT: HR=0,99 [0,77;1,30]; p=0,99</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Per-Protocol Population</td> </tr> <tr> <td>Monate, median [KI95%]</td> <td>12,4</td> <td>14,0</td> <td>8,6</td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	ChemoRT	Progressionsfreies Überleben (PFS)				Intention-to-Treat Population				Monate, median [KI95%]	14,3	14,6	13,8		p=0,56 log-rank			Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51				TPF vs. ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51			Per-Protocol Population				Monate, median [KI95%]	18,1	20,4	13,3		p=0,08 log-rank			Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,71 [0,58;1,05]; p=0,10				TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,53;0,98]; p=0,04			Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)				Intention-to-Treat Population				Monate, median [KI95%]	7,9	7,9	8,2		p=0,90 log-rank			Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,70				TPF vs. simultane ChemoRT: HR=0,99 [0,77;1,30]; p=0,99			Per-Protocol Population				Monate, median [KI95%]	12,4	14,0	8,6	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko, zentralisiert</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko, zentralisiert</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte (?) unklares Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	PF	TPF	ChemoRT																																																																																			
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																																																						
Intention-to-Treat Population																																																																																						
Monate, median [KI95%]	14,3	14,6	13,8																																																																																			
	p=0,56 log-rank																																																																																					
Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51																																																																																					
	TPF vs. ChemoRT: HR=0,91 [0,69;1,20]; p=0,51																																																																																					
Per-Protocol Population																																																																																						
Monate, median [KI95%]	18,1	20,4	13,3																																																																																			
	p=0,08 log-rank																																																																																					
Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,71 [0,58;1,05]; p=0,10																																																																																					
	TPF vs. konk.ChemoRT: HR=0,71 [0,53;0,98]; p=0,04																																																																																					
Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)																																																																																						
Intention-to-Treat Population																																																																																						
Monate, median [KI95%]	7,9	7,9	8,2																																																																																			
	p=0,90 log-rank																																																																																					
Wirksamkeit: Vergleich Studienarme	PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,70																																																																																					
	TPF vs. simultane ChemoRT: HR=0,99 [0,77;1,30]; p=0,99																																																																																					
Per-Protocol Population																																																																																						
Monate, median [KI95%]	12,4	14,0	8,6																																																																																			

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studien- typ/ Level of Evi- dence																																																																																																																																																																																																								
<p>of unresectable head and neck cancer. Ann Oncol 25(1): 216–225. TTCC2002 (Hitt et al., 2014)</p> <p>ID: NCT00261703</p>	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre ECOG Performance Status ≤ 1 Adäquate Laborparameter und Organfunktion (renal, hepatisch) Schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 Grad periphere Neuropathien <p>Teilnehmercharakteristika: N=439</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n = 156)</th> <th>TPF (n=155)</th> <th>ChemoRT (n=128)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Jahre</td> <td>57,5</td> <td>58,1</td> <td>56,5</td> </tr> <tr> <td>Min–Max</td> <td>35,1–85,3</td> <td>35,7–78,8</td> <td>25,1–80,0</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>93,0%</td> <td>93,6%</td> <td>89,8%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>7,1%</td> <td>6,5%</td> <td>10,2%</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisierung, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>21,8%</td> <td>21,3%</td> <td>20,3%</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>43,0%</td> <td>42,6%</td> <td>42,2%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>17,3%</td> <td>18,7%</td> <td>19,5%</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>18,0%</td> <td>17,4%</td> <td>18,0%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>2,6%</td> <td>1,9%</td> <td>2,3%</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>97,4%</td> <td>98,1%</td> <td>97,7%</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium, %</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,8%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>1,3%</td> <td>0,7%</td> <td>0,8%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>9,0%</td> <td>11,0%</td> <td>9,4%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>10,3%</td> <td>11,6%</td> <td>14,1%</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>79,5%</td> <td>76,8%</td> <td>75,0%</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n = 156)	TPF (n=155)	ChemoRT (n=128)	Alter				Median, Jahre	57,5	58,1	56,5	Min–Max	35,1–85,3	35,7–78,8	25,1–80,0	Geschlecht, %				Männer	93,0%	93,6%	89,8%	Frauen	7,1%	6,5%	10,2%	Primärtumorlokalisierung, %				Mundhöhle	21,8%	21,3%	20,3%	Oropharynx	43,0%	42,6%	42,2%	Larynx	17,3%	18,7%	19,5%	Hypopharynx	18,0%	17,4%	18,0%	Krankheitsstadium, %				III	2,6%	1,9%	2,3%	IV	97,4%	98,1%	97,7%	Tumorstadium, %				T0	0	0	0,8%	T1	1,3%	0,7%	0,8%	T2	9,0%	11,0%	9,4%	T3	10,3%	11,6%	14,1%	T4	79,5%	76,8%	75,0%	<p>nach Induktionstherapie)</p> <p>Intervention 2: TPF Induktionstherapie: Docetaxel 75mg/m2 Tag1,Cisplatin 75mg/m2 Tag1, 5-FU kontinuierlich 750mg/m2 Tag1–5/jede 3 Wochen, 3 Zyklen</p> <p>➔ Radiochemotherapie 7 Wochen (3–8 Wochen nach Induktionstherapie)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n)</th> <th>TPF (n)</th> <th>ChemoRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>156</td> <td>155</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Therapie erhalten</td> <td>153</td> <td>156</td> <td>118</td> </tr> <tr> <td>Nach Induktionstherapie: anschl. Konventionelle ChemoRT erhalten</td> <td>114</td> <td>106</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>ITT-Analyse</td> <td>156</td> <td>155</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Per-protocol Analyse</td> <td>118</td> <td>113</td> <td>118</td> </tr> <tr> <td>Safety Analyse</td> <td>156</td> <td>153</td> <td>118</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n)	TPF (n)	ChemoRT	randomisierte Pat.	156	155	128	Therapie erhalten	153	156	118	Nach Induktionstherapie: anschl. Konventionelle ChemoRT erhalten	114	106	--	ITT-Analyse	156	155	128	Per-protocol Analyse	118	113	118	Safety Analyse	156	153	118		<p>p=0,08 log-rank</p> <p>Wirksamkeit: Vergleich Studien- arme PF vs. simultane ChemoRT: HR=0,74 [0,55;0,995]; p=0,046 TPF vs. simultane ChemoRT: HR=0,70 [0,52;1,95]; p=0,02</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Gesamtüberleben (OS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Monate</td> <td>37,1</td> <td>35,6</td> <td>29,4</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">Nicht signifikant</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lokoregionale Kontrolle</p> <p>Intention-to-Treat Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=156)</th> <th>TPF (n=153)</th> <th>ChemoRT (n=0)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt, %</td> <td>51,3</td> <td>52,9</td> <td>49,2</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,83</td> </tr> </tbody> </table> <p>Per Protokoll Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=156)</th> <th>TPF (n=153)</th> <th>ChemoRT (n=0)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt, %</td> <td>62,1%</td> <td>68,1%</td> <td>51,7%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">p=0,03</td> </tr> </tbody> </table> <p>Toxizität, Grad 3–4 (während Induktionsschema)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=156)</th> <th>TPF (n=153)</th> <th>ChemoRT (n=0)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenie, %</td> <td>34,6%</td> <td>19,0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>fieberhafte Neutropenie, %</td> <td>1,9%</td> <td>17,0%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stomatitis, %</td> <td>14,7%</td> <td>9,1%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/ Erbrechen, %</td> <td>3,2%</td> <td>9,9%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neurotoxizität, %</td> <td>0,6%</td> <td>0%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Toxizität, Grad 3–4 (während Chemoradiotherapie)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n=114)</th> <th>TPF (n=106)</th> <th>ChemoRT (n=118)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todesfälle Toxizität, n(%)</td> <td>4 (4,3)</td> <td>7 (6,9%)</td> <td>2 (2,6%)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie, %</td> <td>20,2%</td> <td>30,2%</td> <td>0,9%</td> </tr> <tr> <td>fieberhafte Neutropenie</td> <td>0,9%</td> <td>4,7%</td> <td>0,9%</td> </tr> <tr> <td>Stomatitis, %</td> <td>50,0%</td> <td>49,0%</td> <td>33,0%</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/ Erbrechen, %</td> <td>7,0%</td> <td>7,5%</td> <td>13,6%</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie, %</td> <td>2,6%</td> <td>0,9%</td> <td>1,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren:</p>	Gesamtüberleben (OS)				Monate	37,1	35,6	29,4		Nicht signifikant				PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)	Gesamt, %	51,3	52,9	49,2		p=0,83				PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)	Gesamt, %	62,1%	68,1%	51,7%		p=0,03				PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)	Neutropenie, %	34,6%	19,0%		fieberhafte Neutropenie, %	1,9%	17,0%		Stomatitis, %	14,7%	9,1%		Übelkeit/ Erbrechen, %	3,2%	9,9%		Neurotoxizität, %	0,6%	0%			PF (n=114)	TPF (n=106)	ChemoRT (n=118)	Todesfälle Toxizität, n(%)	4 (4,3)	7 (6,9%)	2 (2,6%)	Neutropenie, %	20,2%	30,2%	0,9%	fieberhafte Neutropenie	0,9%	4,7%	0,9%	Stomatitis, %	50,0%	49,0%	33,0%	Übelkeit/ Erbrechen, %	7,0%	7,5%	13,6%	Neuropathie, %	2,6%	0,9%	1,7%	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting + (geringes Risiko)</p> <p>Funding: Sanofi–Aventis</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmer Flussdiagramm - Fallzahlplanung - Veröffentlichung der Interessenskonflikte - Auswertung: ‚Intention-to-treat‘ und ‚per protocol‘ <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kurzes Follow-Up 	
	PF (n = 156)	TPF (n=155)	ChemoRT (n=128)																																																																																																																																																																																																											
Alter																																																																																																																																																																																																														
Median, Jahre	57,5	58,1	56,5																																																																																																																																																																																																											
Min–Max	35,1–85,3	35,7–78,8	25,1–80,0																																																																																																																																																																																																											
Geschlecht, %																																																																																																																																																																																																														
Männer	93,0%	93,6%	89,8%																																																																																																																																																																																																											
Frauen	7,1%	6,5%	10,2%																																																																																																																																																																																																											
Primärtumorlokalisierung, %																																																																																																																																																																																																														
Mundhöhle	21,8%	21,3%	20,3%																																																																																																																																																																																																											
Oropharynx	43,0%	42,6%	42,2%																																																																																																																																																																																																											
Larynx	17,3%	18,7%	19,5%																																																																																																																																																																																																											
Hypopharynx	18,0%	17,4%	18,0%																																																																																																																																																																																																											
Krankheitsstadium, %																																																																																																																																																																																																														
III	2,6%	1,9%	2,3%																																																																																																																																																																																																											
IV	97,4%	98,1%	97,7%																																																																																																																																																																																																											
Tumorstadium, %																																																																																																																																																																																																														
T0	0	0	0,8%																																																																																																																																																																																																											
T1	1,3%	0,7%	0,8%																																																																																																																																																																																																											
T2	9,0%	11,0%	9,4%																																																																																																																																																																																																											
T3	10,3%	11,6%	14,1%																																																																																																																																																																																																											
T4	79,5%	76,8%	75,0%																																																																																																																																																																																																											
	PF (n)	TPF (n)	ChemoRT																																																																																																																																																																																																											
randomisierte Pat.	156	155	128																																																																																																																																																																																																											
Therapie erhalten	153	156	118																																																																																																																																																																																																											
Nach Induktionstherapie: anschl. Konventionelle ChemoRT erhalten	114	106	--																																																																																																																																																																																																											
ITT-Analyse	156	155	128																																																																																																																																																																																																											
Per-protocol Analyse	118	113	118																																																																																																																																																																																																											
Safety Analyse	156	153	118																																																																																																																																																																																																											
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																																																																																																																														
Monate	37,1	35,6	29,4																																																																																																																																																																																																											
	Nicht signifikant																																																																																																																																																																																																													
	PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)																																																																																																																																																																																																											
Gesamt, %	51,3	52,9	49,2																																																																																																																																																																																																											
	p=0,83																																																																																																																																																																																																													
	PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)																																																																																																																																																																																																											
Gesamt, %	62,1%	68,1%	51,7%																																																																																																																																																																																																											
	p=0,03																																																																																																																																																																																																													
	PF (n=156)	TPF (n=153)	ChemoRT (n=0)																																																																																																																																																																																																											
Neutropenie, %	34,6%	19,0%																																																																																																																																																																																																												
fieberhafte Neutropenie, %	1,9%	17,0%																																																																																																																																																																																																												
Stomatitis, %	14,7%	9,1%																																																																																																																																																																																																												
Übelkeit/ Erbrechen, %	3,2%	9,9%																																																																																																																																																																																																												
Neurotoxizität, %	0,6%	0%																																																																																																																																																																																																												
	PF (n=114)	TPF (n=106)	ChemoRT (n=118)																																																																																																																																																																																																											
Todesfälle Toxizität, n(%)	4 (4,3)	7 (6,9%)	2 (2,6%)																																																																																																																																																																																																											
Neutropenie, %	20,2%	30,2%	0,9%																																																																																																																																																																																																											
fieberhafte Neutropenie	0,9%	4,7%	0,9%																																																																																																																																																																																																											
Stomatitis, %	50,0%	49,0%	33,0%																																																																																																																																																																																																											
Übelkeit/ Erbrechen, %	7,0%	7,5%	13,6%																																																																																																																																																																																																											
Neuropathie, %	2,6%	0,9%	1,7%																																																																																																																																																																																																											

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionstherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Lymphknotenstatus, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>17,3</td> <td>17,4%</td> <td>14,8%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>15,4</td> <td>16,1%</td> <td>22,7%</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>54,5</td> <td>58,1%</td> <td>50,0%</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>12,8</td> <td>8,4%</td> <td>12,5%</td> </tr> </tbody> </table>	Lymphknotenstatus, %				N0	17,3	17,4%	14,8%	N1	15,4	16,1%	22,7%	N2	54,5	58,1%	50,0%	N3	12,8	8,4%	12,5%			„This trial failed to show any advantage of induction chemotherapy regimens followed by concurrent chemoradiotherapy (ICT-CCRT) over chemoradiotherapy alone in patients with unresectable locoregionally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck.“																					
Lymphknotenstatus, %																																													
N0	17,3	17,4%	14,8%																																										
N1	15,4	16,1%	22,7%																																										
N2	54,5	58,1%	50,0%																																										
N3	12,8	8,4%	12,5%																																										
<p>Lefebvre, J. L., et al. (2009). Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. <u>J Natl Cancer Inst</u> 101(3): 142-152.</p>	<p>Region / Setting: international/ multizentrisch (19 Zentren) Rekrutierungszeitraum: 07/1996-04/2004</p> <p>Follow-up: Median 6,5 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: Bisher unbehandelte, operable, fortgeschrittene und histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome d. Larynx/Hypopharynx Krankheitsstadium T2-T4 (AJCC) Geeignet für konventionelle totale Laryngektomie mit partieller Pharyngotomie regionale Befall der Halslymphknoten N0-N2 ohne Fernmetastasen Alter: 18-75 Jahre Bisher keine bösartigen Tumore oder Zweittumore (Ausnahme in situ-Zervixkarzinome oder adäquate behandelte Basaliome oder Plattenepithelkarzinome der Haut) Ausreichender Gesundheitszustand, der Chirurgie unter Vollnarkose erlaubt (WHO Performance Status 0-2, ausreichender Ernährungszustand, Abwesenheit von nicht-bösartigen systemischen Erkrankungen) Adäquate Organfunktion Schriftliche Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: sequentieller Behandlungsarm Induktionsschema: Cisplatin 100mg/m² + 5-FU 1000mg/m² über 5 Tage RT 4-6 Wochen nach Resektion oder nach Induktionsschema (Tag 80)</p> <p>Gesamtdosis 70Gy für definitive RT bzw. 50-64 Gy für post-OP RT.</p> <p>Intervention: alternierender Behandlungsarm Cisplatin intravenös 20mg/m²/Tag, Tag 1-5 (gesamt: 100mg/m²) + 5-FU Bolus 200mg/m²/Tag, Tag 1-5 (gesamt 1000mg/m²) Chemotherapie abwechselnd mit 3x 2-Wochen Zyklen RT (20Gy/Zyklus)</p> <p>Die Patienten die kein partielles oder komplettes Ansprechen nach dem 2. Zyklus d. Induktionstherapie hatten, wurden operiert (wie initial geplant)</p>	<p>Überleben mit funktionalem Larynx</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sequentieller Arm</th> <th>alternierender Arm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Überleben mit funktionalem Larynx</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [95%KI]</td> <td>HR=0,85 [0,68-1,06]</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Sequentieller vs. alternierender Arm</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>30,5% [24,5;36,8]</td> <td>36,2% [29,7;42,7]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>OS Median, Jahre</td> <td>4,4</td> <td>5,1</td> </tr> <tr> <td>OS 5-Jahre, % [KI95%]</td> <td>48,5% [41,6;55,1]</td> <td>51,9% [44,8;58,4]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>PFS: Median, Jahre [KI95%]</td> <td>3,0 [2,1-4,2]</td> <td>3,1 [2,3-4,8]</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, % [KI95%]</td> <td>41,0% [34,4;47,6]</td> <td>41,8% [35,1-48,4]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td>Mukositis (Grad 3 oder 4), %</td> <td>32%</td> <td>21%</td> </tr> </tbody> </table>		Sequentieller Arm	alternierender Arm	Überleben mit funktionalem Larynx			Gesamt, [95%KI]	HR=0,85 [0,68-1,06]			Sequentieller vs. alternierender Arm		5-Jahre	30,5% [24,5;36,8]	36,2% [29,7;42,7]	Gesamtüberleben			OS Median, Jahre	4,4	5,1	OS 5-Jahre, % [KI95%]	48,5% [41,6;55,1]	51,9% [44,8;58,4]	Progressionsfreies Überleben (PFS)			PFS: Median, Jahre [KI95%]	3,0 [2,1-4,2]	3,1 [2,3-4,8]	5-Jahre, % [KI95%]	41,0% [34,4;47,6]	41,8% [35,1-48,4]	Toxizität			Mukositis (Grad 3 oder 4), %	32%	21%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Überleben mit funktionellem Larynx, Gesamtüberleben: (-) geringes Risiko übrige Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	Sequentieller Arm	alternierender Arm																																											
Überleben mit funktionalem Larynx																																													
Gesamt, [95%KI]	HR=0,85 [0,68-1,06]																																												
	Sequentieller vs. alternierender Arm																																												
5-Jahre	30,5% [24,5;36,8]	36,2% [29,7;42,7]																																											
Gesamtüberleben																																													
OS Median, Jahre	4,4	5,1																																											
OS 5-Jahre, % [KI95%]	48,5% [41,6;55,1]	51,9% [44,8;58,4]																																											
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																													
PFS: Median, Jahre [KI95%]	3,0 [2,1-4,2]	3,1 [2,3-4,8]																																											
5-Jahre, % [KI95%]	41,0% [34,4;47,6]	41,8% [35,1-48,4]																																											
Toxizität																																													
Mukositis (Grad 3 oder 4), %	32%	21%																																											

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																				
(Lefebvre et al., 2009) ID: NCT00002839 EORTC 24954	<p>Falls Teilnehmer geeignet sind für: partielle Laryngektomie oder eine zirkumferentielle Pharyngektomie und/oder bilaterale Entfernung der internen Jugularvenen und/oder Tracheotomie. Teilnehmer deren Behandlungscompliance oder während des Follow-Ups beeinträchtigt durch medizinische oder psychologische Faktoren beeinträchtigt sein könnten oder auch durch die geographische Lage</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>sequentiell n=224</th> <th>alternierend n=226</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>201</td> <td>201</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>23</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>116</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Supraglottis</td> <td>77</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Glottis oder Transglottis</td> <td>31</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>fehlend</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">T-Krankheitsstadium</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>29</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>127</td> <td>125</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>68</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknoten-Stadium</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>80</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>56</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>88</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsstadium, AJCC</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>7</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>91</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>126</td> <td>133</td> </tr> </tbody> </table>		sequentiell n=224	alternierend n=226	Geschlecht			Männer	201	201	Frauen	23	25	Primärtumorlokalisation			Hypopharynx	116	115	Supraglottis	77	78	Glottis oder Transglottis	31	32	fehlend	0	1	T-Krankheitsstadium			T2	29	32	T3	127	125	T4	68	69	Lymphknoten-Stadium			N0	80	82	N1	56	60	N2	88	84	Krankheitsstadium, AJCC			II	7	9	III	91	84	IV	126	133	- Teilnehmerfluß: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>sequentieller Arm</th> <th>alternierender Arm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert, n</td> <td>224</td> <td>226</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieprotokoll-Compliance</td> </tr> <tr> <td>Behandlung nie begonnen</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Alle 4 Zyklen Chemo-therapie erhalten</td> <td>144 (64%)</td> <td>156 (69%)</td> </tr> <tr> <td>Radio-therapie erhalten</td> <td>200 (89%)</td> <td>220 (97%)</td> </tr> </tbody> </table>		sequentieller Arm	alternierender Arm	Randomisiert, n	224	226	Therapieprotokoll-Compliance			Behandlung nie begonnen	2	5	Alle 4 Zyklen Chemo-therapie erhalten	144 (64%)	156 (69%)	Radio-therapie erhalten	200 (89%)	220 (97%)		<table border="1"> <tr> <td>Späte Ödeme und/oder Fibrose, %</td> <td>16%</td> <td>11%</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: - „Larynx preservation, progression-free interval, and overall survival were similar in both arms, as were acute and late toxic effects.“</p>	Späte Ödeme und/oder Fibrose, %	16%	11%	<p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flow Chart unübersichtlich (nicht Consort) - Anpassung der Fallzahl im Verlauf der Studie - Keine Deklaration möglicher Interessenkonflikte - Restriktive Definition für Larynxorganerhalt <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll veröffentlicht - Fallzahlplanung - Genaue Beschreibung der Intervention/Kontrollbehandlung <p>Funding: National Cancer Institute (Bethesda, Maryland), Fonds Cancer (Belgien)</p>	
	sequentiell n=224	alternierend n=226																																																																																								
Geschlecht																																																																																										
Männer	201	201																																																																																								
Frauen	23	25																																																																																								
Primärtumorlokalisation																																																																																										
Hypopharynx	116	115																																																																																								
Supraglottis	77	78																																																																																								
Glottis oder Transglottis	31	32																																																																																								
fehlend	0	1																																																																																								
T-Krankheitsstadium																																																																																										
T2	29	32																																																																																								
T3	127	125																																																																																								
T4	68	69																																																																																								
Lymphknoten-Stadium																																																																																										
N0	80	82																																																																																								
N1	56	60																																																																																								
N2	88	84																																																																																								
Krankheitsstadium, AJCC																																																																																										
II	7	9																																																																																								
III	91	84																																																																																								
IV	126	133																																																																																								
	sequentieller Arm	alternierender Arm																																																																																								
Randomisiert, n	224	226																																																																																								
Therapieprotokoll-Compliance																																																																																										
Behandlung nie begonnen	2	5																																																																																								
Alle 4 Zyklen Chemo-therapie erhalten	144 (64%)	156 (69%)																																																																																								
Radio-therapie erhalten	200 (89%)	220 (97%)																																																																																								
Späte Ödeme und/oder Fibrose, %	16%	11%																																																																																								

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																						
		<table border="1"> <tr> <td>RT un- terbro- chen oder verspätet</td> <td>14 (7%)</td> <td>53 (23%)</td> </tr> </table>	RT un- terbro- chen oder verspätet	14 (7%)	53 (23%)																																																																							
RT un- terbro- chen oder verspätet	14 (7%)	53 (23%)																																																																										
<p>Takacs-Nagy, Z., et al. (2015). Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III-IV unresectable</p>	<p>Region / Setting: Ungarn/ monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 01/2007 – 06/2009</p> <p>Follow-up: Median 63 Monate (Min-Max: 53 – 82 Monate)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht operable, nicht metastasierte Plattenepithelkarzinome d. Lokalisationen: Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx, Larynx - WHO Performance Status 0-1 - Krankheitsstadium III-IV (AJCC) - Alter 18-70 Jahre - adäquate Herzfunktion: Ejektionsfraktion ≥50% - adäquate Laborparameter <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige bösartige Tumore (Ausnahme nicht-melanotischer Hauttumore, in situ Zervixkarzinome) - Periphere Neuropathie ≥Grad 2 <p>Teilnehmercharakteristika: n=66</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ICT + CRT (n=33) n (%)</th> <th>CRT (n=33) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (Min.-Max.)</td> <td>57 (47-68)</td> <td>56 (39-69)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		ICT + CRT (n=33) n (%)	CRT (n=33) n (%)	Alter (Jahre)			Mittelwert (Min.-Max.)	57 (47-68)	56 (39-69)	Geschlecht			<p>Kontrolle: simultane Radiochemotherapie: Cisplatin 100mg/m²: Tag1, Tag 22, Tag 43 Gesamtdosis 70Gy (Primärtumor+ beteiligte LK) 5x 2Gy/Woche, 50 Gy für Lymphknoten mit mikroskopischer Erkrankung (conformal Parotis-sparing) .</p> <p>Intervention: Induktionschemotherapie TPF (2 Zyklen mit 3 Wochen Intervall)→ simultaner Radiochemotherapie: Docetaxel 75mg/m², Cisplatin 75mg/m², 5-FU 750mg/m² Radiochemotherapie (Cisplatin 100mg/m²), 4 Wochen nach 2. TPF Induktionschemotherapie RT: identisch mit Kontrollgruppe</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CRT</th> <th>ICT+CR T</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ran- dom- isiert</td> <td>33</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table>		CRT	ICT+CR T	Ran- dom- isiert	33	33	<p>Therapieansprechrates (radiologisch bewertet)</p> <p>Lokale Tumorkontrolle</p> <p>Lokoregionale Tumorkontrolle (LRTC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nur In- duktionsc hemo (n=27)</th> <th>In- duktionsc hemo → Radi- oChemo (n=27)</th> <th>Simul- tane Ra- di- oChemo (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Therapieansprechen</td> </tr> <tr> <td>Kom- plettes An- sprechen, n(%)</td> <td>3 (11%)</td> <td>17 (63%)</td> <td>23 (70%)</td> </tr> <tr> <td>Partielles An- sprechen, n(%)</td> <td>19 (70%)</td> <td>8 (30%)</td> <td>8 (24%)</td> </tr> <tr> <td>Stabile Er- krankung oder Pro- gress, n(%)</td> <td>5 (19%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>2 (6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lokale Tumorkontrolle</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre,%</td> <td></td> <td>56%</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lokoregionale Tumorkontrolle</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, %</td> <td></td> <td>42%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, %</td> <td></td> <td>43%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Progressionsfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre, %</td> <td></td> <td>41%</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>		Nur In- duktionsc hemo (n=27)	In- duktionsc hemo → Radi- oChemo (n=27)	Simul- tane Ra- di- oChemo (n=33)	Therapieansprechen				Kom- plettes An- sprechen, n(%)	3 (11%)	17 (63%)	23 (70%)	Partielles An- sprechen, n(%)	19 (70%)	8 (30%)	8 (24%)	Stabile Er- krankung oder Pro- gress, n(%)	5 (19%)	2 (7%)	2 (6%)	Lokale Tumorkontrolle				3-Jahre,%		56%	57%	Lokoregionale Tumorkontrolle				3-Jahre, %		42%	50%	Gesamtüberleben				3-Jahre, %		43%	55%	Progressionsfreies Überleben				3-Jahre, %		41%	50%	<p>Generierung der Randomisierungsequenz: (?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzu- teilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: II RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	ICT + CRT (n=33) n (%)	CRT (n=33) n (%)																																																																										
Alter (Jahre)																																																																												
Mittelwert (Min.-Max.)	57 (47-68)	56 (39-69)																																																																										
Geschlecht																																																																												
	CRT	ICT+CR T																																																																										
Ran- dom- isiert	33	33																																																																										
	Nur In- duktionsc hemo (n=27)	In- duktionsc hemo → Radi- oChemo (n=27)	Simul- tane Ra- di- oChemo (n=33)																																																																									
Therapieansprechen																																																																												
Kom- plettes An- sprechen, n(%)	3 (11%)	17 (63%)	23 (70%)																																																																									
Partielles An- sprechen, n(%)	19 (70%)	8 (30%)	8 (24%)																																																																									
Stabile Er- krankung oder Pro- gress, n(%)	5 (19%)	2 (7%)	2 (6%)																																																																									
Lokale Tumorkontrolle																																																																												
3-Jahre,%		56%	57%																																																																									
Lokoregionale Tumorkontrolle																																																																												
3-Jahre, %		42%	50%																																																																									
Gesamtüberleben																																																																												
3-Jahre, %		43%	55%																																																																									
Progressionsfreies Überleben																																																																												
3-Jahre, %		41%	50%																																																																									

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																														
head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. <u>Strahlenther Onkol</u> 191(8): 635-641. (Takacs-Nagy et al., 2015) EUDRACT 2005-001623	<table border="1"> <tr> <td>Männer</td> <td>25 (76)</td> <td>26 (79)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>8 (24)</td> <td>7 (21)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärlokalisation, n(%)</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>4 (12)</td> <td>2 (6)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>20 (61)</td> <td>17 (52)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>3 (9)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>6 (18)</td> <td>13 (39)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsstadium, n(%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>4 (12)</td> <td>2 (6)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>29 (88)</td> <td>31 (94)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium, n(%)</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>4 (12)</td> <td>2 (6)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>6 (18)</td> <td>5 (15)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>23 (70)</td> <td>25 (76)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenstatus, n(%)</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>5 (15)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>2 (6)</td> <td>4 (12)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>22 (67)</td> <td>25 (76)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>4 (12)</td> <td>3 (9)</td> </tr> </table>	Männer	25 (76)	26 (79)	Frauen	8 (24)	7 (21)	Primärlokalisation, n(%)			Mundhöhle	4 (12)	2 (6)	Oropharynx	20 (61)	17 (52)	Larynx	3 (9)	1 (3)	Hypopharynx	6 (18)	13 (39)	Krankheitsstadium, n(%)			III	4 (12)	2 (6)	IV	29 (88)	31 (94)	Tumorstadium, n(%)			T1	0 (0)	1 (3)	T2	4 (12)	2 (6)	T3	6 (18)	5 (15)	T4	23 (70)	25 (76)	Lymphknotenstatus, n(%)			N0	5 (15)	1 (3)	N1	2 (6)	4 (12)	N2	22 (67)	25 (76)	N3	4 (12)	3 (9)	<table border="1"> <tr> <td>Keine Therapie erhalten</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>33</td> <td>30</td> </tr> </table>	Keine Therapie erhalten	0	3	Ausgewertet	33	30	Toxizität	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Toxizität (Grad3-4)</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>0 (0%)</td> <td>15 (56%)</td> <td>14 (42)</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>2 (7)</td> <td>4 (15)</td> <td>3 (9)</td> </tr> <tr> <td>Thrombopenie</td> <td>3 (10)</td> <td>2 (7)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>9 (30)</td> <td>10 (37)^b</td> <td>4 (12)^b</td> </tr> <tr> <td>Fieberhafte Neutropenie</td> <td>4 (13)</td> <td>4 (15)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Nephropathie</td> <td>1 (3)</td> <td>5 (19)</td> <td>7 (21)</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: "Die Kombination von Induktionschemotherapie (ICT) und Radiochemotherapie erbrachte in unserer Phase-II-Studie keine Vorteile, wobei die Gesamtinzidenz der unerwünschten Ereignisse stieg. Die 3 Todesfälle infolge der ICT weisen auf die Wichtigkeit der Patientenauswahl im Falle einer ICT-Behandlung hin."</p>	Toxizität (Grad3-4)				Mukositis	0 (0%)	15 (56%)	14 (42)	Anämie	2 (7)	4 (15)	3 (9)	Thrombopenie	3 (10)	2 (7)	1 (3)	Neutropenie	9 (30)	10 (37) ^b	4 (12) ^b	Fieberhafte Neutropenie	4 (13)	4 (15)	1 (3)	Nephropathie	1 (3)	5 (19)	7 (21)	Verblindung der Endpunkterhebung: Therapieansprechen, lokale/lokoregionale Tumorkontrolle, progression-freies Überleben (+) geringes Risiko Unvollständige Daten zu Endpunkten: (-) hohes Risiko Selektives Reporting: (+) geringes Risiko Schwächen: - Frühzeitiger Abbruch der Teilnehmerrekrutierung, wegen Todesfällen bedingt durch fieberhafte Neutropenie → reduzierte Power	
Männer	25 (76)	26 (79)																																																																																																		
Frauen	8 (24)	7 (21)																																																																																																		
Primärlokalisation, n(%)																																																																																																				
Mundhöhle	4 (12)	2 (6)																																																																																																		
Oropharynx	20 (61)	17 (52)																																																																																																		
Larynx	3 (9)	1 (3)																																																																																																		
Hypopharynx	6 (18)	13 (39)																																																																																																		
Krankheitsstadium, n(%)																																																																																																				
III	4 (12)	2 (6)																																																																																																		
IV	29 (88)	31 (94)																																																																																																		
Tumorstadium, n(%)																																																																																																				
T1	0 (0)	1 (3)																																																																																																		
T2	4 (12)	2 (6)																																																																																																		
T3	6 (18)	5 (15)																																																																																																		
T4	23 (70)	25 (76)																																																																																																		
Lymphknotenstatus, n(%)																																																																																																				
N0	5 (15)	1 (3)																																																																																																		
N1	2 (6)	4 (12)																																																																																																		
N2	22 (67)	25 (76)																																																																																																		
N3	4 (12)	3 (9)																																																																																																		
Keine Therapie erhalten	0	3																																																																																																		
Ausgewertet	33	30																																																																																																		
Toxizität (Grad3-4)																																																																																																				
Mukositis	0 (0%)	15 (56%)	14 (42)																																																																																																	
Anämie	2 (7)	4 (15)	3 (9)																																																																																																	
Thrombopenie	3 (10)	2 (7)	1 (3)																																																																																																	
Neutropenie	9 (30)	10 (37) ^b	4 (12) ^b																																																																																																	
Fieberhafte Neutropenie	4 (13)	4 (15)	1 (3)																																																																																																	
Nephropathie	1 (3)	5 (19)	7 (21)																																																																																																	

2.8. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.5: Induktionschemotherapie (TPF/ PF-Schema) mit nachfolgender Radiochemotherapie vs. simultane Radiochemotherapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
					<ul style="list-style-type: none"> - Geplante Fallzahl nicht erreicht (n=66 anstatt geplant n=92) - Intention-to-treat Analyse im Methodenteil beschrieben, Auswertung entspricht aber nicht dem ITT-Prinzip - Ergebnisse teilweise fraglich: Abweichung der Ergebnisse in Text und Tabellen - Kein Teilnehmer Flow-Chart - Geringe Anzahl an Teilnehmern mit Larynx-tumoren <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienprotokoll veröffentlicht - Fallzahlplanung - Deklaration potentieller Interessenkonflikte <p>Funding: k.A.</p>	

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Fragestellung: Ist eine Kombination aus Radio(chemo)therapie (RT) und targeted therapy einer konventionellen Radio(chemo)therapie hinsichtlich des Überlebens (OS, DFS, PFS), der lokoregionalen Kontrolle (LRC), der Funktionalität, der Lebensqualität und Toxizität gleichwertig?

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literatur/ Referenzen
--------	------------------	-----------------	--------------------	-----------------------

2.9.1. Leitlinien

<p>Cancer Care Ontario, Update 2011 (Winqvist et al., 2011)</p> <p>(Evidence Based Series-Version 2)</p>	<p><u>lokal fortgeschritten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (HNSCC)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Platinbasierte Radiochemotherapie (RCX) ist eine anerkannte Standardtherapie für die meisten Patienten mit fortgeschrittenem HNSCC. 5-Fluorouracil (5-FU) zusammen mit Platin oder eine ausschließliche Platintherapie erscheinen am meisten wirkungsvoll. Bei Patienten über 70 Jahren erscheint die zusätzliche Gabe einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie keinen Überlebensvorteil zu bieten (Pignon, 2009 (Pignon et al., 2009b)). 2. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab zu einer intensivierten Radiotherapie (concomitant boost oder hyperfraktioniere Schemata) können eine Alternative zu einer Radiochemotherapie sein. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), zeigte diese Alternative im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie ähnliche Verbesserungen des Gesamtüberlebens, der Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und der Zeit bis zu einem Lokalrezidiv (TTLR). 3. Die Rolle von Anti-EGFR-Therapien bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenem HNSCC wird derzeit in großen randomisierten Studien untersucht. Patienten mit HNSCC sollte eine Teilnahme an klinischen Studien zu neuen Wirkstoffen angeboten werden, die eine Verbesserung der Endpunkte zum Ziel haben. <p><u>Unbehandelte rezidivierende und/ oder metastasierende HNSCC</u></p>	<p>Keine Angabe</p>	<p>Keine Einschätzung durch Cancer Care Ontario</p>	<p><u>Radiotherapie + Cetuximab bei lokal fortgeschrittenen HNSCC</u> (J. A. Bonner et al., 2006) (J. A. Bonner et al., 2010)</p>
---	---	---------------------	---	---

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literatur/ Referenzen
<p>Cancer Care Ontario, Update 2015 (The Head and Neck Cancer Disease Site Group, 2015 March 17 [Endorsed 2015 Mar. 17]) (Evidence Based Series-Version 3)</p>	<p>1. Bei Patienten mit unbehandeltem und/ oder metastasiertem HNSCC ist Cetuximab in Kombination mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie einer alleinigen Chemotherapie überlegen und wird empfohlen zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS), des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Ansprechrate (response rate) bei geeigneten Pat. zu verbessern.</p> <p><u>Zuvor behandelt oder ungeeignet für platinbasierte Chemotherapie</u></p> <p>1. Zalutumumab scheint für Patienten mit rezidiertem und oder metastasierten HNSCC von Nutzen zu sein, die nicht geeignet für eine platinbasierte Chemotherapie sind oder deren Erkrankung trotz platinbasierter Chemotherapie fort-schreitet.</p> <p><u>Änderungen gegenüber EBS Version 2 (2011) (Winquist et al., 2011)</u></p> <p>Keine Änderung der Empfehlungen, jedoch mehr zitierte Literatur/ Studien</p>	<p>k. A.</p>	<p>k. A.</p>	<p><u>Unbehandelte rezidivierende und/ oder metastasierende HNSCC</u> (J. B. Vermorken et al., 2007) (Burtness et al., 2005) (J. B. Vermorken et al., 2010)</p> <p><u>Gefitinib vs. Methotrexate</u> (J. Stewart et al., 2007) (J. Stewart et al., 2009a)</p> <p><u>Nicht operable HNSCC</u> (Babu et al., 2010) (J. H. Machiels et al., 2010) (J. P. Machiels et al., 2011)</p> <p><u>(Adjuvante Chemotherapie +/- EGFR)</u> (Koh et al., 2013)</p> <p><u>Primäre Radiotherapie +/- EGFRi</u> (Al Saleh et al., 2014) (Al Saleh et al., 2012) (Giralt et al., 2012): CONCERT-1 (Giralt et al., 2015): CONCERT-2 (Reddy et al., 2014) (Singh et al., 2013) (Bhatnagar und Singh, 2012) (Mesia et al., 2013)</p> <p><u>Primäre Radiochemotherapie +/- EGFRi</u> (Ang et al., 2014) (Bhattacharya et al., 2014) (Merlano et al., 2013) (Martins et al., 2013) (Martins et al., 2012)</p>

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literatur/ Referenzen
				<p>(Riesterer et al., 2013) (Gregoire et al., 2011) (Del Campo et al., 2011) (Harrington et al., 2014) (Reddy et al., 2014) (Thariat et al., 2012a) [abstract] (Thariat et al., 2012b) (Eriksen et al., 2014) [abstract] (Eriksen et al., 2013) [abstract] : DAHANCA 19</p> <p><u>Untreated Recurrent/Metastatic SCCHN</u></p> <p><u>Cetuximab:</u> (Fury et al., 2012) (Fury et al., 2011)</p> <p><u>Gefitinib:</u> (Argiris et al., 2013)</p> <p><u>Panitumumab:</u> (J. B. Vermorken et al., 2013) : SPECTRUM</p> <p><u>Previously Treated or Unsuitable for Platinum-based Chemotherapy</u> (Glisson et al., 2013) [abstract] (Seiwert et al., 2014) [abstract] (Cohen et al., 2012) [abstract] (Cupissol et al., 2013)</p>

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-----------------------------

2.9.2. Primärstudien

Bonner, J. A., et al. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354(6): 567-578.

(J. A. Bonner et al., 2006)

ID: NCT00004227

Region / Setting: multizentrisch (73 Studienzentren)

Rekrutierungszeitraum: 04/1999-03/2002

Follow-up: Median 54 Monate (für Überlebende)

Einschlusskriterien:

- lokal fortgeschrittene, histologische gesicherter Plattenepithelkarzinome: Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx
- Krankheitsstadien (AJCC III und IV)
- Keine Fernmetastasen
- Geeignet für definitive Radiotherapie
- Karnofsky-Index >60
- Alter ≥18 Jahre
- Adäquate hämatologische, renale & hepatische Laborparameterschriftliche Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- vorherige bösartige Tumore
- Chemotherapie < 3 Jahre
- vorherige chirurgische oder radiotherapeutische Behandlung

Teilnehmercharakteristika: n=424

	Radiotherapie (n=213)	Radiotherapie + Cetuximab (n= 349)
Alter		
Median [Min-Max]	58[35-83]	56[34-81]
Geschlecht		
Männer	169 (79%)	171 (81%)
Frauen	44 (21%)	40 (19%)
Tumorklassifikation		
Oropharynx	135(63%)	118(56%)
Larynx	51(24%)	57(27%)
Hypopharynx	27(13%)	36(17%)
AJCC-Stadium		

Kontrolle: Konventionelle RT (SFX)
 RT 1x/d: 2,0Gy/Fraktion; 5 Fraktionen/Woche über 7 Wochen, oder
 RT 2x/d: 1,2Gy/Fraktion; 10 Fraktion/Woche über 6-6,5 Wochen
 RT (concomitant boost) :
 1x/d: Gesamt 32,4Gy; 1,8Gy/Fraktion; 5 Fraktionen/Woche über 3,6 Wochen
 2x/d:
 Dosis morgens: Gesamt 21,6Gy/Fraktion; 5 Fraktionen/Woche über 2,4 Wochen,
 Dosis nachmittags: 18,0 Gy; 1,5Gy/Fraktionen; 5 Fraktionen/Woche über 2,4 Wochen

Intervention: Radiotherapie + Cetuximab (Initialdosis 400mg/m2 i.v.; danach 250mg/m2 i.v. wöchentlich über 6-7 Wochen)

Teilnehmerfluß: n= 424

	Alleinige Radiotherapie (n=213)	Radiotherapie + Cetuximab (n=211)
Randomisiert	213	211
Ausgewertet, Wirksamkeit	213	211
Ausgewertet, Verträglichkeit	212	208

Lokoregionale Kontrolle (LRC)

Gesamtüberleben (OS)

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Ansprechrate (overall response)

Toxizität

	Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab
Lokoregionale Kontrolle (LRC)		
Dauer, median (Monate)	14,9	24,4
gesamt, [KI95%]	HR=0,68[0,52-0,89]; p=0,005	
Gesamtüberleben (OS)		
Dauer, median, [KI95%]	29,3 Monate [20,6-41,4]	49,0 Monate [32,8-69,5]
Gesamt	HR=0,74[0,57-0,97]; p=0,006	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Dauer, median (Monate)	17,1	12,4
Gesamt, [KI95%]	HR=0,70 [0,54;0,90];p=0,006	
Ansprechrate (overall response)		
Komplett/partiell, %	64%	74%
Gesamt, [KI95%]	OR= 0,57 [0,36; 0,90];p=0,02	
Fernmetastasen		
2-Jahresrate	17%	16%
Frühtoxizität (<8 Wochen nach Behandlung)		
Hautreaktionen, insgesamt, %	10%	87%
	P<0,001	
Hautreaktionen, RTOG Grad 3-5, %	1%	17%
	P<0,001	
Anämie, insgesamt, %	13%	3%
	P<0,001	
Anämie, Grad 3-5, %	6%	1%
	P=0,005	
Gewichtsverlust, insgesamt	72%	84%
	P=0,005	
Infusionsreaktionen, insgesamt, %	2%	15%
	P<0,001	
Infusionsreaktionen, Grad 3-5	0	3%
	P=0,01	
Übelkeit, insgesamt, %	37%	2%

Generierung der Randomisierungssequenz:
 (+) geringes Risiko

Verdeckte Gruppenzuteilung:
 (+) geringes Risiko

Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal:
 (-) hohes Risiko
 Verblindung nicht möglich, da Cetuximab oft eine akneartige Hautausschlag verursacht

Verblindung der Endpunkterhebung:
 Gesamtüberleben (OS):
 (+) geringes Risiko
 Lokoregionale Kontrolle:
 (+) geringes Risiko
 Unabhängiges Experten-Komitee – verblindet gegenüber Behandlung, standardisiertes Begutachtung
 Alle anderen Endpunkte:
 (?) unklares Risiko

Unvollständige Daten zu Endpunkten:
 (+) geringes Risiko

Studientyp: RCT
Level of Evidence: 1b

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	unter-suchte End-punkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studien-typ/ Evidenzlevel																																																																																																																																					
<p>Curran, D., et al. (2007). Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. <i>J Clin Oncol</i> 25(16): 2191-2197.</p> <p>(Curran et al., 2007)</p>	<table border="1"> <tr> <td>III</td> <td>52(24%)</td> <td>55(26%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>161(76%)</td> <td>156(74%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">T-Klassifikation/Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>17(8%)</td> <td>13(6%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>50(23%)</td> <td>50(24%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>81(38%)</td> <td>85(40%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>65(31%)</td> <td>62(29%)</td> </tr> <tr> <td>TX</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">N-Klassifikation</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>38 (18%)</td> <td>42 (20%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>39 (18%)</td> <td>42 (20%)</td> </tr> <tr> <td>N2a</td> <td>21 (10%)</td> <td>12 (6%)</td> </tr> <tr> <td>N2b</td> <td>47 (22%)</td> <td>48 (23%)</td> </tr> <tr> <td>N2c</td> <td>44 (21%)</td> <td>52 (25%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>24 (11%)</td> <td>15 (7%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">EGFR immunohistochemische Bestimmung</td> </tr> <tr> <td>≤50% positive Zellen, %</td> <td>89 (42%)</td> <td>91 (43%)</td> </tr> <tr> <td>>50% positive Zellen, %</td> <td>81 (38%)</td> <td>75 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>40 (19%)</td> <td>45 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Nicht nachweisbar</td> <td>3 (1%)</td> <td>0</td> </tr> </table>	III	52(24%)	55(26%)	IV	161(76%)	156(74%)	T-Klassifikation/Tumorstadium			T1	17(8%)	13(6%)	T2	50(23%)	50(24%)	T3	81(38%)	85(40%)	T4	65(31%)	62(29%)	TX	0	1 (<1)	N-Klassifikation			N0	38 (18%)	42 (20%)	N1	39 (18%)	42 (20%)	N2a	21 (10%)	12 (6%)	N2b	47 (22%)	48 (23%)	N2c	44 (21%)	52 (25%)	N3	24 (11%)	15 (7%)	EGFR immunohistochemische Bestimmung			≤50% positive Zellen, %	89 (42%)	91 (43%)	>50% positive Zellen, %	81 (38%)	75 (36%)	Unbekannt	40 (19%)	45 (21%)	Nicht nachweisbar	3 (1%)	0	<p>Siehe Bonner et al., 2006</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alleinige Radiotherapie</th> <th>Radiotherapie + Cetuximab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>213</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Auswertung QoL</td> <td>212</td> <td>207</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Erwartete Fragebögen/ mindestens ein ausgefüllter Fragebogen (Anteil, %)</td> </tr> <tr> <td>Studienbeginn (baseline)</td> <td>212/198 (93,4%)</td> <td>207/199 (96,1%)</td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>210/189 (90,0%)</td> <td>204/189 (92,3%)</td> </tr> <tr> <td>Monat 4</td> <td>201/162 (80,6%)</td> <td>195/174(89,2%)</td> </tr> </tbody> </table>		Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab	Randomisiert	213	211	Auswertung QoL	212	207	Erwartete Fragebögen/ mindestens ein ausgefüllter Fragebogen (Anteil, %)			Studienbeginn (baseline)	212/198 (93,4%)	207/199 (96,1%)	Woche 4	210/189 (90,0%)	204/189 (92,3%)	Monat 4	201/162 (80,6%)	195/174(89,2%)	<p>Siehe Bonner et al., 2006</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alleinige Radiotherapie</th> <th>Radiotherapie + Cetuximab</th> <th>P-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Globale Lebensqualität (Min-Max: 0-100), Mittelwert, Standardisierung</td> </tr> <tr> <td>Bester Score</td> <td>67,4(22,2)</td> <td>71,0(22,4)</td> <td>0,10</td> </tr> <tr> <td>Schlechtester Score</td> <td>42,2(22,4)</td> <td>44,3(23,0)</td> <td>0,34</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Körperliche Funktion (Min-Max: 0-100)</td> </tr> <tr> <td>Bester Score</td> <td>83,0(21,5)</td> <td>87,5(17,5)</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td>Schlechtester Score</td> <td>63,1(25,2)</td> <td>65,6(24,2)</td> <td>0,35</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Rollenfunktion</td> </tr> <tr> <td>Bester Score</td> <td>80,2(27,4)</td> <td>83,2(25,6)</td> <td>0,24</td> </tr> <tr> <td>Schlechtester Score</td> <td>48,1(31,7)</td> <td>47,0(34,1)</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Emotionale Funktion</td> </tr> <tr> <td>Bester Score</td> <td>79,1(23,4)</td> <td>81,9(19,4)</td> <td>0,47</td> </tr> <tr> <td>Schlechtester Score</td> <td>53,3(28,8)</td> <td>56,9(27,4)</td> <td>0,38</td> </tr> </tbody> </table>		Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab	P-Wert	Globale Lebensqualität (Min-Max: 0-100), Mittelwert, Standardisierung				Bester Score	67,4(22,2)	71,0(22,4)	0,10	Schlechtester Score	42,2(22,4)	44,3(23,0)	0,34	Körperliche Funktion (Min-Max: 0-100)				Bester Score	83,0(21,5)	87,5(17,5)	0,28	Schlechtester Score	63,1(25,2)	65,6(24,2)	0,35	Rollenfunktion				Bester Score	80,2(27,4)	83,2(25,6)	0,24	Schlechtester Score	48,1(31,7)	47,0(34,1)	0,71	Emotionale Funktion				Bester Score	79,1(23,4)	81,9(19,4)	0,47	Schlechtester Score	53,3(28,8)	56,9(27,4)	0,38	<p>P=0,02</p>	<p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Teilnehmerfluß nach CONSORT <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intention-to-treat Analyse Fallzahlplanung—Fallzahl erreicht Deklaration potentieller Interessenkonflikte Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: ImClone Systems, Merck Group, MD Anderson Cancer Center, National Cancer Institute</p>	<p>Siehe Bonner et al., 2006</p> <p>Studientyp: Post-hoc Analyse zur Lebensqualität auf Basis eines RCT</p> <p>Level of Evidence: Post-hoc Analyse: 4</p> <p>Bewertung zugrundeliegender RCT: 1b (Bonner et al., 2006)</p>
	III	52(24%)	55(26%)																																																																																																																																								
IV	161(76%)	156(74%)																																																																																																																																									
T-Klassifikation/Tumorstadium																																																																																																																																											
T1	17(8%)	13(6%)																																																																																																																																									
T2	50(23%)	50(24%)																																																																																																																																									
T3	81(38%)	85(40%)																																																																																																																																									
T4	65(31%)	62(29%)																																																																																																																																									
TX	0	1 (<1)																																																																																																																																									
N-Klassifikation																																																																																																																																											
N0	38 (18%)	42 (20%)																																																																																																																																									
N1	39 (18%)	42 (20%)																																																																																																																																									
N2a	21 (10%)	12 (6%)																																																																																																																																									
N2b	47 (22%)	48 (23%)																																																																																																																																									
N2c	44 (21%)	52 (25%)																																																																																																																																									
N3	24 (11%)	15 (7%)																																																																																																																																									
EGFR immunohistochemische Bestimmung																																																																																																																																											
≤50% positive Zellen, %	89 (42%)	91 (43%)																																																																																																																																									
>50% positive Zellen, %	81 (38%)	75 (36%)																																																																																																																																									
Unbekannt	40 (19%)	45 (21%)																																																																																																																																									
Nicht nachweisbar	3 (1%)	0																																																																																																																																									
	Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab																																																																																																																																									
Randomisiert	213	211																																																																																																																																									
Auswertung QoL	212	207																																																																																																																																									
Erwartete Fragebögen/ mindestens ein ausgefüllter Fragebogen (Anteil, %)																																																																																																																																											
Studienbeginn (baseline)	212/198 (93,4%)	207/199 (96,1%)																																																																																																																																									
Woche 4	210/189 (90,0%)	204/189 (92,3%)																																																																																																																																									
Monat 4	201/162 (80,6%)	195/174(89,2%)																																																																																																																																									
	Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab	P-Wert																																																																																																																																								
Globale Lebensqualität (Min-Max: 0-100), Mittelwert, Standardisierung																																																																																																																																											
Bester Score	67,4(22,2)	71,0(22,4)	0,10																																																																																																																																								
Schlechtester Score	42,2(22,4)	44,3(23,0)	0,34																																																																																																																																								
Körperliche Funktion (Min-Max: 0-100)																																																																																																																																											
Bester Score	83,0(21,5)	87,5(17,5)	0,28																																																																																																																																								
Schlechtester Score	63,1(25,2)	65,6(24,2)	0,35																																																																																																																																								
Rollenfunktion																																																																																																																																											
Bester Score	80,2(27,4)	83,2(25,6)	0,24																																																																																																																																								
Schlechtester Score	48,1(31,7)	47,0(34,1)	0,71																																																																																																																																								
Emotionale Funktion																																																																																																																																											
Bester Score	79,1(23,4)	81,9(19,4)	0,47																																																																																																																																								
Schlechtester Score	53,3(28,8)	56,9(27,4)	0,38																																																																																																																																								

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																														
		<table border="1"> <tr> <td>Monat 8</td> <td>168/123 (73,2%)</td> <td>186/145(78,0%)</td> </tr> <tr> <td>Monat 12</td> <td>154/100 (64,9%)</td> <td>159/116 (73,0)</td> </tr> </table> <p>Die Rücklaufquote der QoL-Fragebögen war in beiden Armen hoch.</p>	Monat 8	168/123 (73,2%)	186/145(78,0%)	Monat 12	154/100 (64,9%)	159/116 (73,0)		<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Kognitive Funktion</td> </tr> <tr> <td>Bester Score</td> <td>86,6(20,8)</td> <td>89,0(19,0)</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>Schlechtester Score</td> <td>66,5(27,3)</td> <td>67,1 (27,7)</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Soziale Funktion</td> </tr> <tr> <td>Bester Score</td> <td>82,0(26,4)</td> <td>82,5(24,3)</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>Schlechtester Score</td> <td>54,1(33,1)</td> <td>51,7(32,2)</td> <td>0,41</td> </tr> </table> <p>Die Lebensqualität (QoL) verschlechterte sich während der Behandlung und verbesserte sich mit Beendigung der Behandlung nach 12 Monate. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den QoL-Scores zwischen den Behandlungsarmen. Dies war besonders auffällig für den globalen Lebensqualität, soziale Funktionieren, soziales Essen und soziale Kontakte. Die globale Lebensqualität/QoL vor der Behandlung wurde als signifikante prognostische Variable identifiziert</p>	Kognitive Funktion				Bester Score	86,6(20,8)	89,0(19,0)	0,27	Schlechtester Score	66,5(27,3)	67,1 (27,7)	0,80	Soziale Funktion				Bester Score	82,0(26,4)	82,5(24,3)	0,83	Schlechtester Score	54,1(33,1)	51,7(32,2)	0,41		
Monat 8	168/123 (73,2%)	186/145(78,0%)																																		
Monat 12	154/100 (64,9%)	159/116 (73,0)																																		
Kognitive Funktion																																				
Bester Score	86,6(20,8)	89,0(19,0)	0,27																																	
Schlechtester Score	66,5(27,3)	67,1 (27,7)	0,80																																	
Soziale Funktion																																				
Bester Score	82,0(26,4)	82,5(24,3)	0,83																																	
Schlechtester Score	54,1(33,1)	51,7(32,2)	0,41																																	
<p>Bonner, J. A., et al. (2010). 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. <i>Lancet Oncol</i> 11(1): 21–28. (J. A. Bonner et al., 2010)</p> <p>ID: NCT00004227</p>	<p>Siehe Bonner et al., 2006</p> <p>Hier: 5- Jahres-Update:</p>	<p>Siehe Bonner et al., 2006</p>	<p>Gesamtüberleben (OS)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Alleinige Radiotherapie</td> <td>Radiotherapie + Cetuximab</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Dauer, median in Monaten [KI95%]</td> <td>29,3 [20,6–41,4]</td> <td>49,0 [32,8–69,5]</td> </tr> <tr> <td>5-Jahresüberleben</td> <td>36,4%</td> <td>45,6%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,73 [0,56–0,95]; p=0,018</td> </tr> </table> <p>Bei mit Cetuximab behandelten Patienten war das Gesamtüberleben bei denjenigen signifikant verbessert, die einen akneartigen Ausschlag Grad ≥2 zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Hautausschlag oder vom Grad 1.</p>		Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab	Gesamtüberleben (OS)			Dauer, median in Monaten [KI95%]	29,3 [20,6–41,4]	49,0 [32,8–69,5]	5-Jahresüberleben	36,4%	45,6%	Gesamt	HR=0,73 [0,56–0,95]; p=0,018		<p>Siehe Bonner et al., 2006</p> <p>Funding: ImClone Systems, Bristol-Myers Squibb, Merck KGaA, National Cancer Institute</p>	<p>Studientyp: Follow-Up Studie eines RCT</p> <p>Level of Evidence 1b</p> <p>Bewertung zugrundeliegender RCT: 1b (Bonner et al., 2006)</p>															
	Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab																																		
Gesamtüberleben (OS)																																				
Dauer, median in Monaten [KI95%]	29,3 [20,6–41,4]	49,0 [32,8–69,5]																																		
5-Jahresüberleben	36,4%	45,6%																																		
Gesamt	HR=0,73 [0,56–0,95]; p=0,018																																			
<p>Bonner, J., et al. (2016). Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck</i></p>	<p>Informationen zur Gesamtstudienpopulation siehe Bonner et al., 2006</p> <p>Hier Subgruppenanalyse von Hypopharynx-/Larynxkarzinomen:</p> <p>Zusätzliches Einschlusskriterium: – nur Pat. mit Hypopharynx- / Larynxkarzinomen</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=168</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Alleinige Radiotherapie (n=78)</td> <td>Radiotherapie + Cetuximab (n=90)</td> </tr> </table>		Alleinige Radiotherapie (n=78)	Radiotherapie + Cetuximab (n=90)	<p>Siehe Bonner et al., 2006</p>	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Larynxerhalt</p> <p>Laryngektomie-freies Überleben</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Alleinige Radiotherapie</td> <td>Radiotherapie + Cetuximab</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>Dauer, median in Monaten</td> <td>12 [8–14]</td> <td>14 [11–17]</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre, [KI95%]</td> <td>25,7% [16,5–36,0]</td> <td>36,9% [16,5–36,0]</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,80[0,56–1,13]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Dauer, median, [KI95%]</td> <td>21 Monate</td> <td>27 Monate</td> </tr> </table>		Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab	Lokoregionale Kontrolle (LRC)			Dauer, median in Monaten	12 [8–14]	14 [11–17]	2-Jahre, [KI95%]	25,7% [16,5–36,0]	36,9% [16,5–36,0]	gesamt, [KI95%]	HR=0,80[0,56–1,13]		Gesamtüberleben (OS)			Dauer, median, [KI95%]	21 Monate	27 Monate	<p>Bewertung der Originalstudie siehe Bonner et al., 2006</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – post-hoc Analyse einer Untergruppe – geringe Teilnehmerzahl (niedrige Power) 	<p>Studientyp: Post-hoc Analyse für Subgruppe Larynx/Hypopharynx auf Basis eines RCT</p> <p>Level of Evidence: Post-hoc Analyse: 4</p>						
	Alleinige Radiotherapie (n=78)	Radiotherapie + Cetuximab (n=90)																																		
	Alleinige Radiotherapie	Radiotherapie + Cetuximab																																		
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																				
Dauer, median in Monaten	12 [8–14]	14 [11–17]																																		
2-Jahre, [KI95%]	25,7% [16,5–36,0]	36,9% [16,5–36,0]																																		
gesamt, [KI95%]	HR=0,80[0,56–1,13]																																			
Gesamtüberleben (OS)																																				
Dauer, median, [KI95%]	21 Monate	27 Monate																																		

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																																																																																																										
<p>Surg 142(9): 842–849.</p> <p>(J. Bonner et al., 2016)</p> <p>ID: NCT00004227</p>	<table border="1"> <tr><td colspan="3">Alter</td></tr> <tr><td>Median [Min–Max]</td><td>61 (35–81)</td><td>59 (40–80)</td></tr> <tr><td colspan="3">Geschlecht</td></tr> <tr><td>Männer</td><td>62 (79,5%)</td><td>72 (80,0%)</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>16 (20,5%)</td><td>18 (20,0%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Tumorlokalisierung</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>51 (65,4%)</td><td>55 (61,1%)</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>27 (34,6%)</td><td>35 (38,9%)</td></tr> <tr><td colspan="3">AJCC–Stadium</td></tr> <tr><td>III</td><td>22 (28,2%)</td><td>34 (37,8%)</td></tr> <tr><td>IV</td><td>56 (71,8%)</td><td>56 (62,2%)</td></tr> <tr><td colspan="3">T–Klassifikation/Tumorstadium</td></tr> <tr><td>T1–T2</td><td>12 (15,4%)</td><td>18 (20,0%)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>38 (48,7%)</td><td>47 (52,2%)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>28 (35,9%)</td><td>25 (27,8%)</td></tr> <tr><td colspan="3">N–Klassifikation</td></tr> <tr><td>N0</td><td>23 (29,5%)</td><td>29 (32,2%)</td></tr> <tr><td>N1</td><td>15 (19,2%)</td><td>20 (22,2%)</td></tr> <tr><td>N2–3</td><td>40 (51,3%)</td><td>41 (45,6%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Fraktionierung der Radiotherapie</td></tr> <tr><td>Einmal täglich</td><td>25 (32,1%)</td><td>22 (24,4%)</td></tr> <tr><td>Zweimal täglich</td><td>11 (14,1%)</td><td>20 (22,2%)</td></tr> <tr><td>Konkomitanter Boost</td><td>42 (53,8%)</td><td>48 (53,3%)</td></tr> </table>	Alter			Median [Min–Max]	61 (35–81)	59 (40–80)	Geschlecht			Männer	62 (79,5%)	72 (80,0%)	Frauen	16 (20,5%)	18 (20,0%)	Tumorlokalisierung			Larynx	51 (65,4%)	55 (61,1%)	Hypopharynx	27 (34,6%)	35 (38,9%)	AJCC–Stadium			III	22 (28,2%)	34 (37,8%)	IV	56 (71,8%)	56 (62,2%)	T–Klassifikation/Tumorstadium			T1–T2	12 (15,4%)	18 (20,0%)	T3	38 (48,7%)	47 (52,2%)	T4	28 (35,9%)	25 (27,8%)	N–Klassifikation			N0	23 (29,5%)	29 (32,2%)	N1	15 (19,2%)	20 (22,2%)	N2–3	40 (51,3%)	41 (45,6%)	Fraktionierung der Radiotherapie			Einmal täglich	25 (32,1%)	22 (24,4%)	Zweimal täglich	11 (14,1%)	20 (22,2%)	Konkomitanter Boost	42 (53,8%)	48 (53,3%)		<p>Toxizität</p> <p>Lebensqualität</p> <p>QoL</p>	<table border="1"> <tr><td></td><td>[17–35]</td><td>[20–45]</td></tr> <tr><td>3–Jahre, [KI95%]</td><td>39,0% [28,1–49,7]</td><td>41,9% [31,4–51,9]</td></tr> <tr><td>Gesamt</td><td colspan="2">HR=0,87 [0,60–1,27]; p=0,006</td></tr> <tr><td colspan="3">Larynxerhalt</td></tr> <tr><td>Laryngektomierte Patienten, n (%)</td><td>11 (14,1%)</td><td>8 (8,9%)</td></tr> <tr><td>3–Jahre, [KI95%]</td><td>76,8% [61,0–86,9]</td><td>87,9% [77,0–93,8]</td></tr> <tr><td>Gesamt, [KI95%]</td><td colspan="2">HR=0,57 [0,23–1,42]; p=0,22</td></tr> <tr><td colspan="3">Laryngektomiefreies Überleben</td></tr> <tr><td>Dauer, median, [KI95%]</td><td>18 Monate [13–24]</td><td>21 Monate [14–30]</td></tr> <tr><td>3–Jahre, [KI95%]</td><td>28,5% [18,9–38,9]</td><td>37,4% [27,3–47,4]</td></tr> <tr><td>Gesamt</td><td colspan="2">HR=0,78 [0,54–1,11]; p=0,17</td></tr> <tr><td colspan="3">Toxizität</td></tr> <tr><td>Mukositis/ Stomatitis Grad 3–4</td><td>32,1%</td><td>40%</td></tr> <tr><td>Hautreaktionen, akneiforme Grad 3–4, %</td><td>0</td><td>15,5%</td></tr> <tr><td>Strahlungsdermatitis Grad 3–4, %</td><td>17,9%</td><td>25,5%</td></tr> <tr><td>Gewichtsverlust, Grad 3–4, %</td><td>5,1%</td><td>13,3%</td></tr> <tr><td>Mundtrockenheit, Grad 3–4, %</td><td>2,6%</td><td>6,7%</td></tr> <tr><td>Dysphagie Grad 3–4, %</td><td>25,7%</td><td>20,0%</td></tr> <tr><td>Asthenie, Grad 3–4, %</td><td>6,4%</td><td>6,7%</td></tr> <tr><td colspan="3">Lebensqualität</td></tr> <tr><td>globaler Gesundheitszustand, mittlere Veränderung (SE)</td><td>Woche4:–4,6 (2,7) Monat12:–1,2(5,9)</td><td>Woche4:–4,6 (2,7) Monat12:–2,7(4,2)</td></tr> <tr><td>Magensonde, mittlere Veränderung (SE)</td><td>Woche4:–17 (4,4) Monat12:–3,4(10,5)</td><td>Woche4:–7,9 (4,9) Monat12:–6,7(6,7)</td></tr> <tr><td>Sprechprobleme, mittlere Veränderung (SE)</td><td>Woche4:–8,4 (3,5) Monat12:–4,2 (7,1)</td><td>Woche4:–0,9 (3,7) Monat12:–5,1(5,3)</td></tr> </table>		[17–35]	[20–45]	3–Jahre, [KI95%]	39,0% [28,1–49,7]	41,9% [31,4–51,9]	Gesamt	HR=0,87 [0,60–1,27]; p=0,006		Larynxerhalt			Laryngektomierte Patienten, n (%)	11 (14,1%)	8 (8,9%)	3–Jahre, [KI95%]	76,8% [61,0–86,9]	87,9% [77,0–93,8]	Gesamt, [KI95%]	HR=0,57 [0,23–1,42]; p=0,22		Laryngektomiefreies Überleben			Dauer, median, [KI95%]	18 Monate [13–24]	21 Monate [14–30]	3–Jahre, [KI95%]	28,5% [18,9–38,9]	37,4% [27,3–47,4]	Gesamt	HR=0,78 [0,54–1,11]; p=0,17		Toxizität			Mukositis/ Stomatitis Grad 3–4	32,1%	40%	Hautreaktionen, akneiforme Grad 3–4, %	0	15,5%	Strahlungsdermatitis Grad 3–4, %	17,9%	25,5%	Gewichtsverlust, Grad 3–4, %	5,1%	13,3%	Mundtrockenheit, Grad 3–4, %	2,6%	6,7%	Dysphagie Grad 3–4, %	25,7%	20,0%	Asthenie, Grad 3–4, %	6,4%	6,7%	Lebensqualität			globaler Gesundheitszustand, mittlere Veränderung (SE)	Woche4:–4,6 (2,7) Monat12:–1,2(5,9)	Woche4:–4,6 (2,7) Monat12:–2,7(4,2)	Magensonde, mittlere Veränderung (SE)	Woche4:–17 (4,4) Monat12:–3,4(10,5)	Woche4:–7,9 (4,9) Monat12:–6,7(6,7)	Sprechprobleme, mittlere Veränderung (SE)	Woche4:–8,4 (3,5) Monat12:–4,2 (7,1)	Woche4:–0,9 (3,7) Monat12:–5,1(5,3)	<ul style="list-style-type: none"> – Powerberechnung nur für initiale Studie – Studienprotokoll veröffentlicht – Stärken: <ul style="list-style-type: none"> – Deklaration potentieller Interessenkonflikte – Studienprotokoll veröffentlicht – Funding: Eli Lilly and Company 	<p>zugrundeliegender RCT: 1b (Bonner et al., 2006)</p>
Alter																																																																																																																																																
Median [Min–Max]	61 (35–81)	59 (40–80)																																																																																																																																														
Geschlecht																																																																																																																																																
Männer	62 (79,5%)	72 (80,0%)																																																																																																																																														
Frauen	16 (20,5%)	18 (20,0%)																																																																																																																																														
Tumorlokalisierung																																																																																																																																																
Larynx	51 (65,4%)	55 (61,1%)																																																																																																																																														
Hypopharynx	27 (34,6%)	35 (38,9%)																																																																																																																																														
AJCC–Stadium																																																																																																																																																
III	22 (28,2%)	34 (37,8%)																																																																																																																																														
IV	56 (71,8%)	56 (62,2%)																																																																																																																																														
T–Klassifikation/Tumorstadium																																																																																																																																																
T1–T2	12 (15,4%)	18 (20,0%)																																																																																																																																														
T3	38 (48,7%)	47 (52,2%)																																																																																																																																														
T4	28 (35,9%)	25 (27,8%)																																																																																																																																														
N–Klassifikation																																																																																																																																																
N0	23 (29,5%)	29 (32,2%)																																																																																																																																														
N1	15 (19,2%)	20 (22,2%)																																																																																																																																														
N2–3	40 (51,3%)	41 (45,6%)																																																																																																																																														
Fraktionierung der Radiotherapie																																																																																																																																																
Einmal täglich	25 (32,1%)	22 (24,4%)																																																																																																																																														
Zweimal täglich	11 (14,1%)	20 (22,2%)																																																																																																																																														
Konkomitanter Boost	42 (53,8%)	48 (53,3%)																																																																																																																																														
	[17–35]	[20–45]																																																																																																																																														
3–Jahre, [KI95%]	39,0% [28,1–49,7]	41,9% [31,4–51,9]																																																																																																																																														
Gesamt	HR=0,87 [0,60–1,27]; p=0,006																																																																																																																																															
Larynxerhalt																																																																																																																																																
Laryngektomierte Patienten, n (%)	11 (14,1%)	8 (8,9%)																																																																																																																																														
3–Jahre, [KI95%]	76,8% [61,0–86,9]	87,9% [77,0–93,8]																																																																																																																																														
Gesamt, [KI95%]	HR=0,57 [0,23–1,42]; p=0,22																																																																																																																																															
Laryngektomiefreies Überleben																																																																																																																																																
Dauer, median, [KI95%]	18 Monate [13–24]	21 Monate [14–30]																																																																																																																																														
3–Jahre, [KI95%]	28,5% [18,9–38,9]	37,4% [27,3–47,4]																																																																																																																																														
Gesamt	HR=0,78 [0,54–1,11]; p=0,17																																																																																																																																															
Toxizität																																																																																																																																																
Mukositis/ Stomatitis Grad 3–4	32,1%	40%																																																																																																																																														
Hautreaktionen, akneiforme Grad 3–4, %	0	15,5%																																																																																																																																														
Strahlungsdermatitis Grad 3–4, %	17,9%	25,5%																																																																																																																																														
Gewichtsverlust, Grad 3–4, %	5,1%	13,3%																																																																																																																																														
Mundtrockenheit, Grad 3–4, %	2,6%	6,7%																																																																																																																																														
Dysphagie Grad 3–4, %	25,7%	20,0%																																																																																																																																														
Asthenie, Grad 3–4, %	6,4%	6,7%																																																																																																																																														
Lebensqualität																																																																																																																																																
globaler Gesundheitszustand, mittlere Veränderung (SE)	Woche4:–4,6 (2,7) Monat12:–1,2(5,9)	Woche4:–4,6 (2,7) Monat12:–2,7(4,2)																																																																																																																																														
Magensonde, mittlere Veränderung (SE)	Woche4:–17 (4,4) Monat12:–3,4(10,5)	Woche4:–7,9 (4,9) Monat12:–6,7(6,7)																																																																																																																																														
Sprechprobleme, mittlere Veränderung (SE)	Woche4:–8,4 (3,5) Monat12:–4,2 (7,1)	Woche4:–0,9 (3,7) Monat12:–5,1(5,3)																																																																																																																																														

Fazit der Autoren:

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																
<p>Dietz, A., et al. (2016). Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC). [Abstract]. <i>J Clin Oncol</i> 34(suppl; abstr 6025).</p> <p>(Dietz et al., 2016)</p> <p>ID: NCT00508664</p> <p>DeLOS II</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch (Deutschland, Österreich)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 07/2007-09/2012</p> <p>Follow-up: keine Angabe</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> T3-T4a Glottiskarzinome, T2-T4a supraglottische Karzinome, die nur durch Laryngektomie und ggf. Zungengrundteilresektion beherrschbar sind T2-T4a Hypopharynxkarzinome, die nur durch eine Laryngektomie und Hypopharynxteilresektion beherrschbar sind zervikale Metastasen (N0-N3) müssen durch standardisierte Verfahren chirurgische Verfahren sanierbar sein Keine Fernmetastasen (M1) mindestens 80 ml Tumolvolumen Adäquate hämatologische, renale & hepatische Laborparameter Eignung für kombinierte Chemotherapie Alter ≥ 18-75 Jahre <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> primärer Krebs, der durch operative Kehlkopfbehandlung behandelt werden kann Fernmetastasen (M1) Gesamttumolvolumen > 80 ml oder Kehlkopfskelett punktiert mit Infiltration der umgebenden Weichteile bzw. die Speiseröhre aditus (exklusive Knorpelinfiltration stellt keine Ausschlusskriterium dar) Tumorspezifische Chemo oder Strahlentherapie Metachronische oder synchrone bösartige Tumore (Ausnahme Basaliom) Lebenserwartung < 3 Monate Karnofsky Index < 70% schwere kardiopulmonale Begleiterkrankung chronische Erkrankungen mit Dauertherapie 	<p>Kontrolle: (Arm A)</p> <p>3 Zyklen Induktionsschema TPF-Chemotherapie (Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1 und 5-FU 750mg/m²/Tag an Tag 1-5; CAVE: 5-FU nur bis 02/2009 im Protokoll → danach OHNE 5-FU) gefolgt von Radiotherapie 69,9Gy</p> <p>Intervention:</p> <p>3 Zyklen Induktionsschema TPF-Chemotherapie (Docetaxel 75 mg/m² i.v. Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1 und 5-FU 750mg/m²/Tag an Tag 1-5 CAVE: 5-FU nur bis 02/2009 im Protokoll → danach OHNE 5-FU) gefolgt von Radiotherapie 69,9Gy + Standarddosis Cetuximab über 16 Wochen (Initialdosis 400mg/m² i.v.; danach 250mg/m² i.v. wöchentlich) während der Chemo- und Radiotherapie.</p> <p>Im Falle eines Nichtansprechens nach dem ersten Zyklus der Induktionsschemotherapie → Laryngektomie.</p> <p>Teilnehmerfluß: n= 173</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RCX</th> <th>RCX + Cetuximab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td colspan="2">180</td> </tr> <tr> <td>Behandelt mit 5-FU</td> <td>30</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Behandelt ohne 5-FU</td> <td>55</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)</td> <td>85</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table>		RCX	RCX + Cetuximab	Randomisiert	180		Behandelt mit 5-FU	30	31	Behandelt ohne 5-FU	55	57	Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)	85	88	<p>Funktional-laryngektomie-freies Überleben (fLFS)</p> <p>Laryngektomie</p> <p>Gesamtüberleben (OS) (2-Jahre)</p> <p>Toxizität</p>	<p>Die höhere Larynxerhaltrate, die mit mit CRT im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erreicht wurde, war ermutigend. Darüber hinaus wurden keine signifikanten Zunahmen der am stärksten belastenden radiotherapeutisch bedingten toxischen Wirkungen wie Mukositis/Stomatitis und Dysphagie beobachtet. Dieser Behandlungsansatz erfordert eine weitere Evaluation in größeren Populationen, um den potenziellen Wert von Cetuximab oder anderen molekularen Targeting-Wirkstoffen zur Erhöhung der Konservierungsraten im Kehlkopfbereich vollständig zu bewerten.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Radiochemotherapie (ohne Cetuximab) (n=85)</th> <th>Radiochemotherapie (mit Cetuximab) (n=88)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Funktional-laryngektomiefreies Überleben (fLFS)</td> </tr> <tr> <td>1-Jahr</td> <td>55,3%</td> <td>63,6%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">OR=0,71 [38-1,30]</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>44,7%</td> <td>46,6%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">OR=0,93 [0,51-1,69]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>68,2%</td> <td>69,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">OR=0,95 [0,50;1,80]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität</td> </tr> <tr> <td>hämatologische Toxizität (Grad3-4)</td> <td>81,4%</td> <td>85,2%</td> </tr> </tbody> </table>		Radiochemotherapie (ohne Cetuximab) (n=85)	Radiochemotherapie (mit Cetuximab) (n=88)	Funktional-laryngektomiefreies Überleben (fLFS)			1-Jahr	55,3%	63,6%	OR=0,71 [38-1,30]			2-Jahre	44,7%	46,6%	OR=0,93 [0,51-1,69]			Gesamtüberleben (OS)			2-Jahre	68,2%	69,3%	OR=0,95 [0,50;1,80]			Toxizität			hämatologische Toxizität (Grad3-4)	81,4%	85,2%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: keine Bewertung möglich</p> <p>Verdeckte Gruppen-zuteilung: keine Bewertung</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Funktional Laryngektomiefreies Überleben: (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher keine vollständige Veröffentlichung 	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: Bewertung nicht möglich, da bis zu Zeitpunkt der Bewertung keine Veröffentlichung erfolgt ist</p>
	RCX	RCX + Cetuximab																																																				
Randomisiert	180																																																					
Behandelt mit 5-FU	30	31																																																				
Behandelt ohne 5-FU	55	57																																																				
Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)	85	88																																																				
	Radiochemotherapie (ohne Cetuximab) (n=85)	Radiochemotherapie (mit Cetuximab) (n=88)																																																				
Funktional-laryngektomiefreies Überleben (fLFS)																																																						
1-Jahr	55,3%	63,6%																																																				
OR=0,71 [38-1,30]																																																						
2-Jahre	44,7%	46,6%																																																				
OR=0,93 [0,51-1,69]																																																						
Gesamtüberleben (OS)																																																						
2-Jahre	68,2%	69,3%																																																				
OR=0,95 [0,50;1,80]																																																						
Toxizität																																																						
hämatologische Toxizität (Grad3-4)	81,4%	85,2%																																																				

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																						
	<ul style="list-style-type: none"> sonstige Kontraindikationen, die eine Behandlung mit Docetaxel, Cisplatin, 5-FU, Cetuximab oder Strahlentherapie nicht erlauben erwartete Abwesenheit der Patienten oder regelmäßige Nachuntersuchung nicht möglich Schwangerschaft oder Stillzeit <p>Teilnehmercharakteristika: n=173</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Radiochemotherapie (ohne Cetuximab) (n=85) TPF/ TP</th> <th>Radiochemotherapie (mit Cetuximab) (n=88) TPFE/ TPE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert, SD</td> <td>57,7; 9,3</td> <td>57,9; 8,5</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>73(85,9%)</td> <td>75(85,2)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>12(14,1%)</td> <td>13(14,8%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation, n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>44(52%)</td> <td>42(48%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>41(48%)</td> <td>46(52%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation, n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TNM-Status: klein (T1/2 bis N2a)</td> <td>11(12,9%)</td> <td>8(9,1%)</td> </tr> <tr> <td>TNM-Status: groß (T3/4 bis N2b/c)</td> <td>75(87,1%)</td> <td>80(90,9%)</td> </tr> <tr> <td>UICC-Stadium (Erstdiagnose)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>II-III</td> <td>30(35,3)</td> <td>26(29,5)</td> </tr> <tr> <td>IV (A/B)</td> <td>55(64,7)</td> <td>62(70,5)</td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation, ml</td> <td>23,6 ±22,5</td> <td>21,5 ±17,2</td> </tr> </tbody> </table>		Radiochemotherapie (ohne Cetuximab) (n=85) TPF/ TP	Radiochemotherapie (mit Cetuximab) (n=88) TPFE/ TPE	Alter			Mittelwert, SD	57,7; 9,3	57,9; 8,5	Geschlecht			Männer	73(85,9%)	75(85,2)	Frauen	12(14,1%)	13(14,8%)	Tumorklassifikation, n(%)			Larynx	44(52%)	42(48%)	Hypopharynx	41(48%)	46(52%)	Tumorklassifikation, n(%)			TNM-Status: klein (T1/2 bis N2a)	11(12,9%)	8(9,1%)	TNM-Status: groß (T3/4 bis N2b/c)	75(87,1%)	80(90,9%)	UICC-Stadium (Erstdiagnose)			II-III	30(35,3)	26(29,5)	IV (A/B)	55(64,7)	62(70,5)	Tumorklassifikation			Tumorklassifikation, ml	23,6 ±22,5	21,5 ±17,2	<table border="1"> <tr> <td>Ausgewertet, Verträglichkeit (PP?)</td> <td>Keine Angabe</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> </table>	Ausgewertet, Verträglichkeit (PP?)	Keine Angabe	Keine Angabe			<ul style="list-style-type: none"> Fallzahlplanung nicht veröffentlicht - Interimanalyse Nur wenige Ergebnisse zur Toxizität Keine Details zur Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsergebnisse <p>CAVE: Protokolländerung im Verlauf der Studie wegen hoher Toxizitäten</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmerflowchart (CONSORT) - Infos zur Per-protocol Auswertung fehlen Intention-to-treat Analyse, Wirksamkeit Deklaration potentieller Interessenkonflikte Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: ClinAssess (Sponsor)</p> <p>Merck Sharp & Dohme Corp. (Collaborators) Sanofi (Collaborators)</p>	
	Radiochemotherapie (ohne Cetuximab) (n=85) TPF/ TP	Radiochemotherapie (mit Cetuximab) (n=88) TPFE/ TPE																																																										
Alter																																																												
Mittelwert, SD	57,7; 9,3	57,9; 8,5																																																										
Geschlecht																																																												
Männer	73(85,9%)	75(85,2)																																																										
Frauen	12(14,1%)	13(14,8%)																																																										
Tumorklassifikation, n(%)																																																												
Larynx	44(52%)	42(48%)																																																										
Hypopharynx	41(48%)	46(52%)																																																										
Tumorklassifikation, n(%)																																																												
TNM-Status: klein (T1/2 bis N2a)	11(12,9%)	8(9,1%)																																																										
TNM-Status: groß (T3/4 bis N2b/c)	75(87,1%)	80(90,9%)																																																										
UICC-Stadium (Erstdiagnose)																																																												
II-III	30(35,3)	26(29,5)																																																										
IV (A/B)	55(64,7)	62(70,5)																																																										
Tumorklassifikation																																																												
Tumorklassifikation, ml	23,6 ±22,5	21,5 ±17,2																																																										
Ausgewertet, Verträglichkeit (PP?)	Keine Angabe	Keine Angabe																																																										

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																																																																																											
<p>Lefebvre, J. L., et al. (2013). Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. <i>J Clin Oncol</i> 31(7): 853–859.</p> <p>(Lefebvre et al., 2013)</p> <p>ID: NCT00169247</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch (Frankreich)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 03/2006 – 04/2008</p> <p>Follow-up: 36 [Min–Max. 58 Monate]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelter, messbarer, histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx oder Larynx (T2–T3, N0–resektable N3) geeignet für eine Laryngektomie Alter 18–74 Jahre Guter Performance Status WHO ≤ 2 Keine vorherige bösartigen Erkrankungen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stark infiltrierende transglottische Tumore Tumore, die durch partielle Laryngektomie resizierbar sind oder eine zirkumferentielle totale Pharyngolaryngektomie benötigen. Tracheotomie als Vorbehandlung Vorherige oder aktuelle bösartige Erkrankung Kontraindikationen für Vollnarkose: Komorbiditäten oder biologische Funktionsstörungen <p>Teilnehmercharakteristika: n=116</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cisplatin Arm (n=60)</th> <th>Cetuximab Arm (n=56)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert [KI95%]</td> <td>57,5 [56–59]</td> <td>57,8 [56–59,5]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>52</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>8</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>27</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>33</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>9</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>35</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>IVa</td> <td>16</td> <td>22</td> </tr> </tbody> </table>		Cisplatin Arm (n=60)	Cetuximab Arm (n=56)	Alter			Mittelwert [KI95%]	57,5 [56–59]	57,8 [56–59,5]	Geschlecht			Männer	52	55	Frauen	8	1	Tumorlokalisation			Larynx	27	20	Hypopharynx	33	36	Krankheitsstadium			II	9	4	III	35	30	IVa	16	22	<p>3 Zyklen Induktionschemotherapie: Docetaxel, Cisplatin 75mg/m2 Tag1 + 750mg 5-FU/Tag1–5.</p> <p>Danach Evaluation Response :</p> <p>Non-Responder (<50% Response) → Salvage Chirurgie</p> <p>Responder: (≥50% Response) –Randomisierung</p> <p>Kontrolle: (Arm A)</p> <p>Konventionelle Radiotherapie+ gleichzeitig Cisplatin 100 mg/m2 Tage 1,22, 43 der Radiotherapie</p> <p>Intervention: (Arm B)</p> <p>Radiotherapie + gleichzeitig Cetuximab 400mg/m2 Initiaaldosis + 250mg/m2 Pro Woche</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RCX (RT+ Cisplatin) N=60</th> <th>RT+ Cetuximab N=56</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eligibel</td> <td colspan="2">156</td> </tr> <tr> <td>randomisiert</td> <td colspan="2">153</td> </tr> <tr> <td>Evaluierbar nach Induktionschemotherapie</td> <td colspan="2">149</td> </tr> <tr> <td>Responder/ Non-responder</td> <td colspan="2">126/ 23</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>60</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)</td> <td>60</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Verträglichkeit (PP)</td> <td>58</td> <td>56</td> </tr> </tbody> </table>		RCX (RT+ Cisplatin) N=60	RT+ Cetuximab N=56	eligibel	156		randomisiert	153		Evaluierbar nach Induktionschemotherapie	149		Responder/ Non-responder	126/ 23		Randomisiert	60	56	Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)	60	56	Ausgewertet, Verträglichkeit (PP)	58	56	<p>Larynxerhalt (3-Monate) (LP)</p> <p>(Definition: Abwesenheit jeglicher residueller Erkrankung, die Salvage Laryngektomie rechtfertigen würde)</p> <p>Funktionaler Larynxerhalt (18 Monate) (LFP)</p> <p>Erhalt der Larynxfunktion (krankheitsfreier Larynx vorhanden ohne Tracheotomie oder Ernährungs-sonde)</p> <p>Gesamtüberleben (18-Monate)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cisplatin Arm (n=60)</th> <th>Cetuximab Arm (n=56)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Larynxerhalt (LP)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3-Monate, % [KI95%]</td> <td>95% [86–98]</td> <td>93% [83–97]</td> </tr> <tr> <td>Funktionaler Larynxerhalt (LFP)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>18-Monate, % [KI95%]</td> <td>87% [76–93]</td> <td>92% [82–96]</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>18-Monate, % [KI95%]</td> <td>92% [82–96]</td> <td>89% [79–95]</td> </tr> <tr> <td>36-Monate, % [KI95%]</td> <td>75% [62–85]</td> <td>73% [60–84]</td> </tr> <tr> <td>Äkute Toxizität, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mukositis– Grad 3–4, %</td> <td>46%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Hauttoxizität 3–4, %</td> <td>26%</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>Hämatologische Toxizität</td> <td>14%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Protokolländerung wg. akuter Toxizität</td> <td>57%</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Spättoxizität (≥ 6Monate nach Behandlungsende)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Residuelle Nierendysfunktion (Grad 1), %</td> <td>22,4%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grad 3–4 Toxizität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schleimhaut, %</td> <td>3,5%</td> <td>1,8%</td> </tr> <tr> <td>Mundtrockenheit, %</td> <td>10,3%</td> <td>8,9%</td> </tr> <tr> <td>Subkutane Fibrose, %</td> <td>7,0%</td> <td>2,0%</td> </tr> <tr> <td>Neuropathie, %</td> <td>3,4%</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>“Both induction chemotherapy (ICT) and chemoradiotherapy(CRT) have been validated for larynx preservation (LP). In the TREMPIN trial, we found that TPF-based ICT followed by CRT or bioradiotherapy was feasible but had substantial overall toxicity. There was no obvious difference in any efficacy end point (LP,LFP, or OS) or a composite end point that included organ preservation,function, and survival.”</p>		Cisplatin Arm (n=60)	Cetuximab Arm (n=56)	Larynxerhalt (LP)			3-Monate, % [KI95%]	95% [86–98]	93% [83–97]	Funktionaler Larynxerhalt (LFP)			18-Monate, % [KI95%]	87% [76–93]	92% [82–96]	Gesamtüberleben (OS)			18-Monate, % [KI95%]	92% [82–96]	89% [79–95]	36-Monate, % [KI95%]	75% [62–85]	73% [60–84]	Äkute Toxizität, %			Mukositis– Grad 3–4, %	46%	45%	Hauttoxizität 3–4, %	26%	57%	Hämatologische Toxizität	14%	0%	Protokolländerung wg. akuter Toxizität	57%	34%	Spättoxizität (≥ 6Monate nach Behandlungsende)			Residuelle Nierendysfunktion (Grad 1), %	22,4%	0	Grad 3–4 Toxizität			Schleimhaut, %	3,5%	1,8%	Mundtrockenheit, %	10,3%	8,9%	Subkutane Fibrose, %	7,0%	2,0%	Neuropathie, %	3,4%	0	<p>Generierung der Randomisierungssequenz:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppen-zuteilung:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal:</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung:</p> <p>Gesamtüberleben (OS):</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Laryngektomiefreies Überleben:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten:</p> <p>(-) hohes Risiko</p> <p>→Hohe Dropout-Rate (24%) nach Induktionschemotherapie</p> <p>– Unterschiedliche Definition von Larynxerhalt zwischen Studien</p> <p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <p>– Fallzahl nach Dropout durch Induktions-</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	Cisplatin Arm (n=60)	Cetuximab Arm (n=56)																																																																																																																															
Alter																																																																																																																																	
Mittelwert [KI95%]	57,5 [56–59]	57,8 [56–59,5]																																																																																																																															
Geschlecht																																																																																																																																	
Männer	52	55																																																																																																																															
Frauen	8	1																																																																																																																															
Tumorlokalisation																																																																																																																																	
Larynx	27	20																																																																																																																															
Hypopharynx	33	36																																																																																																																															
Krankheitsstadium																																																																																																																																	
II	9	4																																																																																																																															
III	35	30																																																																																																																															
IVa	16	22																																																																																																																															
	RCX (RT+ Cisplatin) N=60	RT+ Cetuximab N=56																																																																																																																															
eligibel	156																																																																																																																																
randomisiert	153																																																																																																																																
Evaluierbar nach Induktionschemotherapie	149																																																																																																																																
Responder/ Non-responder	126/ 23																																																																																																																																
Randomisiert	60	56																																																																																																																															
Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)	60	56																																																																																																																															
Ausgewertet, Verträglichkeit (PP)	58	56																																																																																																																															
	Cisplatin Arm (n=60)	Cetuximab Arm (n=56)																																																																																																																															
Larynxerhalt (LP)																																																																																																																																	
3-Monate, % [KI95%]	95% [86–98]	93% [83–97]																																																																																																																															
Funktionaler Larynxerhalt (LFP)																																																																																																																																	
18-Monate, % [KI95%]	87% [76–93]	92% [82–96]																																																																																																																															
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																																																	
18-Monate, % [KI95%]	92% [82–96]	89% [79–95]																																																																																																																															
36-Monate, % [KI95%]	75% [62–85]	73% [60–84]																																																																																																																															
Äkute Toxizität, %																																																																																																																																	
Mukositis– Grad 3–4, %	46%	45%																																																																																																																															
Hauttoxizität 3–4, %	26%	57%																																																																																																																															
Hämatologische Toxizität	14%	0%																																																																																																																															
Protokolländerung wg. akuter Toxizität	57%	34%																																																																																																																															
Spättoxizität (≥ 6Monate nach Behandlungsende)																																																																																																																																	
Residuelle Nierendysfunktion (Grad 1), %	22,4%	0																																																																																																																															
Grad 3–4 Toxizität																																																																																																																																	
Schleimhaut, %	3,5%	1,8%																																																																																																																															
Mundtrockenheit, %	10,3%	8,9%																																																																																																																															
Subkutane Fibrose, %	7,0%	2,0%																																																																																																																															
Neuropathie, %	3,4%	0																																																																																																																															

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------

chemo nicht erreicht, niedrige Power
 - Kurzes Follow-Up
Stärken:
 - Teilnehmer-Flowchart (CONSORT)
 - Intention-to-treat Analyse, Wirksamkeit
 - Deklaration potentieller Interessenkonflikte
 - Studienprotokoll veröffentlicht
 RCT (Phase II)
Funding:
 Sanofi-aventis
 Merck Serono

2.9.2.1. **Unbehandelte rezidivierende und/ oder metastasierende HNSCC**

Vermorken, J. B., et al. (2007). Cetuximab extends survival of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck when added to first line platinum based therapy. Results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Proc Am Soc Clin Oncol* 25(Suppl18: 6091).

Region / Setting: multizentrisch (81 Studienzentren in 17 europäischen Ländern)
Rekrutierungszeitraum: 12/2004–12/2005
Follow-up: Median 19,1 Monate
Einschlusskriterien:
 - Histologisch oder zytologisch gesicherter rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches
 - Alter ≥ 18 Jahre
 - Teilnehmer, die nicht eligibel für lokale Therapie sind
 - Mindestens eine Läsion, die zweidimensional mit CT oder MRT darstellbar ist.
 - Karnofsky-Index >70

Kontrolle: (Platin+ 5-FU)
 alle 3 Wochen für max. 6 Zyklen:
 Cisplatin(100mg/m2 i.v. Tag1) oder Carboplatin (AUC 5 mg/ml/min i.v., Tag1)
 + 5-FU (1000mg/m2/d i.v. über 4Tage/Zyklus)
Intervention: (Platin+ 5-FU+ Cetuximab)
 Gleiches Chemotherapieschema + Cetuximab (Initialdosis 400mg/m2 i.v. Tag1; danach 250mg/m2 i.v. Woche) bis zum Progress oder einer inakzeptabler Toxizität
Teilnehmerfluß: n= 442

	Chemotherapie + Cetuximab (n=222)	Alleinige Chemotherapie (n=220)
--	-----------------------------------	---------------------------------

Gesamtüberleben (OS)
 Progressions-freies Überleben (PFS)
 Ansprechrate (best overall response)
 Krankheitskontrolle (komplette Ansprechen,

	Chemotherapie + Cetuximab (n=222)	Alleinige Chemotherapie (n=220)
Gesamtüberleben (OS)		
Dauer, median in Monaten [KI95%]	10,1 [20,6–41,4]	7,4 [32,8–69,5]
Gesamt	HR=0,80 [0,64–0,99]; p=0,04	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Dauer, median (Monate)	5,6	3,3
Gesamt, [KI95%]	HR=0,54 [0,43–0,67]; p<0,001	
PFS –nur Teilnehmer mit Larynxkarzinom (n=111)		
Dauer, median (Monate)	5,4	4,1

Generierung der Randomisierungssequenz: RCT
 (+) geringes Risiko
Level of Evidence: 1b
Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko
Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko
Verblindung der Endpunkterhebung:

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																																																																																																										
<p>(J.B. Vermorken et al., 2007)</p> <p>Vermorken, J. B., et al. (2008). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. <i>N Engl J Med</i> 359(11): 1116-1127.</p> <p>(J. B. Vermorken et al., 2008)</p> <p>ID: NCT00122460</p> <p>EXTREME</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Adäquate hämatologische, renale & hepatische Laborparameter - Verfügbares Tumorgewebe für die Evaluation der EGFR-Expression - schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorherige chirurgische Therapie oder Bestrahlung <4 Wochen - vorherige systemische Chemotherapie mit Ausnahme von multimodalen Behandlungen lokal fortgeschrittener Erkrankungen, die < 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sind - Nasopharynxkarzinome - Andere gleichzeitige Krebstherapien <p>Teilnehmercharakteristika: n=442</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Chemotherapie + Cetuximab (n=222)</th> <th>Alleinige Chemotherapie (n=220)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min-Max]</td> <td>56</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>197 (89%)</td> <td>202 (92%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>25 (11%)</td> <td>18 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>80(36%)</td> <td>69(31%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>28 (13%)</td> <td>34(15%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>59(27%)</td> <td>52(27%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>27(13%)</td> <td>36(17%)</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>46 (21%)</td> <td>42(19%)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>9(4%)</td> <td>23(10%)</td> </tr> <tr> <td>Ausbreitung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>nur lokoregional rezidivierend</td> <td>118(53%)</td> <td>118(54%)</td> </tr> <tr> <td>Metastasierend mit/ohne lokoregionalem Rezidiv</td> <td>104(47%)</td> <td>102 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Vorherige Behandlung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chemotherapie</td> <td>90(41%)</td> <td>80 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Radiotherapie</td> <td>189(85%)</td> <td>190(86%)</td> </tr> <tr> <td>Anteil EGFR-nachweisbarer Zellen, n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>3/209(1%)</td> <td>5/204 (2%)</td> </tr> <tr> <td>>0 bis <40</td> <td>32/209(15%)</td> <td>32/204(16%)</td> </tr> </tbody> </table>		Chemotherapie + Cetuximab (n=222)	Alleinige Chemotherapie (n=220)	Alter			Median [Min-Max]	56	57	Geschlecht, n(%)			Männer	197 (89%)	202 (92%)	Frauen	25 (11%)	18 (8%)	Tumorklassifikation, n (%)			Oropharynx	80(36%)	69(31%)	Hypopharynx	28 (13%)	34(15%)	Larynx	59(27%)	52(27%)	Hypopharynx	27(13%)	36(17%)	Mundhöhle	46 (21%)	42(19%)	Andere	9(4%)	23(10%)	Ausbreitung			nur lokoregional rezidivierend	118(53%)	118(54%)	Metastasierend mit/ohne lokoregionalem Rezidiv	104(47%)	102 (46%)	Vorherige Behandlung			Chemotherapie	90(41%)	80 (36%)	Radiotherapie	189(85%)	190(86%)	Anteil EGFR-nachweisbarer Zellen, n(%)			0	3/209(1%)	5/204 (2%)	>0 bis <40	32/209(15%)	32/204(16%)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>220</td> <td>222</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)</td> <td>220</td> <td>222</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Verträglichkeit (PP)</td> <td>219</td> <td>215</td> </tr> </tbody> </table>	Randomisiert	220	222	Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)	220	222	Ausgewertet, Verträglichkeit (PP)	219	215	<p>partielles Ansprechen, stabile Erkrankung)</p> <p>Time-to-treatment failure (TTTF)</p> <p>Dauer d. Therapieansprechens</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,67 [0,43-1,03]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ansprechrate (best overall response)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % [KI95%]</td> <td>36% (29-42)</td> <td>20% (15-25)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">OR=2,33 (1,50-3,60); p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Time-to-treatment failure (TTTF)</td> </tr> <tr> <td>Monate, % [KI95%]</td> <td>4,8 (4,0-5,6)</td> <td>3,0 (2,8-3,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,59 (0,48-0,73); p<0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Dauer d. Therapieansprechens</td> </tr> <tr> <td>Monate, % [KI95%]</td> <td>5,6 (4,7-6,0)</td> <td>4,7 (3,6-5,9)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,76 (0,50-1,17); p=0,21</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität (Grad 3-4)</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen, n(%)</td> <td>20 (9%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P<0,001</td> </tr> <tr> <td>Anämie, n(%)</td> <td>29(13%)</td> <td>41(19%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P<0,12</td> </tr> <tr> <td>Gewichtsverlust (Anorexie), n(%)</td> <td>11(5%)</td> <td>3(1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,05</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen, n(%)</td> <td>12 (5%)</td> <td>6(%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,05</td> </tr> <tr> <td>Sepsis (inkl. septischer Schock), n(%)</td> <td>9 (4%)</td> <td>1(<1%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,02</td> </tr> </tbody> </table>	Gesamt, [KI95%]	HR=0,67 [0,43-1,03]		Ansprechrate (best overall response)			Gesamt, % [KI95%]	36% (29-42)	20% (15-25)		OR=2,33 (1,50-3,60); p<0,001		Time-to-treatment failure (TTTF)			Monate, % [KI95%]	4,8 (4,0-5,6)	3,0 (2,8-3,4)		HR=0,59 (0,48-0,73); p<0,001		Dauer d. Therapieansprechens			Monate, % [KI95%]	5,6 (4,7-6,0)	4,7 (3,6-5,9)		HR=0,76 (0,50-1,17); p=0,21		Toxizität (Grad 3-4)			Hautreaktionen, n(%)	20 (9%)	1 (<1%)		P<0,001		Anämie, n(%)	29(13%)	41(19%)		P<0,12		Gewichtsverlust (Anorexie), n(%)	11(5%)	3(1%)		P=0,05		Erbrechen, n(%)	12 (5%)	6(%)		P=0,05		Sepsis (inkl. septischer Schock), n(%)	9 (4%)	1(<1%)		P=0,02		<p>Gesamtüberleben (OS):</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Alle anderen Endpunkte:</p> <p>(?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerzahl mit Larynxkarzinom n=111 <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intention-to-treat Analyse - Flowchart nach CONSORT - Fallzahlplanung—Fallzahl erreicht - Deklaration potentieller Interessenkonflikte - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding:</p> <p>Merck (Darmstadt)</p>	
	Chemotherapie + Cetuximab (n=222)	Alleinige Chemotherapie (n=220)																																																																																																																																														
Alter																																																																																																																																																
Median [Min-Max]	56	57																																																																																																																																														
Geschlecht, n(%)																																																																																																																																																
Männer	197 (89%)	202 (92%)																																																																																																																																														
Frauen	25 (11%)	18 (8%)																																																																																																																																														
Tumorklassifikation, n (%)																																																																																																																																																
Oropharynx	80(36%)	69(31%)																																																																																																																																														
Hypopharynx	28 (13%)	34(15%)																																																																																																																																														
Larynx	59(27%)	52(27%)																																																																																																																																														
Hypopharynx	27(13%)	36(17%)																																																																																																																																														
Mundhöhle	46 (21%)	42(19%)																																																																																																																																														
Andere	9(4%)	23(10%)																																																																																																																																														
Ausbreitung																																																																																																																																																
nur lokoregional rezidivierend	118(53%)	118(54%)																																																																																																																																														
Metastasierend mit/ohne lokoregionalem Rezidiv	104(47%)	102 (46%)																																																																																																																																														
Vorherige Behandlung																																																																																																																																																
Chemotherapie	90(41%)	80 (36%)																																																																																																																																														
Radiotherapie	189(85%)	190(86%)																																																																																																																																														
Anteil EGFR-nachweisbarer Zellen, n(%)																																																																																																																																																
0	3/209(1%)	5/204 (2%)																																																																																																																																														
>0 bis <40	32/209(15%)	32/204(16%)																																																																																																																																														
Randomisiert	220	222																																																																																																																																														
Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT)	220	222																																																																																																																																														
Ausgewertet, Verträglichkeit (PP)	219	215																																																																																																																																														
Gesamt, [KI95%]	HR=0,67 [0,43-1,03]																																																																																																																																															
Ansprechrate (best overall response)																																																																																																																																																
Gesamt, % [KI95%]	36% (29-42)	20% (15-25)																																																																																																																																														
	OR=2,33 (1,50-3,60); p<0,001																																																																																																																																															
Time-to-treatment failure (TTTF)																																																																																																																																																
Monate, % [KI95%]	4,8 (4,0-5,6)	3,0 (2,8-3,4)																																																																																																																																														
	HR=0,59 (0,48-0,73); p<0,001																																																																																																																																															
Dauer d. Therapieansprechens																																																																																																																																																
Monate, % [KI95%]	5,6 (4,7-6,0)	4,7 (3,6-5,9)																																																																																																																																														
	HR=0,76 (0,50-1,17); p=0,21																																																																																																																																															
Toxizität (Grad 3-4)																																																																																																																																																
Hautreaktionen, n(%)	20 (9%)	1 (<1%)																																																																																																																																														
	P<0,001																																																																																																																																															
Anämie, n(%)	29(13%)	41(19%)																																																																																																																																														
	P<0,12																																																																																																																																															
Gewichtsverlust (Anorexie), n(%)	11(5%)	3(1%)																																																																																																																																														
	P=0,05																																																																																																																																															
Erbrechen, n(%)	12 (5%)	6(%)																																																																																																																																														
	P=0,05																																																																																																																																															
Sepsis (inkl. septischer Schock), n(%)	9 (4%)	1(<1%)																																																																																																																																														
	P=0,02																																																																																																																																															

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																																														
Burtress, B., et al. (2005). 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. <i>J Clin Oncol</i> 23(34): 8646-8654. (Burtress et al., 2005) ID: NCT00003809 ECOG-E5397	<table border="1"> <tr> <td>≥40</td> <td>174/209 (83%)</td> <td>167/204(82%)</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Daten</td> <td>13/222 (6%)</td> <td>16/220(7%)</td> </tr> </table>	≥40	174/209 (83%)	167/204(82%)	Fehlende Daten	13/222 (6%)	16/220(7%)	<p>Kontrolle : Placebo (200mg/m2 i.v.Tag1 Zyklus 1; nachfolgende Zyklen 125mg/m2 i.v./Woche)+ Cisplatin (100mg/m2 i.v. Tag1 alle 4 Wochen)</p> <p>Intervention: Cetuximab (200mg/m2 i.v. Tag1 Zyklus 1; nachfolgende Zyklen 125mg/m2 i.v./Woche) + Cisplatin (100mg/m2 i.v. Tag1 alle 4 Wochen)</p> <p>Teilnehmerfluß: n= 117</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cisplatin + Cetuximab (n=57)</th> <th>Cisplatin +Placebo (n=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>57</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention -to-treat), Gesamtüberleben</td> <td>57</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)</td> <td colspan="2">109</td> </tr> </tbody> </table>		Cisplatin + Cetuximab (n=57)	Cisplatin +Placebo (n=60)	Randomisiert	57	60	Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention -to-treat), Gesamtüberleben	57	60	Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)	109		<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Ansprechrate (best overall response)</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cisplatin+ Cetuximab (n=57)</th> <th>Cisplatin+ Placebo (n=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dauer, median in Monaten [KI95%]</td> <td>9,2 [7,1-12,1]</td> <td>8,0 [6,1-10,6]</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Log-Rank p=0,21</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>15,8% [6,3-25,3]</td> <td>9,4% [1,8-16,9]</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dauer, median (Monate)</td> <td>4,2 [3,7-5,6]</td> <td>2,7 [1,9-3,8]</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">HR=0,78[0,54-1,12]</td> </tr> <tr> <td>Ansprechrate (best overall response)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt, %</td> <td>26%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">p=0,03</td> </tr> <tr> <td>Toxizität (Grad 3-4)</td> <td>n=58</td> <td>n=58</td> </tr> <tr> <td>Toxizität, gesamt %</td> <td>90%</td> <td>73%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P=0,02</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen, n</td> <td>77%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P=0,001</td> </tr> <tr> <td>hämatologische Toxizität</td> <td>36%</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P=0,04</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit</td> <td>24%</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">P=0,50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei Patienten, die mit Cetuximab behandelt wurden, war das Gesamtüberleben bei jenen signifikant verbessert, die einen Hautausschlag zeigten (HR=0,42[0,21-0,86])</p>		Cisplatin+ Cetuximab (n=57)	Cisplatin+ Placebo (n=60)	Gesamtüberleben (OS)			Dauer, median in Monaten [KI95%]	9,2 [7,1-12,1]	8,0 [6,1-10,6]	Log-Rank p=0,21			2-Jahre	15,8% [6,3-25,3]	9,4% [1,8-16,9]	Progressionsfreies Überleben (PFS)			Dauer, median (Monate)	4,2 [3,7-5,6]	2,7 [1,9-3,8]	HR=0,78[0,54-1,12]			Ansprechrate (best overall response)			Gesamt, %	26%	10%	p=0,03			Toxizität (Grad 3-4)	n=58	n=58	Toxizität, gesamt %	90%	73%	P=0,02			Hautreaktionen, n	77%	24%	P=0,001			hämatologische Toxizität	36%	18%	P=0,04			Übelkeit	24%	19%	P=0,50			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppen-zuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten): (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geringe Power für einige stat. Analysen - Kein Flowchart nach CONSORT <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intention-to-treat Analyse - Fallzahlplanung 	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	≥40	174/209 (83%)	167/204(82%)																																																																																	
Fehlende Daten	13/222 (6%)	16/220(7%)																																																																																		
	Cisplatin + Cetuximab (n=57)	Cisplatin +Placebo (n=60)																																																																																		
Randomisiert	57	60																																																																																		
Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention -to-treat), Gesamtüberleben	57	60																																																																																		
Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)	109																																																																																			
	Cisplatin+ Cetuximab (n=57)	Cisplatin+ Placebo (n=60)																																																																																		
Gesamtüberleben (OS)																																																																																				
Dauer, median in Monaten [KI95%]	9,2 [7,1-12,1]	8,0 [6,1-10,6]																																																																																		
Log-Rank p=0,21																																																																																				
2-Jahre	15,8% [6,3-25,3]	9,4% [1,8-16,9]																																																																																		
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																																																				
Dauer, median (Monate)	4,2 [3,7-5,6]	2,7 [1,9-3,8]																																																																																		
HR=0,78[0,54-1,12]																																																																																				
Ansprechrate (best overall response)																																																																																				
Gesamt, %	26%	10%																																																																																		
p=0,03																																																																																				
Toxizität (Grad 3-4)	n=58	n=58																																																																																		
Toxizität, gesamt %	90%	73%																																																																																		
P=0,02																																																																																				
Hautreaktionen, n	77%	24%																																																																																		
P=0,001																																																																																				
hämatologische Toxizität	36%	18%																																																																																		
P=0,04																																																																																				
Übelkeit	24%	19%																																																																																		
P=0,50																																																																																				
	<p>Region / Setting: multizentrisch (76 Studienzentren insbesondere USA)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 06/1999-06/2001</p> <p>Follow-up: Median, Monate[Min-Max]: 31[16-47]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Messbare oder nicht-messbare, rezidivierende oder metastasierende Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereiches - dokumentierte Progression der Krankheit mind. 4-Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie oder Nachweis durch Biopsie mind. 8 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung - Heilung im Falle einer vorherigen chirurgischen Behandlung - Keine weiteren malignen Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre (mit Ausnahme von kurativ behandelten Basalzelltumoren der Plattenepithelkarzinomen der Haut oder in-situ Karzinomen des Zervix) - ECOG Performance Status 0-1 - Alter ≥ 18 Jahre - Adäquate hämatologische, renale & hepatische Laborparameter <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induktions- oder adjuvante Chemotherapie innerhalb 3 Monate vom Studieneintritt - Vorherige Chemotherapie für rezidivierende oder metastasierende Erkrankung - Aktive Infektionserkrankung - Hirnmetastasen - Schwangerschaft oder Stillzeit <p>Teilnehmercharakteristika: n=117</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cisplatin + Cetuximab (n=57)</th> <th>Cisplatin +Placebo (n=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min-Max]</td> <td>60,6 [39-85]</td> <td>58,3[32-83]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>41(71,9%)</td> <td>50(83,3%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>16(28,1%)</td> <td>10(16,7%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisierung, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Cisplatin + Cetuximab (n=57)	Cisplatin +Placebo (n=60)	Alter			Median [Min-Max]	60,6 [39-85]	58,3[32-83]	Geschlecht, n(%)			Männer	41(71,9%)	50(83,3%)	Frauen	16(28,1%)	10(16,7%)	Tumorlokalisierung, n (%)																																																																
	Cisplatin + Cetuximab (n=57)	Cisplatin +Placebo (n=60)																																																																																		
Alter																																																																																				
Median [Min-Max]	60,6 [39-85]	58,3[32-83]																																																																																		
Geschlecht, n(%)																																																																																				
Männer	41(71,9%)	50(83,3%)																																																																																		
Frauen	16(28,1%)	10(16,7%)																																																																																		
Tumorlokalisierung, n (%)																																																																																				

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																			
	<table border="1"> <tr><td>Mundhöhle</td><td>11 (19,3%)</td><td>13 (21,7%)</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>18 (31,6%)</td><td>19 (31,7%)</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>4 (7%)</td><td>3 (5%)</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>13 (27%)</td><td>21 (35%)</td></tr> <tr><td>Speicheldrüsen</td><td>1 (1,7%)</td><td>0 (0%)</td></tr> <tr><td>Andere</td><td>6 (10,5%)</td><td>3 (5%)</td></tr> <tr><td>Mehre Lokalisationen</td><td>1 (1,7%)</td><td>0 (0%)</td></tr> <tr><td>Nicht identifiziert</td><td>3 (5,3%)</td><td>1 (1,7%)</td></tr> <tr><td>Metastasierung</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>metastasiert</td><td>35 (61,4)</td><td>41 (68,3)</td></tr> <tr><td>nicht-metastasiert</td><td>22 (38,6%)</td><td>19 (31,7%)</td></tr> <tr><td>Status des Primärtumors</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>eradiziert</td><td>13 (22,8%)</td><td>12 (20,0%)</td></tr> <tr><td>eradiziert, aber lokal rezidiert</td><td>35 (61,4%)</td><td>35 (58,3%)</td></tr> <tr><td>Resterkrankung (residual disease)</td><td>6 (10,5%)</td><td>8 (13,3%)</td></tr> <tr><td>unbehandelt</td><td>1 (1,8%)</td><td>4 (6,7%)</td></tr> <tr><td>unbekannt</td><td>2 (3,5%)</td><td>1 (1,7%)</td></tr> </table>	Mundhöhle	11 (19,3%)	13 (21,7%)	Oropharynx	18 (31,6%)	19 (31,7%)	Hypopharynx	4 (7%)	3 (5%)	Larynx	13 (27%)	21 (35%)	Speicheldrüsen	1 (1,7%)	0 (0%)	Andere	6 (10,5%)	3 (5%)	Mehre Lokalisationen	1 (1,7%)	0 (0%)	Nicht identifiziert	3 (5,3%)	1 (1,7%)	Metastasierung			metastasiert	35 (61,4)	41 (68,3)	nicht-metastasiert	22 (38,6%)	19 (31,7%)	Status des Primärtumors			eradiziert	13 (22,8%)	12 (20,0%)	eradiziert, aber lokal rezidiert	35 (61,4%)	35 (58,3%)	Resterkrankung (residual disease)	6 (10,5%)	8 (13,3%)	unbehandelt	1 (1,8%)	4 (6,7%)	unbekannt	2 (3,5%)	1 (1,7%)				<ul style="list-style-type: none"> - Deklarierung potentieller Interessenkonflikte - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: National Cancer Institute, National Institute of Health, United States Department of Health and Human Services</p>	
Mundhöhle	11 (19,3%)	13 (21,7%)																																																							
Oropharynx	18 (31,6%)	19 (31,7%)																																																							
Hypopharynx	4 (7%)	3 (5%)																																																							
Larynx	13 (27%)	21 (35%)																																																							
Speicheldrüsen	1 (1,7%)	0 (0%)																																																							
Andere	6 (10,5%)	3 (5%)																																																							
Mehre Lokalisationen	1 (1,7%)	0 (0%)																																																							
Nicht identifiziert	3 (5,3%)	1 (1,7%)																																																							
Metastasierung																																																									
metastasiert	35 (61,4)	41 (68,3)																																																							
nicht-metastasiert	22 (38,6%)	19 (31,7%)																																																							
Status des Primärtumors																																																									
eradiziert	13 (22,8%)	12 (20,0%)																																																							
eradiziert, aber lokal rezidiert	35 (61,4%)	35 (58,3%)																																																							
Resterkrankung (residual disease)	6 (10,5%)	8 (13,3%)																																																							
unbehandelt	1 (1,8%)	4 (6,7%)																																																							
unbekannt	2 (3,5%)	1 (1,7%)																																																							
<p>Machiels, J. H., et al. (2010). An open-label, randomized, phase III trial of zalutumumab, a human monoclonal EGF receptor (EGFR) antibody, versus best supportive care, in patients with non-curable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based chemotherapy (ZALUTE) [Abstract]. <i>J Clin Oncol</i>, 28(18 Suppl: LBA5506).</p> <p>(J. H. Machiels et al., 2010)</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch (67 Studienzentren: Europa, Brasilien, Kanada)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 11/2006–06/2009</p> <p>Follow-up: k.A.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Diagnose einer unheilbaren Ersterkrankung oder eines Rezidivs: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx - Therapieversagen bei mind. 1 Zyklus Standard-platinbasierter Chemotherapie - Alter ≥ 18 Jahre <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 oder mehr Chemotherapieprotokolle, die nicht platinbasiert sind - Vorherige Behandlung mit EGFR-Antikörpern und/oder EGFR „small molecule“ Inhibitoren - Bisherige oder aktuelle bösartige Erkrankungen außer Kopf-Hals-Tumoren, mit Ausnahme bestimmter anderer Krebserkrankungen 	<p>Kontrolle: „best supportive care“ (+optional Methotrexat)</p> <p>Intervention: Zalutumumab (individuelle Dosierung nach Hautauschlag)+ „best supportive care“</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zalutumumab</th> <th>Kontrollgruppe- „best supportive care“</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>191</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention-to-treat)</td> <td>191</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)</td> <td>189</td> <td>94</td> </tr> </tbody> </table>		Zalutumumab	Kontrollgruppe- „best supportive care“	Randomisiert	191	95	Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention-to-treat)	191	95	Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)	189	94	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressions-freies Überleben (PFS)</p> <p>Ansprechrate (best overall response)</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zalutumumab (N=191)</th> <th>Kontrollgruppe- „best supportive care“ (N=95)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dauer, median in Monaten [KI97,06%]</td> <td>6,7 [5,8–7,0]</td> <td>5,2 [4,1–6,4]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR 0,77 [0,57–1,05]; p=0,0648 nicht adjustiert</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben nur Teilnehmer Larynxkarzinom n=60</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dauer, median (Monate)</td> <td>6,8</td> <td>6,5</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,21 [0,65–2,22]</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dauer, median (Monate)</td> <td>9,9 [8,7–15,4]</td> <td>8,4 [8,1–11,2]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,63[0,47–0,84]; p=0,012</td> </tr> <tr> <td>Ansprechrate (Tumor response rate)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt, %</td> <td>6,3% [3,3–11,0]</td> <td>1,1% [0,0–5,7]</td> </tr> <tr> <td>Lebensqualität (n=239)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Zalutumumab (N=191)	Kontrollgruppe- „best supportive care“ (N=95)	Gesamtüberleben (OS)			Dauer, median in Monaten [KI97,06%]	6,7 [5,8–7,0]	5,2 [4,1–6,4]		HR 0,77 [0,57–1,05]; p=0,0648 nicht adjustiert		Gesamtüberleben nur Teilnehmer Larynxkarzinom n=60			Dauer, median (Monate)	6,8	6,5	Gesamt, [KI95%]	HR=1,21 [0,65–2,22]		Progressionsfreies Überleben (PFS)			Dauer, median (Monate)	9,9 [8,7–15,4]	8,4 [8,1–11,2]		HR=0,63[0,47–0,84]; p=0,012		Ansprechrate (Tumor response rate)			Gesamt, %	6,3% [3,3–11,0]	1,1% [0,0–5,7]	Lebensqualität (n=239)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppen-zuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko -open label</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	Zalutumumab	Kontrollgruppe- „best supportive care“																																																							
Randomisiert	191	95																																																							
Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention-to-treat)	191	95																																																							
Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)	189	94																																																							
	Zalutumumab (N=191)	Kontrollgruppe- „best supportive care“ (N=95)																																																							
Gesamtüberleben (OS)																																																									
Dauer, median in Monaten [KI97,06%]	6,7 [5,8–7,0]	5,2 [4,1–6,4]																																																							
	HR 0,77 [0,57–1,05]; p=0,0648 nicht adjustiert																																																								
Gesamtüberleben nur Teilnehmer Larynxkarzinom n=60																																																									
Dauer, median (Monate)	6,8	6,5																																																							
Gesamt, [KI95%]	HR=1,21 [0,65–2,22]																																																								
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																									
Dauer, median (Monate)	9,9 [8,7–15,4]	8,4 [8,1–11,2]																																																							
	HR=0,63[0,47–0,84]; p=0,012																																																								
Ansprechrate (Tumor response rate)																																																									
Gesamt, %	6,3% [3,3–11,0]	1,1% [0,0–5,7]																																																							
Lebensqualität (n=239)																																																									

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																																																																
<p>Machiels, J. P., et al. (2011). Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 12(4): 333-343.</p> <p>(J. P. Machiels et al., 2011)</p> <p>ID: NCT00382031 ZALUTE</p>	<p>Teilnehmercharakteristika: n=286</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Zalutumumab (N=191)</td> <td>Kontrollgruppe „best supportive care“ (N=95)</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min-Max]</td> <td>57 [29-81]</td> <td>58 [28-62]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>169(88%)</td> <td>83(87%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>22(12%)</td> <td>12(13%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>64(34%)</td> <td>24(25%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>53(28%)</td> <td>26(27%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>35(18%)</td> <td>19(20%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>36(19%)</td> <td>24(25%)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>3(2%)</td> <td>2(2%)</td> </tr> <tr> <td>Lokalisation des Rezidivs bei Studieneinschluss</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen, mit/ohne lokales/regionales Rezidiv</td> <td>124(65%)</td> <td>63(66%)</td> </tr> <tr> <td>ausschließlich lokales/regionales Rezidiv</td> <td>67(35%)</td> <td>32(34%)</td> </tr> <tr> <td>bisherige Therapie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alleinige RT</td> <td>80(42%)</td> <td>37(39%)</td> </tr> <tr> <td>Chirurgie</td> <td>104(54%)</td> <td>53(56%)</td> </tr> <tr> <td>Kurative Radiochemotherapie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- adjuvante Chemotherapie</td> <td>3(2%)</td> <td>1(1%)</td> </tr> <tr> <td>- konkurrierende Chemotherapie</td> <td>72(38%)</td> <td>38(40%)</td> </tr> <tr> <td>- Induktionschemotherapie</td> <td>30(16%)</td> <td>16(17%)</td> </tr> <tr> <td>EGFR-Expression (Immunodiagnostik)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>22(15%)</td> <td>15(27%)</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>51(35%)</td> <td>16(29%)</td> </tr> <tr> <td>3+</td> <td>74(50%)</td> <td>24(44%)</td> </tr> </table>		Zalutumumab (N=191)	Kontrollgruppe „best supportive care“ (N=95)	Alter			Median [Min-Max]	57 [29-81]	58 [28-62]	Geschlecht, n(%)			Männer	169(88%)	83(87%)	Frauen	22(12%)	12(13%)	Tumorklassifikation, n (%)			Mundhöhle	64(34%)	24(25%)	Oropharynx	53(28%)	26(27%)	Hypopharynx	35(18%)	19(20%)	Larynx	36(19%)	24(25%)	Andere	3(2%)	2(2%)	Lokalisation des Rezidivs bei Studieneinschluss			Fernmetastasen, mit/ohne lokales/regionales Rezidiv	124(65%)	63(66%)	ausschließlich lokales/regionales Rezidiv	67(35%)	32(34%)	bisherige Therapie			Alleinige RT	80(42%)	37(39%)	Chirurgie	104(54%)	53(56%)	Kurative Radiochemotherapie			- adjuvante Chemotherapie	3(2%)	1(1%)	- konkurrierende Chemotherapie	72(38%)	38(40%)	- Induktionschemotherapie	30(16%)	16(17%)	EGFR-Expression (Immunodiagnostik)			1+	22(15%)	15(27%)	2+	51(35%)	16(29%)	3+	74(50%)	24(44%)	<p>Kontrolle: Methotrexate 40mg/m² pro Woche</p> <p>Intervention 1: Gefitinib 250mg</p> <p>Intervention 2: Gefitinib 500mg</p>	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Therapieansprechen</p> <p>Lebensqualität:</p>	<p>Die zusätzliche Gabe von Zalutumumab zum „best supportive care“ zeigte keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Studienteilnehmer</p> <table border="1"> <tr> <td>Toxizität (Grad 3-4)</td> <td>n=189</td> <td>n=94</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen, n(%)</td> <td>39(21%)</td> <td>0(0%)</td> </tr> <tr> <td>Anämie, n(%)</td> <td>11(6%)</td> <td>5(5%)</td> </tr> <tr> <td>Gewichtsverlust, n(%)</td> <td>4(2%)</td> <td>2(2%)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen, n(%)</td> <td>28(15%)</td> <td>8(9%)</td> </tr> <tr> <td>Blutung des Tumors, n(%)</td> <td>28(15%)</td> <td>13(14%)</td> </tr> </table>	Toxizität (Grad 3-4)	n=189	n=94	Hautreaktionen, n(%)	39(21%)	0(0%)	Anämie, n(%)	11(6%)	5(5%)	Gewichtsverlust, n(%)	4(2%)	2(2%)	Infektionen, n(%)	28(15%)	8(9%)	Blutung des Tumors, n(%)	28(15%)	13(14%)	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fehlende Daten bei Lebensqualität(QoL), Imputation <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teilnehmerflowchart (CONSORT) Intention-to-treat Analyse, Wirksamkeit Per-protocol Analyse für Sicherheit/Nebenwirkungen Fallzahlplanung Deklaration potentieller Interessenkonflikte Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: Genmab</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	Zalutumumab (N=191)	Kontrollgruppe „best supportive care“ (N=95)																																																																																																				
Alter																																																																																																						
Median [Min-Max]	57 [29-81]	58 [28-62]																																																																																																				
Geschlecht, n(%)																																																																																																						
Männer	169(88%)	83(87%)																																																																																																				
Frauen	22(12%)	12(13%)																																																																																																				
Tumorklassifikation, n (%)																																																																																																						
Mundhöhle	64(34%)	24(25%)																																																																																																				
Oropharynx	53(28%)	26(27%)																																																																																																				
Hypopharynx	35(18%)	19(20%)																																																																																																				
Larynx	36(19%)	24(25%)																																																																																																				
Andere	3(2%)	2(2%)																																																																																																				
Lokalisation des Rezidivs bei Studieneinschluss																																																																																																						
Fernmetastasen, mit/ohne lokales/regionales Rezidiv	124(65%)	63(66%)																																																																																																				
ausschließlich lokales/regionales Rezidiv	67(35%)	32(34%)																																																																																																				
bisherige Therapie																																																																																																						
Alleinige RT	80(42%)	37(39%)																																																																																																				
Chirurgie	104(54%)	53(56%)																																																																																																				
Kurative Radiochemotherapie																																																																																																						
- adjuvante Chemotherapie	3(2%)	1(1%)																																																																																																				
- konkurrierende Chemotherapie	72(38%)	38(40%)																																																																																																				
- Induktionschemotherapie	30(16%)	16(17%)																																																																																																				
EGFR-Expression (Immunodiagnostik)																																																																																																						
1+	22(15%)	15(27%)																																																																																																				
2+	51(35%)	16(29%)																																																																																																				
3+	74(50%)	24(44%)																																																																																																				
Toxizität (Grad 3-4)	n=189	n=94																																																																																																				
Hautreaktionen, n(%)	39(21%)	0(0%)																																																																																																				
Anämie, n(%)	11(6%)	5(5%)																																																																																																				
Gewichtsverlust, n(%)	4(2%)	2(2%)																																																																																																				
Infektionen, n(%)	28(15%)	8(9%)																																																																																																				
Blutung des Tumors, n(%)	28(15%)	13(14%)																																																																																																				
<p>Stewart, J., et al. (2007). A phase III randomized parallel-group study of gefitinib (IRESSA) versus methotrexate (IMEX) in patients</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch (123 Studienzentren weltweit)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 12/2003-01/2006</p> <p>Follow-up: Median: 6,2 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: Methotrexate 40mg/m² pro Woche</p> <p>Intervention 1: Gefitinib 250mg</p> <p>Intervention 2: Gefitinib 500mg</p>	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Therapieansprechen</p> <p>Lebensqualität:</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Gefitinib 250mg (N=158)</td> <td>Gefitinib 500mg (N=167)</td> <td>Methotrexate (N=161)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (OS)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dauer, median (Monate)</td> <td>5,6</td> <td>6,0</td> <td>6,7</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="3">HR=1,22 [0,95-1,57]; p=0,12 Gefitinib 250mg vs Methotrexate</td> </tr> </table>		Gefitinib 250mg (N=158)	Gefitinib 500mg (N=167)	Methotrexate (N=161)	Gesamtüberleben (OS)				Dauer, median (Monate)	5,6	6,0	6,7	Gesamt, [KI95%]	HR=1,22 [0,95-1,57]; p=0,12 Gefitinib 250mg vs Methotrexate			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>																																																																																
	Gefitinib 250mg (N=158)	Gefitinib 500mg (N=167)	Methotrexate (N=161)																																																																																																			
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																						
Dauer, median (Monate)	5,6	6,0	6,7																																																																																																			
Gesamt, [KI95%]	HR=1,22 [0,95-1,57]; p=0,12 Gefitinib 250mg vs Methotrexate																																																																																																					

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																																																																																																																								
<p>with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [Abstract]. <i>Proc Am Assoc Cancer Res.</i>: A3522.</p> <p>(J. Stewart et al., 2007)</p> <p>Stewart, J., et al. (2009). Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. <i>J Clin Oncol</i> 27(11): 1864-1871.</p> <p>(J. S. Stewart et al., 2009b)</p>	<p>Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Nasenhöhle- abgesichert durch Biopsie</p> <p>Performance Status WHO ≤2 und Lebenserwartung ≥8 Wochen</p> <p>Alter ≥18 Jahre</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Primärtumore des Nasopharynx, der paranasalen Sinuse, Speicheldrüsen Allergien gegenüber der Studienmedikation Flüssigkeitsansammlungen (z.B. Aszites) Organversagen (→nicht adäquate hämatologische, renale & hepatische Laborparameter) Chronische Toxizität >Grad 2 durch andere Krebstherapie Interstitielle Lungenerkrankung Nicht-kontrollierte systemische Erkrankung , die nicht mit der Krebserkrankung in Zusammenhang steht Schwangerschaft, Stillzeit Einnahme von Phenytoin, Carbamazepin, Rifampizin, Barbituraten oder Johanniskraut Hirnmetastasen Andere experimentelle Medikamente <p>Teilnehmercharakteristika: n=486</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gefitinib 250mg (N=158)</th> <th>Gefitinib 500mg (N=167)</th> <th>Methotrexate (N=161)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤ 64</td> <td>67%</td> <td>72%</td> <td>73%</td> </tr> <tr> <td>65-74</td> <td>27%</td> <td>21%</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>≥75</td> <td>6%</td> <td>7%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, n(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>132(84%)</td> <td>128(77%)</td> <td>136(84%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>26(16%)</td> <td>39(23%)</td> <td>25(16%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>51(32%)</td> <td>53(32%)</td> <td>51(32%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>43(27%)</td> <td>44(26%)</td> <td>36(22%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>18(11%)</td> <td>16(9,6%)</td> <td>21(13%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>34(22%)</td> <td>45(27%)</td> <td>39(24%)</td> </tr> <tr> <td>Nasenhöhle</td> <td>0</td> <td>3(2%)</td> <td>1(0,6%)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>13(8,2%)</td> <td>6(4%)</td> <td>13(8%)</td> </tr> </tbody> </table>		Gefitinib 250mg (N=158)	Gefitinib 500mg (N=167)	Methotrexate (N=161)	Alter				≤ 64	67%	72%	73%	65-74	27%	21%	22%	≥75	6%	7%	5%	Geschlecht, n(%)				Männer	132(84%)	128(77%)	136(84%)	Frauen	26(16%)	39(23%)	25(16%)	Tumorklassifikation, n (%)				Mundhöhle	51(32%)	53(32%)	51(32%)	Oropharynx	43(27%)	44(26%)	36(22%)	Hypopharynx	18(11%)	16(9,6%)	21(13%)	Larynx	34(22%)	45(27%)	39(24%)	Nasenhöhle	0	3(2%)	1(0,6%)	Andere	13(8,2%)	6(4%)	13(8%)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gefitinib 250mg</th> <th>Gefitinib 500mg</th> <th>Methotrexate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>158</td> <td>167</td> <td>161</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention -to-treat)</td> <td>158</td> <td>167</td> <td>161</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)</td> <td>158</td> <td>166</td> <td>159</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet Therapieansprechen</td> <td>147</td> <td>157</td> <td>152</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet Lebensqualität</td> <td>97</td> <td>111</td> <td>84</td> </tr> </tbody> </table>		Gefitinib 250mg	Gefitinib 500mg	Methotrexate	Randomisiert	158	167	161	Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention -to-treat)	158	167	161	Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)	158	166	159	Ausgewertet Therapieansprechen	147	157	152	Ausgewertet Lebensqualität	97	111	84	<p>Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck (FACT-H&N) Symptom Index (FHNSI-10)</p>	<table border="1"> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="3">HR=1,12 [0,87-1,43]; p=0,39 Gefitinib 500 mg vs Methotrexate</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Therapieansprechen (Tumor response rate)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt-ORR (%)</td> <td>2,7%</td> <td>7,6%</td> <td>3,9%</td> </tr> <tr> <td>Vergleich, [KI95%]</td> <td colspan="3">OR=0,69 [0,19-2,50]; p=0,57 Gefitinib 250mg vs Methotrexate</td> </tr> <tr> <td>Vergleich, [KI95%]</td> <td colspan="3">OR=2,04 [0,74-5,56]; p=0,17 Gefitinib 500 mg vs Methotrexate</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td>Verbesserungsraten, % (FACT-H&N)</td> <td>13,4%</td> <td>18,9%</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>Verbesserungsraten, % (FHNSI-10)</td> <td>14,4%</td> <td>37,8%</td> <td>22,6%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Toxizität (CTC Grad 3-5), %</td> </tr> <tr> <td>Hautausschlag</td> <td>1,3%</td> <td>3,0%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Gewichtsverlust</td> <td>0%</td> <td>0,6%</td> <td>1,3%</td> </tr> <tr> <td>Schluckstörungen</td> <td>3,8%</td> <td>3,0%</td> <td>1,3%</td> </tr> <tr> <td>Blutung des Tumors</td> <td>2,5%</td> <td>1,2%</td> <td>2,5%</td> </tr> </table>	Gesamt, [KI95%]	HR=1,12 [0,87-1,43]; p=0,39 Gefitinib 500 mg vs Methotrexate			Therapieansprechen (Tumor response rate)				Gesamt-ORR (%)	2,7%	7,6%	3,9%	Vergleich, [KI95%]	OR=0,69 [0,19-2,50]; p=0,57 Gefitinib 250mg vs Methotrexate			Vergleich, [KI95%]	OR=2,04 [0,74-5,56]; p=0,17 Gefitinib 500 mg vs Methotrexate			Lebensqualität				Verbesserungsraten, % (FACT-H&N)	13,4%	18,9%	8,3%	Verbesserungsraten, % (FHNSI-10)	14,4%	37,8%	22,6%	Toxizität (CTC Grad 3-5), %				Hautausschlag	1,3%	3,0%	0,6%	Gewichtsverlust	0%	0,6%	1,3%	Schluckstörungen	3,8%	3,0%	1,3%	Blutung des Tumors	2,5%	1,2%	2,5%	<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko Dosis Gefitinib verblindet, Keine Verblindung für Methotrexate</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko Lebensqualität: (-) hohes Risiko Patient-reported Outcome</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (?) unklares Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fehlende Daten bei Lebensqualität(QoL) Randomisierung und Geheimhaltung nicht ausreichend beschrieben Funding nicht angegeben <p>Stärken:</p>	<p>Bewertung anhand von Stewart, J., et al. (2009).</p>
	Gefitinib 250mg (N=158)	Gefitinib 500mg (N=167)	Methotrexate (N=161)																																																																																																																																											
Alter																																																																																																																																														
≤ 64	67%	72%	73%																																																																																																																																											
65-74	27%	21%	22%																																																																																																																																											
≥75	6%	7%	5%																																																																																																																																											
Geschlecht, n(%)																																																																																																																																														
Männer	132(84%)	128(77%)	136(84%)																																																																																																																																											
Frauen	26(16%)	39(23%)	25(16%)																																																																																																																																											
Tumorklassifikation, n (%)																																																																																																																																														
Mundhöhle	51(32%)	53(32%)	51(32%)																																																																																																																																											
Oropharynx	43(27%)	44(26%)	36(22%)																																																																																																																																											
Hypopharynx	18(11%)	16(9,6%)	21(13%)																																																																																																																																											
Larynx	34(22%)	45(27%)	39(24%)																																																																																																																																											
Nasenhöhle	0	3(2%)	1(0,6%)																																																																																																																																											
Andere	13(8,2%)	6(4%)	13(8%)																																																																																																																																											
	Gefitinib 250mg	Gefitinib 500mg	Methotrexate																																																																																																																																											
Randomisiert	158	167	161																																																																																																																																											
Ausgewertet, Wirksamkeit (ITT-intention -to-treat)	158	167	161																																																																																																																																											
Ausgewertet, Toxizität (PP-per protocol)	158	166	159																																																																																																																																											
Ausgewertet Therapieansprechen	147	157	152																																																																																																																																											
Ausgewertet Lebensqualität	97	111	84																																																																																																																																											
Gesamt, [KI95%]	HR=1,12 [0,87-1,43]; p=0,39 Gefitinib 500 mg vs Methotrexate																																																																																																																																													
Therapieansprechen (Tumor response rate)																																																																																																																																														
Gesamt-ORR (%)	2,7%	7,6%	3,9%																																																																																																																																											
Vergleich, [KI95%]	OR=0,69 [0,19-2,50]; p=0,57 Gefitinib 250mg vs Methotrexate																																																																																																																																													
Vergleich, [KI95%]	OR=2,04 [0,74-5,56]; p=0,17 Gefitinib 500 mg vs Methotrexate																																																																																																																																													
Lebensqualität																																																																																																																																														
Verbesserungsraten, % (FACT-H&N)	13,4%	18,9%	8,3%																																																																																																																																											
Verbesserungsraten, % (FHNSI-10)	14,4%	37,8%	22,6%																																																																																																																																											
Toxizität (CTC Grad 3-5), %																																																																																																																																														
Hautausschlag	1,3%	3,0%	0,6%																																																																																																																																											
Gewichtsverlust	0%	0,6%	1,3%																																																																																																																																											
Schluckstörungen	3,8%	3,0%	1,3%																																																																																																																																											
Blutung des Tumors	2,5%	1,2%	2,5%																																																																																																																																											

2.9. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.6: Radio(chemo)therapie mit EGFR vs. konventionelle Radio(-chemo)therapie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Evidenzlevel																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Rezidiv bei Randomisierung, n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lokoregionales Rezidiv</td> <td>91 (58%)</td> <td>99 (59%)</td> <td>100 (62%)</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen</td> <td>70 (44%)</td> <td>67 (40%)</td> <td>60 (37%)</td> </tr> <tr> <td>Leber</td> <td>10 (6%)</td> <td>7 (4%)</td> <td>8 (30%)</td> </tr> <tr> <td>Knochen</td> <td>9 (6%)</td> <td>9 (5%)</td> <td>12 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Lunge</td> <td>53 (34%)</td> <td>49 (29%)</td> <td>44 (27%)</td> </tr> <tr> <td>Haut/Weichteilgewebe</td> <td>8 (5%)</td> <td>6 (4%)</td> <td>9 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Lymphknoten</td> <td>13 (8%)</td> <td>14 (8%)</td> <td>18 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>0 (0%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>2 (1%)</td> </tr> </tbody> </table>	Rezidiv bei Randomisierung, n(%)				Lokoregionales Rezidiv	91 (58%)	99 (59%)	100 (62%)	Fernmetastasen	70 (44%)	67 (40%)	60 (37%)	Leber	10 (6%)	7 (4%)	8 (30%)	Knochen	9 (6%)	9 (5%)	12 (8%)	Lunge	53 (34%)	49 (29%)	44 (27%)	Haut/Weichteilgewebe	8 (5%)	6 (4%)	9 (6%)	Lymphknoten	13 (8%)	14 (8%)	18 (11%)	Andere	0 (0%)	2 (1%)	2 (1%)				<ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerflowchart (CONSORT) - Intention-to-treat Analyse, Wirksamkeit - Per-protocol Analyse für Sicherheit/ Nebenwirkungen - Fallzahlplanung - Deklaration potentieller Interessenkonflikte <p>Funding: unklar</p>	
Rezidiv bei Randomisierung, n(%)																																										
Lokoregionales Rezidiv	91 (58%)	99 (59%)	100 (62%)																																							
Fernmetastasen	70 (44%)	67 (40%)	60 (37%)																																							
Leber	10 (6%)	7 (4%)	8 (30%)																																							
Knochen	9 (6%)	9 (5%)	12 (8%)																																							
Lunge	53 (34%)	49 (29%)	44 (27%)																																							
Haut/Weichteilgewebe	8 (5%)	6 (4%)	9 (6%)																																							
Lymphknoten	13 (8%)	14 (8%)	18 (11%)																																							
Andere	0 (0%)	2 (1%)	2 (1%)																																							

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Fragestellung: Ist ein konventionelles Fraktionierungsschema bei der primären Radiotherapie einem alternativen Fraktionierungsschema (Hyperfraktionierung/ Akzelerierung) hinsichtlich des Überlebens, der Funktionalität und der Lebensqualität gleichwertig?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.10.1. Aggregierte Evidenz

<p>Baujat, B., et al. (2010). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. Cochrane Database Syst Rev (12): Cd002026.</p> <p>(Baujat et al., 2010)</p>	<p>Design: systematisches Review (Cochrane) mit gepoolter Individualdatenanalyse</p> <p>Suchdatum: 8 August 2010 (letztes Suchdatum)</p> <p>Datenbanken: Cochrane Ear, nose and Throat Disorders group trial register; CENTRAL (2010, Issue3); PubMed; EMBASE; CINAHL; Web of Science; BIOSIS Previews; Cambridge Scientific Abstracts; ISRCTN und weitere Quellen für publizierte und nicht-publizierte Studien</p> <p>Eingeschlossene Studien: 15 RCTs: BCCA 9113 (Jackson, 1997); CAIR (Skladowski, 2000) ; CHART (Dische, 1997); DAHANCA (Overgaard, 2003); EORTC 22791 (Horiot, 1992); EORTC 22851 (Horiot, 1997); GORTEC 9402 (Bourhis, 2006); KBN PO 79 (Hliniak, 2002); Oro 9301 (Olimi, 2003); PMHToronto (Cummings, 2007); RIO (Pinto, 1991); RTOG 7913 (Marcial, 1987); RTOG 9003HF (Fu, 2000); RTOG 9003B (Fu, 2000); RTOG 9003S (Fu,2000); TROG 9101 (Poulsen, 2001); Vienna (Dobrowsky, 2000)</p> <p>(RTOG 2003: 4–armige Studie, Kontrollgruppe wurde 3x eingerechnet daher n=7073 insgesamt)</p> <p>Einschlusskriterien: – RCTs</p>	<p>Kontrolle: Konventionelle RT 2 Gy Fraktionen 5 Tage/Woche (Gesamt 66–70Gy)</p> <p>Intervention: hyperfraktionierte und/oder akzelerierte RT</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>15 Studien (n=6515 Patienten)</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet: lokales und</td> <td>14/15 Trials (n=6410 Patienten)</td> </tr> </table>	Ausgewertet	15 Studien (n=6515 Patienten)	Ausgewertet: lokales und	14/15 Trials (n=6410 Patienten)	<p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Lokale/ regionale Kontrolle</p> <p>Fernmetastasen</p>	<p>Gesamtüberleben (OS):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hyperfraktionierung vs. konventionelle RT</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung ohne Dosisanpassung</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung mit Reduktion der Gesamtdosis</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben, 5–Jahre</td> <td>36,7% vs. 28,5%</td> <td>44,4% vs. 42,4%</td> <td>31,9% vs. 30,2%</td> <td>39,7% vs. 36,3%</td> </tr> <tr> <td>Absolute Differenz, 5–Jahre</td> <td>8,2% ± 2,6%</td> <td>2,0% ± 1,7%</td> <td>1,7% ± 2,3%</td> <td>3,4% ± 1,2%</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio (Tod)</td> <td>0,78[0,69;0,89] P<0,002 I²=0%</td> <td>0,97[0,89;1,09] p=0,41 I²=72%</td> <td>0,94[0,84;1,05] p=0,52 I²=0%</td> <td>0,92[0,86;0,97] P=0,0034 I²=58%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lokale und regionale Kontrolle/ Fernmetastasierung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hyperfraktionierung vs. konventionelle RT</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung ohne Dosisanpassung</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung mit Reduktion</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Hyperfraktionierung vs. konventionelle RT	Akzelerierte Fraktionierung ohne Dosisanpassung	Akzelerierte Fraktionierung mit Reduktion der Gesamtdosis	Gesamt	Gesamtüberleben, 5–Jahre	36,7% vs. 28,5%	44,4% vs. 42,4%	31,9% vs. 30,2%	39,7% vs. 36,3%	Absolute Differenz, 5–Jahre	8,2% ± 2,6%	2,0% ± 1,7%	1,7% ± 2,3%	3,4% ± 1,2%	Hazard ratio (Tod)	0,78[0,69;0,89] P<0,002 I ² =0%	0,97[0,89;1,09] p=0,41 I ² =72%	0,94[0,84;1,05] p=0,52 I ² =0%	0,92[0,86;0,97] P=0,0034 I ² =58%		Hyperfraktionierung vs. konventionelle RT	Akzelerierte Fraktionierung ohne Dosisanpassung	Akzelerierte Fraktionierung mit Reduktion	Gesamt						<p>9/11 Amstar Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde nicht eruiert (keine Funnel-Plot, keine statistische Tests) – Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden in den Tabellen nicht dargestellt <p>Schwächen: ---</p>	<p>Studientyp: systematisches Review (Cochrane) und Meta-Analyse mit gepoolten Individualdaten.</p> <p>Level of Evidence: 1a</p>
Ausgewertet	15 Studien (n=6515 Patienten)																																							
Ausgewertet: lokales und	14/15 Trials (n=6410 Patienten)																																							
	Hyperfraktionierung vs. konventionelle RT	Akzelerierte Fraktionierung ohne Dosisanpassung	Akzelerierte Fraktionierung mit Reduktion der Gesamtdosis	Gesamt																																				
Gesamtüberleben, 5–Jahre	36,7% vs. 28,5%	44,4% vs. 42,4%	31,9% vs. 30,2%	39,7% vs. 36,3%																																				
Absolute Differenz, 5–Jahre	8,2% ± 2,6%	2,0% ± 1,7%	1,7% ± 2,3%	3,4% ± 1,2%																																				
Hazard ratio (Tod)	0,78[0,69;0,89] P<0,002 I ² =0%	0,97[0,89;1,09] p=0,41 I ² =72%	0,94[0,84;1,05] p=0,52 I ² =0%	0,92[0,86;0,97] P=0,0034 I ² =58%																																				
	Hyperfraktionierung vs. konventionelle RT	Akzelerierte Fraktionierung ohne Dosisanpassung	Akzelerierte Fraktionierung mit Reduktion	Gesamt																																				

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																		
	<p>– Vergleich von konventionelle Radiotherapie vs. hyperfraktionierte Radiotherapie in Patienten mit nicht-metastasiertem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen</p> <p>– Rekrutierungszeitraum:1970-1998</p> <p>– Randomisierungstechnik, die Behandlungszuteilung unvorhersagbar macht.</p> <p>– Nicht konfudiert: z.B. Studien, sollten sich nur in bezüglich Radiotherapiemodalitäten unterscheiden</p> <p>– Einschluss von Teilnehmern mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder des Larynx.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>– Randomisierte Studien mit ausschließlich oder zumeist Nasopharynxkarzinomen</p> <p>– Studien ohne einen Studienarm mit konventioneller Strahlen therapie</p> <p>– Studien mit postoperativer Radiotherapie</p> <p>– Studienteilnehmer mit Fernmetastasen</p> <p>Follow-up: Median 6 Jahre [4-10 Jahre]</p> <p>Teilnehmercharakteristika:n=6515 (bzw. n=7072,da Kontrollgruppe RTOG 9003 3x berücksichtigt wurde.)</p> <p>– Bisher unbehandelte Patienten</p> <p>– Nicht-metastasierte Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome</p> <p>– Tumorlokalisation meistens Oropharynx und Larynx</p> <p>– 74% der Studienteilnehmer mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien: III-IV (UICC, 2002)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle RT (n=3423)</th> <th>Veränderte fraktionierte RT (n=3650)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>2777 (82%)</td> <td>3005 (83%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>632 (19%)</td> <td>630 (17%)</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><=50</td> <td>631 (19%)</td> <td>680 (19%)</td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle RT (n=3423)	Veränderte fraktionierte RT (n=3650)	Geschlecht			Männer	2777 (82%)	3005 (83%)	Frauen	632 (19%)	630 (17%)	Alter			<=50	631 (19%)	680 (19%)	<p>regionalen Therapieversagen</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>der Gesamtdosis</th> <th>alt. Fraktionierung vs. konventionelle Fraktionierung)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionales Therapieversagen (Rezidiv), 5-Jahre</td> <td>48,5% vs. 57,9%</td> <td>40,2% vs. 47,5%</td> </tr> <tr> <td>Absolute Differenz, 5-Jahre</td> <td>9,4±3,0%</td> <td>7,3±1,7%</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)</td> <td>0,76 [0,66;0,89]</td> <td>0,79 [0,72;0,87]</td> </tr> <tr> <td>P-value overall treatment effect</td> <td colspan="2">p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokale Kontrolle (LC)</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)</td> <td>0,75 [0,63;0,89]</td> <td>0,74 [0,67;0,83]</td> </tr> <tr> <td>P-value overall treatment effect</td> <td colspan="2">p<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Regionale Kontrolle (RC)</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)</td> <td>0,83 [0,66;1,03]</td> <td>0,90 [0,77;1,04]</td> </tr> <tr> <td>P-value overall treatment effect</td> <td colspan="2">p=0,01</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kontrolle bzgl. Fernmetastasen (Distant Control)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>57,5% vs. 59,8%</td> <td>46,5% vs. 52,9%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2,3±2,5%</td> <td>6,4±1,3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0,90 [0,80;1,02]</td> <td>0,82 [0,77;0,88]</td> </tr> </tbody> </table>		der Gesamtdosis	alt. Fraktionierung vs. konventionelle Fraktionierung)	Lokoregionale Kontrolle (LRC)			Lokoregionales Therapieversagen (Rezidiv), 5-Jahre	48,5% vs. 57,9%	40,2% vs. 47,5%	Absolute Differenz, 5-Jahre	9,4±3,0%	7,3±1,7%	Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)	0,76 [0,66;0,89]	0,79 [0,72;0,87]	P-value overall treatment effect	p<0,0001		Lokale Kontrolle (LC)			Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)	0,75 [0,63;0,89]	0,74 [0,67;0,83]	P-value overall treatment effect	p<0,0001		Regionale Kontrolle (RC)			Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)	0,83 [0,66;1,03]	0,90 [0,77;1,04]	P-value overall treatment effect	p=0,01		Kontrolle bzgl. Fernmetastasen (Distant Control)				57,5% vs. 59,8%	46,5% vs. 52,9%		2,3±2,5%	6,4±1,3%		0,90 [0,80;1,02]	0,82 [0,77;0,88]	<p>Stärken:</p> <p>Gepoolted Individualdatenanalyse</p> <p>Funding:</p> <p>– Institut Gustave-Roussy, France.</p> <p>– Association pour la Recherche sur le Cancer n°5137, France.</p> <p>– Programme Hospitalier de Recherche Clinique n°IDF98083, France.</p> <p>– Ligue Nationale Contre le Cancer, France.</p> <p>– Sanofi Aventis unrestricted grant, France.</p> <p>– US National Cancer Institute 2U10CA11488-36, USA.</p>	
	konventionelle RT (n=3423)	Veränderte fraktionierte RT (n=3650)																																																																						
Geschlecht																																																																								
Männer	2777 (82%)	3005 (83%)																																																																						
Frauen	632 (19%)	630 (17%)																																																																						
Alter																																																																								
<=50	631 (19%)	680 (19%)																																																																						
	der Gesamtdosis	alt. Fraktionierung vs. konventionelle Fraktionierung)																																																																						
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																																																								
Lokoregionales Therapieversagen (Rezidiv), 5-Jahre	48,5% vs. 57,9%	40,2% vs. 47,5%																																																																						
Absolute Differenz, 5-Jahre	9,4±3,0%	7,3±1,7%																																																																						
Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)	0,76 [0,66;0,89]	0,79 [0,72;0,87]																																																																						
P-value overall treatment effect	p<0,0001																																																																							
Lokale Kontrolle (LC)																																																																								
Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)	0,75 [0,63;0,89]	0,74 [0,67;0,83]																																																																						
P-value overall treatment effect	p<0,0001																																																																							
Regionale Kontrolle (RC)																																																																								
Hazard ratio [KI95%] (Rezidiv)	0,83 [0,66;1,03]	0,90 [0,77;1,04]																																																																						
P-value overall treatment effect	p=0,01																																																																							
Kontrolle bzgl. Fernmetastasen (Distant Control)																																																																								
	57,5% vs. 59,8%	46,5% vs. 52,9%																																																																						
	2,3±2,5%	6,4±1,3%																																																																						
	0,90 [0,80;1,02]	0,82 [0,77;0,88]																																																																						

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																															
	<table border="1"> <tr><td>51-60</td><td>1128 (33%)</td><td>1172 (32%)</td></tr> <tr><td>61-70</td><td>1125 (33%)</td><td>1221 (34%)</td></tr> <tr><td>>=71</td><td>524 (15%)</td><td>561 (15%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Performance Status</td></tr> <tr><td>0</td><td>1802 (54%)</td><td>1878 (52%)</td></tr> <tr><td>1</td><td>1235 (37%)</td><td>1348 (38%)</td></tr> <tr><td>2 oder 3</td><td>326 (10%)</td><td>367 (10%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Primärtumorlokalisierung</td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>428 (13%)</td><td>458 (13%)</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>1494 (44%)</td><td>1585 (44%)</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>1143 (33%)</td><td>1234 (34%)</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>281 (8%)</td><td>294 (8%)</td></tr> <tr><td>Andere</td><td>72 (2%)</td><td>69 (2%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Tumorstadium</td></tr> <tr><td>T1</td><td>447 (13%)</td><td>438 (12%)</td></tr> <tr><td>T2</td><td>1047 (31%)</td><td>1146 (32%)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>1149 (34%)</td><td>1175 (32%)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>764 (22%)</td><td>869 (24%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Lymphknotenstadium</td></tr> <tr><td>N0</td><td>1601 (47%)</td><td>1779 (49%)</td></tr> <tr><td>N1</td><td>582 (17%)</td><td>642 (18%)</td></tr> <tr><td>N2</td><td>910 (27%)</td><td>911 (25%)</td></tr> <tr><td>N3</td><td>312 (9%)</td><td>296 (8%)</td></tr> </table>	51-60	1128 (33%)	1172 (32%)	61-70	1125 (33%)	1221 (34%)	>=71	524 (15%)	561 (15%)	Performance Status			0	1802 (54%)	1878 (52%)	1	1235 (37%)	1348 (38%)	2 oder 3	326 (10%)	367 (10%)	Primärtumorlokalisierung			Mundhöhle	428 (13%)	458 (13%)	Oropharynx	1494 (44%)	1585 (44%)	Larynx	1143 (33%)	1234 (34%)	Hypopharynx	281 (8%)	294 (8%)	Andere	72 (2%)	69 (2%)	Tumorstadium			T1	447 (13%)	438 (12%)	T2	1047 (31%)	1146 (32%)	T3	1149 (34%)	1175 (32%)	T4	764 (22%)	869 (24%)	Lymphknotenstadium			N0	1601 (47%)	1779 (49%)	N1	582 (17%)	642 (18%)	N2	910 (27%)	911 (25%)	N3	312 (9%)	296 (8%)			<table border="1"> <tr> <td>Hazard ratio [KI95%]</td> <td>1,09 [0,76; 1,58]</td> <td>0,93 [0,74; 1,19]</td> <td>0,95 [0,68; 1,32]</td> <td>0,97 [0,82; 1,15]</td> </tr> <tr> <td>P-value overall treatment effect</td> <td colspan="4">p=0,75</td> </tr> </table> <p>Kommentar d. Autoren bezüglich lokoregionaler Kontrolle: The locoregional control benefit was significantly higher in the youngest patients (under 50 year old) (HR 0,78, 95% CI 0,65 to 0,94), 0,95 (95% CI 0,83 to 1,09) for 51 to 60 year olds, 0,92 (95% CI 0,81 to 1,06) for 61 to 70 year olds, and 1,08 (95% CI 0,89 to 1,30) for those over 70 years old; test for trends P = 0,007.</p> <p>Schlussfolgerung d. Autoren: „Altered fractionation radiotherapy improves survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Comparison of the different types of altered radiotherapy suggests that hyperfractionation provides the greatest benefit.“ “The effect was greater for the primary tumour than for nodal disease. The effect was also more pronounced in younger patients and in those with good performance status. Hyperfractionation seemed to yield a more consistent advantage for survival than accelerated radiotherapy. However, there was more diversity in accelerated fractionation regimens than in hyperfractionated regimens, and some of these regimens might be associated with higher non-cancer related death, off-setting their benefit in improving tumour control.“</p>	Hazard ratio [KI95%]	1,09 [0,76; 1,58]	0,93 [0,74; 1,19]	0,95 [0,68; 1,32]	0,97 [0,82; 1,15]	P-value overall treatment effect	p=0,75					
51-60	1128 (33%)	1172 (32%)																																																																																			
61-70	1125 (33%)	1221 (34%)																																																																																			
>=71	524 (15%)	561 (15%)																																																																																			
Performance Status																																																																																					
0	1802 (54%)	1878 (52%)																																																																																			
1	1235 (37%)	1348 (38%)																																																																																			
2 oder 3	326 (10%)	367 (10%)																																																																																			
Primärtumorlokalisierung																																																																																					
Mundhöhle	428 (13%)	458 (13%)																																																																																			
Oropharynx	1494 (44%)	1585 (44%)																																																																																			
Larynx	1143 (33%)	1234 (34%)																																																																																			
Hypopharynx	281 (8%)	294 (8%)																																																																																			
Andere	72 (2%)	69 (2%)																																																																																			
Tumorstadium																																																																																					
T1	447 (13%)	438 (12%)																																																																																			
T2	1047 (31%)	1146 (32%)																																																																																			
T3	1149 (34%)	1175 (32%)																																																																																			
T4	764 (22%)	869 (24%)																																																																																			
Lymphknotenstadium																																																																																					
N0	1601 (47%)	1779 (49%)																																																																																			
N1	582 (17%)	642 (18%)																																																																																			
N2	910 (27%)	911 (25%)																																																																																			
N3	312 (9%)	296 (8%)																																																																																			
Hazard ratio [KI95%]	1,09 [0,76; 1,58]	0,93 [0,74; 1,19]	0,95 [0,68; 1,32]	0,97 [0,82; 1,15]																																																																																	
P-value overall treatment effect	p=0,75																																																																																				

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.10.2. Primärstudien

<p>Beitler, J. J., et al. (2014). Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 89(1): 13–20.</p> <p>(Beitler et al., 2014)</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 09/1991–08/1997</p> <p>Follow-up: Median 14,1 Jahre (für Überlebende)</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelte, lokal fortgeschrittene, histologische gesicherter Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx Krankheitsstadien (AJCC III und IV) oder Zungengrundkarzinome (T2N0) schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> bösartige Tumore <5 Jahre oder anderes Zweitmalignom (Ausnahme nicht-melanotische Hauttumore) <p>Teilnehmercharakteristika: n=1073</p>	<p>Kontrolle: Konventionelle RT (SFX) 2 Gy Fraktionen 5 Tage/Woche (Gesamt 70Gy/35Fraktionen/7Wochen)</p> <p>Intervention 1: Hyperfraktionierung (HFX) 1,2 Gy/Fraktion, 2 Fraktionen pro Tag (> 6h Intervall zw. Bestrahlungen, 5 Tage/Woche), Gesamtdosis: 81,6 Gy/68 Fraktionen über 7 Wochen</p> <p>Intervention 2: geteilte akzelerierte Hyperfraktionierung (AFX-S) 1,6 Gy/Fraktion, (> 6h Intervall zw. Bestrahlungen, 5 Tage/Woche), Gesamtdosis: 67,2 Gy/42 Fraktionen/6 Wochen mit einer 2-wöchigen Pause nach 38,4 Gy</p> <p>Intervention 3: akzelerierte Hyperfraktionierung mit Boost (AFX-C) 1,8 Gy/Fraktion/Tag, 5 Tage breites Feld +1,5 Gy/Fraktion/Tag auf das "boost"-Feld >6 Std. nach erster Bestrahlungsfraktion, an den letzten 12 Tagen bis zu einer Dosis von</p>	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>(Therapieversagen definiert als persistierende oder rekurrente lokale und/oder regionale Erkrankung. Tod ohne lokoregionales Versagen als konkurrierendes Risiko, →Fernmetastasen und →Zweitumore wurden separat betrachtet)</p> <p>Fernmetastasen</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Konventionelle Fraktionierung SFX</td> <td>Hyperfraktionierung HFX</td> <td>Geteilte akz. Fraktionierung AFX-S</td> <td>Akzelerierte Fraktionierung mit Boost AFX-C</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionale Kontrolle</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td>2-Jahre, %</td> <td>45,7%</td> <td>53,3%</td> <td>47,8%</td> <td>53,8%</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio, [KI95%], 5-Jahre zensiert,</td> <td colspan="4"> HFX vs. SFX: HR=0,79 [0,62;1,00] p=0,05 AFX-S vs. SFX: HR=0,90[0,71–1,13] p=0,35 AFX-C vs. SFX: HR=0,82[0,65;1,05] p=0,11 </td> </tr> </table>		Konventionelle Fraktionierung SFX	Hyperfraktionierung HFX	Geteilte akz. Fraktionierung AFX-S	Akzelerierte Fraktionierung mit Boost AFX-C	Lokoregionale Kontrolle					2-Jahre, %	45,7%	53,3%	47,8%	53,8%	Hazard Ratio, [KI95%], 5-Jahre zensiert,	HFX vs. SFX: HR=0,79 [0,62;1,00] p=0,05 AFX-S vs. SFX: HR=0,90[0,71–1,13] p=0,35 AFX-C vs. SFX: HR=0,82[0,65;1,05] p=0,11				<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
		Konventionelle Fraktionierung SFX	Hyperfraktionierung HFX	Geteilte akz. Fraktionierung AFX-S	Akzelerierte Fraktionierung mit Boost AFX-C																					
Lokoregionale Kontrolle																										
2-Jahre, %	45,7%	53,3%	47,8%	53,8%																						
Hazard Ratio, [KI95%], 5-Jahre zensiert,	HFX vs. SFX: HR=0,79 [0,62;1,00] p=0,05 AFX-S vs. SFX: HR=0,90[0,71–1,13] p=0,35 AFX-C vs. SFX: HR=0,82[0,65;1,05] p=0,11																									
<table border="1"> <tr> <td>Konventionelle Fraktionierung (n=268)</td> <td>Hyperfraktionierung (n=263)</td> <td>Geteilte akz. Fraktionierung (n=274)</td> <td>Akzelerierte Fraktionierung mit</td> </tr> </table>							Konventionelle Fraktionierung (n=268)	Hyperfraktionierung (n=263)	Geteilte akz. Fraktionierung (n=274)	Akzelerierte Fraktionierung mit																
Konventionelle Fraktionierung (n=268)	Hyperfraktionierung (n=263)	Geteilte akz. Fraktionierung (n=274)	Akzelerierte Fraktionierung mit																							

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																																																																																							
Langzeit Follow-Up von Studie RTOG 9003 ID: NCT00771641	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Boost (n=26)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Geschlecht, n(%)</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>199 (74%)</td> <td>211 (80%)</td> <td>220 (80%)</td> <td>224(84%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Alter</td> </tr> <tr> <td>Jahre, Mittelwert (Min-Max)</td> <td>60 (38-86)</td> <td>60 (34-86)</td> <td>61 (34-90)</td> <td>61 (31-88)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Primärtumorlokalisation, n(%)</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>31 (12%)</td> <td>26 (9%)</td> <td>29 (11%)</td> <td>24 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>159 (59%)</td> <td>160 (61%)</td> <td>165 (60%)</td> <td>165 (62%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>34 (13%)</td> <td>28 (11%)</td> <td>40 (15%)</td> <td>39 (15%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx, supraglottisch</td> <td>44 (16%)</td> <td>49 (19%)</td> <td>40 (15%)</td> <td>40(15%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>15 (6%)</td> <td>14 (5%)</td> <td>18(7%)</td> <td>17(6%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>77 (29%)</td> <td>68 (26%)</td> <td>72 (26%)</td> <td>71(26%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>102 (38%)</td> <td>99 (38%)</td> <td>108 (39%)</td> <td>97(36%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>74 (28%)</td> <td>82 (31%)</td> <td>76 (28%)</td> <td>83(31%)</td> </tr> </table>					Boost (n=26)	Geschlecht, n(%)					Männer	199 (74%)	211 (80%)	220 (80%)	224(84%)	Alter					Jahre, Mittelwert (Min-Max)	60 (38-86)	60 (34-86)	61 (34-90)	61 (31-88)	Primärtumorlokalisation, n(%)					Mundhöhle	31 (12%)	26 (9%)	29 (11%)	24 (9%)	Oropharynx	159 (59%)	160 (61%)	165 (60%)	165 (62%)	Hypopharynx	34 (13%)	28 (11%)	40 (15%)	39 (15%)	Larynx, supraglottisch	44 (16%)	49 (19%)	40 (15%)	40(15%)	Tumorstadium					T1	15 (6%)	14 (5%)	18(7%)	17(6%)	T2	77 (29%)	68 (26%)	72 (26%)	71(26%)	T3	102 (38%)	99 (38%)	108 (39%)	97(36%)	T4	74 (28%)	82 (31%)	76 (28%)	83(31%)	<p>72Gy/42Fraktionen/6Tage pro Woche (zusätzlich boosts zugelassen bis 5Gy)</p> <p>Teilnehmerfluß: n=1113</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Konventionelle Fraktionierung (SFX)</td> <td>Hyperfraktionierung (HFX)</td> <td>Geteilte akz. Fraktionierung (AFX-S)</td> <td>Akzelerierte Fraktionierung mit Boost (AFX-C)</td> </tr> <tr> <td>Rekrutiert, gesamt</td> <td colspan="4">1113</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>268</td> <td>263</td> <td>274</td> <td>268</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet, Spättoxizität</td> <td>234</td> <td>232</td> <td>239</td> <td>232</td> </tr> </table>		Konventionelle Fraktionierung (SFX)	Hyperfraktionierung (HFX)	Geteilte akz. Fraktionierung (AFX-S)	Akzelerierte Fraktionierung mit Boost (AFX-C)	Rekrutiert, gesamt	1113				Randomisiert	268	263	274	268	Ausgewertet, Spättoxizität	234	232	239	232	<p>Zweitumore</p> <p>Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>(Todesursachen)</p> <p>Spättoxizität</p>	<table border="1"> <tr> <td>multivariat</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Mortalität – ohne lokoregionales Therapieversagen</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, kumuliert</td> <td>22,6%</td> <td>19,8%</td> <td>20,2%</td> <td>22,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Fernmetastasen (kumulative Inzidenz)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, kumuliert,</td> <td>21,4%</td> <td>21,3%</td> <td>20,2%</td> <td>20,6%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre kumuliert</td> <td>22,2%</td> <td>22,5%</td> <td>21,0%</td> <td>22,2%</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Zweitumore</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, kumuliert,</td> <td>14,0%</td> <td>12,9%</td> <td>13,3%</td> <td>11,8%</td> </tr> </table>	multivariat					Mortalität – ohne lokoregionales Therapieversagen					5-Jahre, kumuliert	22,6%	19,8%	20,2%	22,3%	Fernmetastasen (kumulative Inzidenz)					5-Jahre, kumuliert,	21,4%	21,3%	20,2%	20,6%	10-Jahre kumuliert	22,2%	22,5%	21,0%	22,2%	Zweitumore					5-Jahre, kumuliert,	14,0%	12,9%	13,3%	11,8%	<p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Teilnehmerfluß nach CONSORT Keine Berücksichtigung multipler Tests (z.B. Spättoxizitäten) <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intention-to-treat Analyse Fallzahlplanung Deklaration potentieller Interessenkonflikte Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: Radiation Therapy Oncology Group, National Cancer Institute</p>	
				Boost (n=26)																																																																																																																																									
Geschlecht, n(%)																																																																																																																																													
Männer	199 (74%)	211 (80%)	220 (80%)	224(84%)																																																																																																																																									
Alter																																																																																																																																													
Jahre, Mittelwert (Min-Max)	60 (38-86)	60 (34-86)	61 (34-90)	61 (31-88)																																																																																																																																									
Primärtumorlokalisation, n(%)																																																																																																																																													
Mundhöhle	31 (12%)	26 (9%)	29 (11%)	24 (9%)																																																																																																																																									
Oropharynx	159 (59%)	160 (61%)	165 (60%)	165 (62%)																																																																																																																																									
Hypopharynx	34 (13%)	28 (11%)	40 (15%)	39 (15%)																																																																																																																																									
Larynx, supraglottisch	44 (16%)	49 (19%)	40 (15%)	40(15%)																																																																																																																																									
Tumorstadium																																																																																																																																													
T1	15 (6%)	14 (5%)	18(7%)	17(6%)																																																																																																																																									
T2	77 (29%)	68 (26%)	72 (26%)	71(26%)																																																																																																																																									
T3	102 (38%)	99 (38%)	108 (39%)	97(36%)																																																																																																																																									
T4	74 (28%)	82 (31%)	76 (28%)	83(31%)																																																																																																																																									
	Konventionelle Fraktionierung (SFX)	Hyperfraktionierung (HFX)	Geteilte akz. Fraktionierung (AFX-S)	Akzelerierte Fraktionierung mit Boost (AFX-C)																																																																																																																																									
Rekrutiert, gesamt	1113																																																																																																																																												
Randomisiert	268	263	274	268																																																																																																																																									
Ausgewertet, Spättoxizität	234	232	239	232																																																																																																																																									
multivariat																																																																																																																																													
Mortalität – ohne lokoregionales Therapieversagen																																																																																																																																													
5-Jahre, kumuliert	22,6%	19,8%	20,2%	22,3%																																																																																																																																									
Fernmetastasen (kumulative Inzidenz)																																																																																																																																													
5-Jahre, kumuliert,	21,4%	21,3%	20,2%	20,6%																																																																																																																																									
10-Jahre kumuliert	22,2%	22,5%	21,0%	22,2%																																																																																																																																									
Zweitumore																																																																																																																																													
5-Jahre, kumuliert,	14,0%	12,9%	13,3%	11,8%																																																																																																																																									

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Lymphknotenstadium</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>62 (23%)</td> <td>60 (23%)</td> <td>62 (23%)</td> <td>55 (21%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>48 (18%)</td> <td>58 (22%)</td> <td>55 (20%)</td> <td>53 (20%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>126 (47%)</td> <td>117 (44%)</td> <td>128 (47%)</td> <td>123 (46%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>32 (12%)</td> <td>28 (11%)</td> <td>29 (11%)</td> <td>37 (14%)</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Lymphknotenstadium</th> </tr> <tr> <td>II</td> <td>11 (4%)</td> <td>11 (4%)</td> <td>7 (3%)</td> <td>9 (3%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>80 (30%)</td> <td>78 (30%)</td> <td>73 (27%)</td> <td>71 (26%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>177 (66%)</td> <td>174 (66%)</td> <td>194 (71%)</td> <td>188 (70%)</td> </tr> </tbody> </table>	Lymphknotenstadium					N0	62 (23%)	60 (23%)	62 (23%)	55 (21%)	N1	48 (18%)	58 (22%)	55 (20%)	53 (20%)	N2	126 (47%)	117 (44%)	128 (47%)	123 (46%)	N3	32 (12%)	28 (11%)	29 (11%)	37 (14%)	Lymphknotenstadium					II	11 (4%)	11 (4%)	7 (3%)	9 (3%)	III	80 (30%)	78 (30%)	73 (27%)	71 (26%)	IV	177 (66%)	174 (66%)	194 (71%)	188 (70%)			<table border="1"> <tbody> <tr> <td>10-Jahre kumuliert</td> <td>17,2%</td> <td>18,1%</td> <td>16,8%</td> <td>17,4%</td> </tr> <tr> <th colspan="5">krankheitsfreies Überleben (DFS)</th> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>11,3%</td> <td>10,8%</td> <td>14,7%</td> <td>13,0%</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio, [KI95%], 5-Jahren-siert, multivariat</td> <td colspan="4"> HFX vs. SFX: HR=0,83 [k.A.] p=0,04 AFX-S vs. SFX: HR=0,84[k.A.] p=0,05 AFX-C vs. SFX: HR=0,84[k.A.] p=0,05 </td> </tr> <tr> <th colspan="5">Gesamtüberleben</th> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>18,3%</td> <td>18,1%</td> <td>19,3%</td> <td>18,1%</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Spättoxizitäten > 180 Tage nach Behandlungsbeginn</th> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>8,5% (6/71)</td> <td>9,5% (8/84)</td> <td>17,1% (12/70)</td> <td>16,3% (13/80)</td> </tr> </tbody> </table>	10-Jahre kumuliert	17,2%	18,1%	16,8%	17,4%	krankheitsfreies Überleben (DFS)					10-Jahre	11,3%	10,8%	14,7%	13,0%	Hazard Ratio, [KI95%], 5-Jahren-siert, multivariat	HFX vs. SFX: HR=0,83 [k.A.] p=0,04 AFX-S vs. SFX: HR=0,84[k.A.] p=0,05 AFX-C vs. SFX: HR=0,84[k.A.] p=0,05				Gesamtüberleben					10-Jahre	18,3%	18,1%	19,3%	18,1%	Spättoxizitäten > 180 Tage nach Behandlungsbeginn					5-Jahre	8,5% (6/71)	9,5% (8/84)	17,1% (12/70)	16,3% (13/80)		
Lymphknotenstadium																																																																																											
N0	62 (23%)	60 (23%)	62 (23%)	55 (21%)																																																																																							
N1	48 (18%)	58 (22%)	55 (20%)	53 (20%)																																																																																							
N2	126 (47%)	117 (44%)	128 (47%)	123 (46%)																																																																																							
N3	32 (12%)	28 (11%)	29 (11%)	37 (14%)																																																																																							
Lymphknotenstadium																																																																																											
II	11 (4%)	11 (4%)	7 (3%)	9 (3%)																																																																																							
III	80 (30%)	78 (30%)	73 (27%)	71 (26%)																																																																																							
IV	177 (66%)	174 (66%)	194 (71%)	188 (70%)																																																																																							
10-Jahre kumuliert	17,2%	18,1%	16,8%	17,4%																																																																																							
krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																																																											
10-Jahre	11,3%	10,8%	14,7%	13,0%																																																																																							
Hazard Ratio, [KI95%], 5-Jahren-siert, multivariat	HFX vs. SFX: HR=0,83 [k.A.] p=0,04 AFX-S vs. SFX: HR=0,84[k.A.] p=0,05 AFX-C vs. SFX: HR=0,84[k.A.] p=0,05																																																																																										
Gesamtüberleben																																																																																											
10-Jahre	18,3%	18,1%	19,3%	18,1%																																																																																							
Spättoxizitäten > 180 Tage nach Behandlungsbeginn																																																																																											
5-Jahre	8,5% (6/71)	9,5% (8/84)	17,1% (12/70)	16,3% (13/80)																																																																																							

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																				
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>P=1,00</th> <th>P=0,14</th> <th>P=0,22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ernährungs-sonde >180 Tage</td> <td>47,0%</td> <td>48,3%</td> <td>46,4% P=0,93</td> <td>47,4% P=1,00</td> </tr> <tr> <td>Ernährungs-sonde, nach 1-Jahr</td> <td>25,0%</td> <td>29,6%</td> <td>42,5%</td> <td>30,3%</td> </tr> <tr> <td>Ernährungs-sonde, nach 5 Jahren</td> <td>5,0%</td> <td>12,5%</td> <td>6,8%</td> <td>11,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: HFX and AFX-C decreased 5-year local-regional failure by 19% when compared to SFX for patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with radiotherapy alone. HFX, unlike AFX-C (p=0.09) or accelerated therapy (p=0.06), did so without increasing late toxicities. At 5 years HFX improved OS.</p>			P=1,00	P=0,14	P=0,22	Ernährungs-sonde >180 Tage	47,0%	48,3%	46,4% P=0,93	47,4% P=1,00	Ernährungs-sonde, nach 1-Jahr	25,0%	29,6%	42,5%	30,3%	Ernährungs-sonde, nach 5 Jahren	5,0%	12,5%	6,8%	11,3%		
		P=1,00	P=0,14	P=0,22																						
Ernährungs-sonde >180 Tage	47,0%	48,3%	46,4% P=0,93	47,4% P=1,00																						
Ernährungs-sonde, nach 1-Jahr	25,0%	29,6%	42,5%	30,3%																						
Ernährungs-sonde, nach 5 Jahren	5,0%	12,5%	6,8%	11,3%																						
<p>Bourhis, J., et al. (2012). Concomitant chemoradiotherapy</p>	<p>Region / Setting: Frankreich und Belgien/ multizentrisch (22 Zentren)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 02/2000-05/2007</p> <p>Follow-up: Median 5,2 Jahre</p>	<p>Kontrolle: Konventionelle Radio-Chemotherapie:</p> <p>Chemotherapie: Carboplatin 70mg/m² Tag1-4; 3 4, 5-FU 600mg/m²/Tag Tag1-4; 3 Zyklen während RT (T1-4, T22-25,</p>	<p>Progressions-freies Überleben (PFS)</p> <p>Lokoregionaler Progress</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Akzel. Radio-Chemo vs. konv. RadioChemo</th> <th>Akzel. RadioChemo</th> <th>Konv. Radio-Chemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Akzel. Radio-Chemo vs. konv. RadioChemo	Akzel. RadioChemo	Konv. Radio-Chemo					<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence:</p>												
	Akzel. Radio-Chemo vs. konv. RadioChemo	Akzel. RadioChemo	Konv. Radio-Chemo																							

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																								
<p>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. <i>Lancet Oncol</i> 13(2): 145-153.</p> <p>(Bourhis et al., 2012)</p> <p>GORTEC 99-02</p> <p>ID: NCT00158652</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelte, lokal fortgeschrittene, histologische gesicherte Plattenepithelkarzinome: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx Krankheitsstadien (AJCC III und IV) Keine Fernmetastasen WHO/ECOG Performance Status 0-2 Adäquate hämatologische Laborparameter und Organfunktion (renal, hepatisch) schriftliche Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> vorherige Radiotherapie oder Chemotherapie bösartige Tumore <5 Jahre klinisch relevante Herzerkrankung Kontraindikationen für Chemotherapiebehandlung <p>Teilnehmercharakteristika: n=840</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle Radiochemotherapie (n=279)</th> <th>Akzelerierte Radiochemo (n=280)</th> <th>Stark akzelerierte Radiotherapie (n=28)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht, n(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>244 (87%)</td> <td>245 (88%)</td> <td>242 (86%)</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Radiochemotherapie (n=279)	Akzelerierte Radiochemo (n=280)	Stark akzelerierte Radiotherapie (n=28)	Geschlecht, n(%)				Männer	244 (87%)	245 (88%)	242 (86%)	Alter				<p>T43-46) + RT: Gesamtdosis 70Gy in <u>7 Wochen</u> (2Gy/Fraktion; 5xFraktionen/Woche/7 Wochen)</p> <p>Intervention 1: akzelerierte RadioChemotherapie Chemotherapie: Carboplatin 70mg/m² Tag1-4, 5-FU 600mg/m²/Tag Tag1-4; 2 Zyklen während RT (T1-T4, T29-T33) + RT: Gesamtdosis 70Gy in <u>6 Wochen</u>: (5x 2Gy/Fraktion bis 40Gy (4 Wochen); danach 2 Fraktionen à 1,5Gy/Tag für 30Gy (2 Wochen)</p> <p>Intervention 2: Alleinige stark akzelerierte Radiotherapie RT: Gesamtdosis 64,8 Gy in 3,5 Wochen mit 1,8 Gy/Fraktion/2x pro Tag/5 Tage pro Woche)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konv. Radiochemo</th> <th>Akzelerierte RT-CT</th> <th>sehr akzelerierte RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>279</td> <td>280</td> <td>281</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>279</td> <td>280</td> <td>281</td> </tr> </tbody> </table> <p>Therapieprotokoll Compliance Radiotherapie</p>		Konv. Radiochemo	Akzelerierte RT-CT	sehr akzelerierte RT	Randomisiert	279	280	281	Ausgewertet	279	280	281	<p>Fernmetastasen</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Akut- und Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>vs. alleinige stark akzel. RT</th> <th>vs. alleinige stark akzel. RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS, [KI95]</td> <td>HR=1,02 [0,84;1,23]p=0,88</td> <td>HR=0,83 [0,69;1,01] p=0,06</td> <td>HR=0,82 [0,67;0,99] p=0,04</td> </tr> <tr> <td>OS, [KI95%]</td> <td>HR=1,05 [0,86;1,29] p=0,6</td> <td>HR=0,87 [0,72;1,06]; p=0,17</td> <td>HR=0,81 [0,67;0,99] p=0,04</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionärer Progress, [KI95%]</td> <td>HR=0,97 [0,74;1,26] p=0,81</td> <td>HR=0,76 [0,59;0,98] p=0,03</td> <td>HR=0,77 [0,59;0,99] p=0,045</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen</td> <td>HR=1,26 [0,90;1,75] p=0,18</td> <td>HR=1,16 [0,83;1,63] p=0,38</td> <td>HR=0,96 [0,68;1,37] p=0,82</td> </tr> </tbody> </table> <p>Akute toxische Effekte:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konvent. Radio-Chemo</th> <th>Akzel. Radio-Chemo</th> <th>Alleinige stark akz.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			vs. alleinige stark akzel. RT	vs. alleinige stark akzel. RT	PFS, [KI95]	HR=1,02 [0,84;1,23]p=0,88	HR=0,83 [0,69;1,01] p=0,06	HR=0,82 [0,67;0,99] p=0,04	OS, [KI95%]	HR=1,05 [0,86;1,29] p=0,6	HR=0,87 [0,72;1,06]; p=0,17	HR=0,81 [0,67;0,99] p=0,04	Lokoregionärer Progress, [KI95%]	HR=0,97 [0,74;1,26] p=0,81	HR=0,76 [0,59;0,98] p=0,03	HR=0,77 [0,59;0,99] p=0,045	Fernmetastasen	HR=1,26 [0,90;1,75] p=0,18	HR=1,16 [0,83;1,63] p=0,38	HR=0,96 [0,68;1,37] p=0,82		Konvent. Radio-Chemo	Akzel. Radio-Chemo	Alleinige stark akz.					<p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Geringe Anzahl an Teilnehmern mit Larynxkarzinom Falsche Registrierungsnummer 	1b
	Konventionelle Radiochemotherapie (n=279)	Akzelerierte Radiochemo (n=280)	Stark akzelerierte Radiotherapie (n=28)																																																											
Geschlecht, n(%)																																																														
Männer	244 (87%)	245 (88%)	242 (86%)																																																											
Alter																																																														
	Konv. Radiochemo	Akzelerierte RT-CT	sehr akzelerierte RT																																																											
Randomisiert	279	280	281																																																											
Ausgewertet	279	280	281																																																											
		vs. alleinige stark akzel. RT	vs. alleinige stark akzel. RT																																																											
PFS, [KI95]	HR=1,02 [0,84;1,23]p=0,88	HR=0,83 [0,69;1,01] p=0,06	HR=0,82 [0,67;0,99] p=0,04																																																											
OS, [KI95%]	HR=1,05 [0,86;1,29] p=0,6	HR=0,87 [0,72;1,06]; p=0,17	HR=0,81 [0,67;0,99] p=0,04																																																											
Lokoregionärer Progress, [KI95%]	HR=0,97 [0,74;1,26] p=0,81	HR=0,76 [0,59;0,98] p=0,03	HR=0,77 [0,59;0,99] p=0,045																																																											
Fernmetastasen	HR=1,26 [0,90;1,75] p=0,18	HR=1,16 [0,83;1,63] p=0,38	HR=0,96 [0,68;1,37] p=0,82																																																											
	Konvent. Radio-Chemo	Akzel. Radio-Chemo	Alleinige stark akz.																																																											

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population				Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß			untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e
	Jahre, Mittelwert (Min-Max)	56,1 (39-74)	56,9 (37-75)	56,5 (34-74)	Radiotherapie nicht erhalten, n	6	4	2		(clinicaltrials.gov) veröffentlicht	
	Primärtumorlokalisation, n(%)				Mittlere erhaltenen Dosis, Gy	69,0	69,3	64,3			Stärken: – Teilnehmerfluß CONSORT – Intention-to-treat Analyse – Fallzahlplanung – Deklaration potentieller Interessenkonflikte – Studienprotokoll veröffentlicht
	Primärtumor unbekannt	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	Endgültiger Stop der RT, n(%)	11(4%)	10(4%)	10(4%)			
	Oropharynx	183 (66%)	184 (66%)	188 (67%)	Temporäre Unterbrechung der RT, n(%)	76(28%)	68(25%)	48(17%)			Funding: Öffentliche Fördermittel: Gesundheitsministerium Frankreich
	Mundhöhle	28 (10%)	31 (11%)	27 (10%)	Chemotherapie, n(%)						
	Hypopharynx	49 (18%)	47 (17%)	45 (16%)	Alle Chemo-Zyklen erhalten	198(71%)	257(92%)	-/-			
	Larynx	17 (6%)	17 (6%)	18 (6%)	Zyklus 1 ≥95% aller Dosen erhalten	257(96%)	261(95%)	-/-			
	Tumorstadium				Zyklus 2 ≥95% aller Dosen erhalten	238(93%)	186(92%)	-/-			
	T0	2 (<1%)	2 (<1%)	3 (1%)	Zyklus 3 ≥95% aller Dosen erhalten	186(92%)	-/-	-/-			
	T1	0	1 (<1%)	0	Hauttoxizität (RTOG grading)						
	T2	23 (8%)	23 (8%)	26 (9%)	3-4			180 (69%)	205 (76%)	226 (84%)	
	T3	94 (34%)	99 (35%)	100 (36%)	p=0,001 (über alle Grade)						
	T4	160 (57%)	155 (55%)	152 (54%)	WHO-Grading						
	Lymphknotenstadium				3			98 (37%)	103 (38%)	99 (37%)	
	N0	61 (22%)	56 (20%)	58 (21%)	4			108 (41%)	125 (46%)	138 (52%)	
	N1	39 (14%)	46 (16%)	47 (17%)	p=0,016 (über alle Grade)						
	N2	148 (53%)	149 (53%)	147 (52%)	Magen-sonde						
	N3	31 (11%)	29 (10%)	29 (10%)	158/265 (60%)			176/276 (64%)	190/272 (70%)		
					p=0,045 (über alle Grade)						
					Hämatologische Toxizität während der Chemotherapie						
					3-4			108 (42%)	118 (44%)	104 (37%)	
					p=0,24 (über alle Grade)						
					Mindestens einen toxischen Effekt						
					Grad 3			26 (10%)	35 (13%)	-/-	
					Grad 4			10 (4%)	10 (4%)	-/-	
					p=0,57 (über alle Grade)						
					Spättoxizität						
					Grad 3			186 (70%)	214 (78%)	220 (80%)	
					Grad 4			36 (14%)	29 (10%)	23 (8%)	
					p=0,07 (über alle Grade)						

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																								
				<table border="1"> <tr> <td>Xerostomie</td> <td rowspan="4">Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen</td> </tr> <tr> <td>subkutane Fibrose</td> </tr> <tr> <td>Schleimhauttoxizität</td> </tr> <tr> <td>Kehlkopftoxizität</td> </tr> </table>	Xerostomie	Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen	subkutane Fibrose	Schleimhauttoxizität	Kehlkopftoxizität																					
Xerostomie	Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen																													
subkutane Fibrose																														
Schleimhauttoxizität																														
Kehlkopftoxizität																														
				<p>Schlussfolgerung d. Autoren: „Chemotherapy has a substantial treatment effect given concomitantly with radiotherapy and acceleration of radiotherapy cannot compensate for the absence of chemotherapy. We noted the most favorable outcomes for conventional chemoradiotherapy, suggesting that acceleration of radiotherapy is probably not beneficial in concomitant chemoradiotherapy schedules. “</p>																										
<p>Lyhne, N. M., et al. (2015). The DAHANCA 6 randomized trial: Effect of 6 vs 5 weekly fractions of radiotherapy in patients with glottic squamous cell carcinoma. <i>Radiother Oncol</i></p>	<p>Region / Setting: multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 01/1992 – 12/1999</p> <p>Follow-up: Median 4,6 Jahre [0,04–21,2] Für den Endpunkt: Lokoregionales Therapieversagen (LRF): Median 14,5 Jahre [4,3–21,5]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Invasive Plattenepithelkarzinome: Larynx nur glottische Tumore – Keine vorherige Behandlung – Alter ≥ 18 Jahre – Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: 5 <u>Fraktionen pro Woche</u> (konventionell fraktionierte Radiotherapie) 68Gy (falls Tumor und/oder Lymphknotendurchmesser >4 cm), 2Gy pro Fraktion, in 5 Tagen pro Woche 66Gy (falls größter Durchmesser ≤4cm) 62 Gy bei T1N0 Tumoren</p> <p>Intervention: 6 Fraktionen pro Woche 66–70Gy, 2 Gy pro Fraktion, in 5 oder 6 Tagen/Woche 68Gy (falls Tumor und/oder Lymphknotendurchmesser >4 cm), 2Gy pro Fraktion, in 5 Tagen pro Woche 66Gy (falls größter Durchmesser ≤4cm)</p>	<p>Lokoregionales Therapieversagen (LRF)</p> <p>Lokales Therapieversagen</p> <p>Krankheitsspezifischer Tod</p> <p>Gesamtüberleben</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Fraktionen/ Woche</th> <th>6 Fraktionen/ Woche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionales Therapieversagen (LRF)</td> </tr> <tr> <td>10 Jahre, %</td> <td>29,3%</td> <td>21,6%</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,72 [0,53;0,97] p=0,04 (6 Fraktionen/Woche vs. 5 Fraktionen/Woche)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokales Therapieversagen (LF)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, % kum. Inzidenz</td> <td>28,2%</td> <td>20,1%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,70 [0,51;0,95]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> </tbody> </table>		5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche	Lokoregionales Therapieversagen (LRF)			10 Jahre, %	29,3%	21,6%	gesamt, [KI95%]	HR=0,72 [0,53;0,97] p=0,04 (6 Fraktionen/Woche vs. 5 Fraktionen/Woche)		Lokales Therapieversagen (LF)			10-Jahre, % kum. Inzidenz	28,2%	20,1%	Gesamt	HR=0,70 [0,51;0,95]		Gesamtüberleben (OS)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung:</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche																												
Lokoregionales Therapieversagen (LRF)																														
10 Jahre, %	29,3%	21,6%																												
gesamt, [KI95%]	HR=0,72 [0,53;0,97] p=0,04 (6 Fraktionen/Woche vs. 5 Fraktionen/Woche)																													
Lokales Therapieversagen (LF)																														
10-Jahre, % kum. Inzidenz	28,2%	20,1%																												
Gesamt	HR=0,70 [0,51;0,95]																													
Gesamtüberleben (OS)																														

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																																																						
117(1): 91-98. (Lyhne et al., 2015) DAHANCA 6	<p>- Fernmetastasen</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=690</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-Fraktionen/ Woche (n = 341)</th> <th>6-Fraktionen/ Woche (n = 349)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min-Max]</td> <td>65[34-85]</td> <td>64[25-87]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>317 (93%)</td> <td>320 (92%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>24 (7%)</td> <td>29 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynx, glottisch</td> <td>341 (100%)</td> <td>349 (100%)</td> </tr> <tr> <td>T-Klassifikation/ Tumorstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>181 (53%)</td> <td>196 (56%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>110 (32%)</td> <td>105 (30%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>49 (14%)</td> <td>42 (12%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>1 (0%)</td> <td>6 (2%)</td> </tr> <tr> <td>N-Klassifikation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>330 (97%)</td> <td>346 (99%)</td> </tr> <tr> <td>N>0</td> <td>11 (3%)</td> <td>3 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium, (UICC87)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>181 (53%)</td> <td>196 (56%)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>103 (30%)</td> <td>104 (30%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>54 (16%)</td> <td>44 (13%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>3 (1%)</td> <td>5 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Differenzierung</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5-Fraktionen/ Woche (n = 341)	6-Fraktionen/ Woche (n = 349)	Alter			Median [Min-Max]	65[34-85]	64[25-87]	Geschlecht			Männer	317 (93%)	320 (92%)	Frauen	24 (7%)	29 (8%)	Tumorlokalisation			Larynx, glottisch	341 (100%)	349 (100%)	T-Klassifikation/ Tumorstadium			T1	181 (53%)	196 (56%)	T2	110 (32%)	105 (30%)	T3	49 (14%)	42 (12%)	T4	1 (0%)	6 (2%)	N-Klassifikation			N0	330 (97%)	346 (99%)	N>0	11 (3%)	3 (1%)	Krankheitsstadium, (UICC87)			I	181 (53%)	196 (56%)	II	103 (30%)	104 (30%)	III	54 (16%)	44 (13%)	IV	3 (1%)	5 (1%)	Differenzierung			<p>62 Gy bei T1N0 Tumoren</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Fraktionen/ Woche</th> <th>6 Fraktionen/ Woche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>343</td> <td>351</td> </tr> <tr> <td>eligible Pat.</td> <td>349</td> <td>341</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>349</td> <td>341</td> </tr> </tbody> </table>		5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche	Randomisiert	343	351	eligible Pat.	349	341	ausgewertet	349	341		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Gesamt, [KI95%]</th> <th>HR=0,98 [0,82;1,17]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Krankheitsspezifischer Tod (DSD)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, %</td> <td>17,4% 11,8%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HR= 0,69 [0,46; 1,02] p=0,07</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>mittelgradige-schwere Fibrose</td> <td>RR=0,92 [0,73;1,44] (6 Fraktionen vs. 5 Fraktionen/Woche)</td> </tr> <tr> <td>mittelgradige-schwere Xerostomie</td> <td>RR=0,96[0,69; 1,36]</td> </tr> <tr> <td>mittelgradige-schwere Dysphagie</td> <td>RR=1,29[0,76; 2,17]</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradige-schwere Atrophie d. Mundschleimhaut</td> <td>RR=1,03[0,73; 1,44]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Salvage-Therapie</td> </tr> <tr> <td>Laryngektomie, %</td> <td>19% 14%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td>HR=0,72[0,50;1,04]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>„Moderate accelerated radiotherapy significantly improved loco-regional control in patients with glottic SCC. [...] Accelerated RT did not influence survival in the DAHANCA 6 study.“</p>	Gesamt, [KI95%]	HR=0,98 [0,82;1,17]	Krankheitsspezifischer Tod (DSD)		10-Jahre, %	17,4% 11,8%		HR= 0,69 [0,46; 1,02] p=0,07	Spättoxizität		mittelgradige-schwere Fibrose	RR=0,92 [0,73;1,44] (6 Fraktionen vs. 5 Fraktionen/Woche)	mittelgradige-schwere Xerostomie	RR=0,96[0,69; 1,36]	mittelgradige-schwere Dysphagie	RR=1,29[0,76; 2,17]	Mittelgradige-schwere Atrophie d. Mundschleimhaut	RR=1,03[0,73; 1,44]	Salvage-Therapie		Laryngektomie, %	19% 14%	Gesamt, [KI95%]	HR=0,72[0,50;1,04]	<p>Gesamtüberleben (OS, krankheitsspezifischer Tod): (+) geringes Risiko</p> <p>Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (?) unklares Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initiale Fallzahl nicht erreicht, darum längere Rekrutierung als geplant - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerfluß CONSORT - Intention-to-treat Analyse - Fallzahlplanung 	
	5-Fraktionen/ Woche (n = 341)	6-Fraktionen/ Woche (n = 349)																																																																																																										
Alter																																																																																																												
Median [Min-Max]	65[34-85]	64[25-87]																																																																																																										
Geschlecht																																																																																																												
Männer	317 (93%)	320 (92%)																																																																																																										
Frauen	24 (7%)	29 (8%)																																																																																																										
Tumorlokalisation																																																																																																												
Larynx, glottisch	341 (100%)	349 (100%)																																																																																																										
T-Klassifikation/ Tumorstadium																																																																																																												
T1	181 (53%)	196 (56%)																																																																																																										
T2	110 (32%)	105 (30%)																																																																																																										
T3	49 (14%)	42 (12%)																																																																																																										
T4	1 (0%)	6 (2%)																																																																																																										
N-Klassifikation																																																																																																												
N0	330 (97%)	346 (99%)																																																																																																										
N>0	11 (3%)	3 (1%)																																																																																																										
Krankheitsstadium, (UICC87)																																																																																																												
I	181 (53%)	196 (56%)																																																																																																										
II	103 (30%)	104 (30%)																																																																																																										
III	54 (16%)	44 (13%)																																																																																																										
IV	3 (1%)	5 (1%)																																																																																																										
Differenzierung																																																																																																												
	5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche																																																																																																										
Randomisiert	343	351																																																																																																										
eligible Pat.	349	341																																																																																																										
ausgewertet	349	341																																																																																																										
Gesamt, [KI95%]	HR=0,98 [0,82;1,17]																																																																																																											
Krankheitsspezifischer Tod (DSD)																																																																																																												
10-Jahre, %	17,4% 11,8%																																																																																																											
	HR= 0,69 [0,46; 1,02] p=0,07																																																																																																											
Spättoxizität																																																																																																												
mittelgradige-schwere Fibrose	RR=0,92 [0,73;1,44] (6 Fraktionen vs. 5 Fraktionen/Woche)																																																																																																											
mittelgradige-schwere Xerostomie	RR=0,96[0,69; 1,36]																																																																																																											
mittelgradige-schwere Dysphagie	RR=1,29[0,76; 2,17]																																																																																																											
Mittelgradige-schwere Atrophie d. Mundschleimhaut	RR=1,03[0,73; 1,44]																																																																																																											
Salvage-Therapie																																																																																																												
Laryngektomie, %	19% 14%																																																																																																											
Gesamt, [KI95%]	HR=0,72[0,50;1,04]																																																																																																											

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																															
	<table border="1"> <tr> <td>Gut</td> <td>119(35%)</td> <td>110(32%)</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradig</td> <td>143(42%)</td> <td>153(44%)</td> </tr> <tr> <td>Schlecht</td> <td>38 (11%)</td> <td>52(14%)</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>41 (12%)</td> <td>34(10%)</td> </tr> </table>	Gut	119(35%)	110(32%)	Mittelgradig	143(42%)	153(44%)	Schlecht	38 (11%)	52(14%)	Unbekannt	41 (12%)	34(10%)				– Deklaration potentieller Interessenkonflikte Funding: Danish Cancer Society																																																				
Gut	119(35%)	110(32%)																																																																			
Mittelgradig	143(42%)	153(44%)																																																																			
Schlecht	38 (11%)	52(14%)																																																																			
Unbekannt	41 (12%)	34(10%)																																																																			
<p>Miszczyk, L., et al. (2014). Split-course accelerated hyperfractionated irradiation (CHA-CHA) as a sole treatment for advanced head and neck cancer patients-final results of a randomized clinical trial. Br J Radiol 87(1041): 20140212. (Miszczyk et al., 2014)</p>	<p>Region / Setting: Polen, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 03/2003 – 09/2009</p> <p>Follow-up: arith. Mittel 12,5 Monate [?-72,2]</p> <p>Einschlusskriterien: n=76</p> <ul style="list-style-type: none"> fortgeschritten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Halsbereiches (T2N3, T3N0-3, T4N0-3) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nasopharynxtumore <p>Teilnehmercharakteristika: n=76 (ausgewertete Teilnehmer)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle Radiotherapie (n = 37)</th> <th>Gesplittete akz. hyperfraktionierte RT (n = 39)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>55,8</td> <td>57,3</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer/ Frauen</td> <td>63 Männer/ 13 Frauen</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tumorklassifikation</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Radiotherapie (n = 37)	Gesplittete akz. hyperfraktionierte RT (n = 39)	Alter			Mittelwert	55,8	57,3	Geschlecht			Männer/ Frauen	63 Männer/ 13 Frauen		Tumorklassifikation			<p>Kontrolle: 5 Tage/Fraktionen pro Woche (konventionell fraktionierte Radiotherapie) 72-74Gy in 2Gy pro Fraktion, in 5 Tagen pro Woche/ 50-53 Tage</p> <p>Intervention: "split course accelerated hyperfractionated irradiation" (CHA-CHA) 7 Tage pro Woche, 2 Fraktionen pro Tag/1,6Gy bis 64 Gy dann 8 Tage Pause</p> <p>Teilnehmerfluß: n=101</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Tage/ Woche (konventionell)</th> <th>7 Tage/ Woche (CHA-CHA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td colspan="2">101</td> </tr> <tr> <td>Behandlung nicht begonnen</td> <td colspan="2">8</td> </tr> <tr> <td>Behandlung nicht abgeschlossen</td> <td colspan="2">17</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>37</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table>		5 Tage/ Woche (konventionell)	7 Tage/ Woche (CHA-CHA)	Randomisiert	101		Behandlung nicht begonnen	8		Behandlung nicht abgeschlossen	17		Ausgewertet	37	39	<p>Lebensqualität (QoL)</p> <p>Akute Schleimhautreaktionen</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle Radiotherapie (n = 37)</th> <th>Gesplittete akz. hyperfraktionierte RT (n = 39)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lebensqualität, Differenz t0-12 Monate nach Therapie</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit/Erbrechen, % [KI95%]</td> <td>k.A.</td> <td>-22% [-40%, -4%]</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen, % [KI95%]</td> <td>-28% [-53%; -4%]</td> <td>-35% [-53; -18%]</td> </tr> <tr> <td>Schlucken, % [KI95%]</td> <td>k.A.</td> <td>-31% [-54%, -9%]</td> </tr> <tr> <td>Gefühlsstörungen, % [KI95%]</td> <td>-43% [-63%, -24%]</td> <td>-35% [-56%; -13%]</td> </tr> <tr> <td>Mundöffnung, % [KI95%]</td> <td>k.A.</td> <td>-38% [-62%, -14%]</td> </tr> <tr> <td>Zäher Speichel, % [KI95%]</td> <td>k.A.</td> <td>-38% [-67%, -10%]</td> </tr> <tr> <td>Appetitlosigkeit, % [KI95%]</td> <td>-37% [-67%; -10%]</td> <td>k.A.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Kontrolle der Krankheit (complete remission, ohne Metastasen)</td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Radiotherapie (n = 37)	Gesplittete akz. hyperfraktionierte RT (n = 39)	Lebensqualität, Differenz t0-12 Monate nach Therapie			Übelkeit/Erbrechen, % [KI95%]	k.A.	-22% [-40%, -4%]	Schmerzen, % [KI95%]	-28% [-53%; -4%]	-35% [-53; -18%]	Schlucken, % [KI95%]	k.A.	-31% [-54%, -9%]	Gefühlsstörungen, % [KI95%]	-43% [-63%, -24%]	-35% [-56%; -13%]	Mundöffnung, % [KI95%]	k.A.	-38% [-62%, -14%]	Zäher Speichel, % [KI95%]	k.A.	-38% [-67%, -10%]	Appetitlosigkeit, % [KI95%]	-37% [-67%; -10%]	k.A.	Kontrolle der Krankheit (complete remission, ohne Metastasen)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Lebensqualität, Schleimhautreaktion, Krankheitsansprechen (-) hohes Risiko</p> <p>Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	Konventionelle Radiotherapie (n = 37)	Gesplittete akz. hyperfraktionierte RT (n = 39)																																																																			
Alter																																																																					
Mittelwert	55,8	57,3																																																																			
Geschlecht																																																																					
Männer/ Frauen	63 Männer/ 13 Frauen																																																																				
Tumorklassifikation																																																																					
	5 Tage/ Woche (konventionell)	7 Tage/ Woche (CHA-CHA)																																																																			
Randomisiert	101																																																																				
Behandlung nicht begonnen	8																																																																				
Behandlung nicht abgeschlossen	17																																																																				
Ausgewertet	37	39																																																																			
	Konventionelle Radiotherapie (n = 37)	Gesplittete akz. hyperfraktionierte RT (n = 39)																																																																			
Lebensqualität, Differenz t0-12 Monate nach Therapie																																																																					
Übelkeit/Erbrechen, % [KI95%]	k.A.	-22% [-40%, -4%]																																																																			
Schmerzen, % [KI95%]	-28% [-53%; -4%]	-35% [-53; -18%]																																																																			
Schlucken, % [KI95%]	k.A.	-31% [-54%, -9%]																																																																			
Gefühlsstörungen, % [KI95%]	-43% [-63%, -24%]	-35% [-56%; -13%]																																																																			
Mundöffnung, % [KI95%]	k.A.	-38% [-62%, -14%]																																																																			
Zäher Speichel, % [KI95%]	k.A.	-38% [-67%, -10%]																																																																			
Appetitlosigkeit, % [KI95%]	-37% [-67%; -10%]	k.A.																																																																			
Kontrolle der Krankheit (complete remission, ohne Metastasen)																																																																					

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																														
	<table border="1"> <tr><td>Zunge, mobil</td><td>6</td><td>10</td></tr> <tr><td>Zungengrund</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>Mundboden</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>Mundschleimhaut</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>9</td><td>5</td></tr> <tr><td>Gaumenmandeln</td><td>7</td><td>5</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>2</td><td>5</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>7</td><td>11</td></tr> <tr><td colspan="3">T-Klassifikation/Tumorstadium</td></tr> <tr><td>T2</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>T3</td><td>5</td><td>4</td></tr> <tr><td>T4</td><td>32</td><td>34</td></tr> <tr><td colspan="3">N-Klassifikation</td></tr> <tr><td>N1</td><td>7</td><td>4</td></tr> <tr><td>N2a</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr><td>N2b</td><td>5</td><td>4</td></tr> <tr><td>N2c</td><td>17</td><td>13</td></tr> <tr><td>N2x</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr><td>N3</td><td>10</td><td>11</td></tr> </table>	Zunge, mobil	6	10	Zungengrund	1	0	Mundboden	1	0	Mundschleimhaut	2	1	Oropharynx	9	5	Gaumenmandeln	7	5	Hypopharynx	2	5	Larynx	7	11	T-Klassifikation/Tumorstadium			T2	0	1	T3	5	4	T4	32	34	N-Klassifikation			N1	7	4	N2a	0	2	N2b	5	4	N2c	17	13	N2x	0	2	N3	10	11			<table border="1"> <tr><td>Gesamt</td><td>30%</td><td>35%</td></tr> <tr><td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td></tr> <tr><td>Gesamt, [KI95%]</td><td colspan="2">Kein Unterschied: k.A. zur HR p=0,20</td></tr> <tr><td>2-Jahre</td><td>27%</td><td>50%</td></tr> <tr><td colspan="3">Schleimhautreaktionen, akute</td></tr> <tr><td>7-Wochen nach Therapiebeginn, (Dische Score)</td><td>11,0</td><td>10,5</td></tr> <tr><td></td><td colspan="2">P=0,80</td></tr> </table>	Gesamt	30%	35%	Gesamtüberleben (OS)			Gesamt, [KI95%]	Kein Unterschied: k.A. zur HR p=0,20		2-Jahre	27%	50%	Schleimhautreaktionen, akute			7-Wochen nach Therapiebeginn, (Dische Score)	11,0	10,5		P=0,80		<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten): (-) hohes Risiko (selektives Drop-Out)</p> <p>Selektives Reporting: (?) unklares Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Fallzahlplanung - Hohe Dropoutrate - Keine Intention to treat Auswertung - Kein Studienprotokoll veröffentlicht - Keine Teilnehmerflussdiagramm nach CONSORT - Keine Deklaration potentieller Interessenkonflikte - Geringe Fallzahlen - Selektive Teilnehmerrekrutierung: geringe externe Validität 	
Zunge, mobil	6	10																																																																																		
Zungengrund	1	0																																																																																		
Mundboden	1	0																																																																																		
Mundschleimhaut	2	1																																																																																		
Oropharynx	9	5																																																																																		
Gaumenmandeln	7	5																																																																																		
Hypopharynx	2	5																																																																																		
Larynx	7	11																																																																																		
T-Klassifikation/Tumorstadium																																																																																				
T2	0	1																																																																																		
T3	5	4																																																																																		
T4	32	34																																																																																		
N-Klassifikation																																																																																				
N1	7	4																																																																																		
N2a	0	2																																																																																		
N2b	5	4																																																																																		
N2c	17	13																																																																																		
N2x	0	2																																																																																		
N3	10	11																																																																																		
Gesamt	30%	35%																																																																																		
Gesamtüberleben (OS)																																																																																				
Gesamt, [KI95%]	Kein Unterschied: k.A. zur HR p=0,20																																																																																			
2-Jahre	27%	50%																																																																																		
Schleimhautreaktionen, akute																																																																																				
7-Wochen nach Therapiebeginn, (Dische Score)	11,0	10,5																																																																																		
	P=0,80																																																																																			
				<p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>„Despite differences in treatment results, we cannot conclude that spit-course accelerated hyperfractionated irradiation as a sole treatment for advanced H&N cancer patients.“</p>																																																																																

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

<p>Nguyen-Tan, P. F., et al. (2014). Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 07/2002 – 05/2005 Follow-up: Median 7,9 Jahre, Min-Max [0,3–10,1] Einschlusskriterien: – neu diagnostizierte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx – Krankheitsstadium III–IV – Guter Performance Status (Zubrod Score 0–1) – Alter ≥18 Jahre – Adäquate hämatologische Laborparameter inkl. renaler & hepatischer Parameter – Einwilligungserklärung Ausschlusskriterien: – bösartige Tumore <3 Jahre (Ausnahme nicht-melanotische Hauttumore) – gleichzeitige andere Primärtumore – Schwangerschaft oder Stillzeit</p>	<p>Kontrolle: konventionelle fraktionierte Radiochemotherapie: <u>Chemotherapie:</u> Cisplatin 100mg/m² Tag1, 22 5-FU + <u>RT:</u> Gesamtdosis 70Gy in <u>7 Wochen</u> Intervention 1: akzelierte RadioChemotherapie <u>Chemotherapie:</u> Cisplatin 100mg/m² Tag1, 22 5-FU + <u>RT:</u> Gesamtdosis 70Gy in <u>6 Wochen:</u> (5x 1,8Gy/Fraktion in 30 Fraktionen bis 54Gy (6 Wochen); Nach 32,4 Gy (18. Fraktion) danach 2 Fraktionen à 1,5Gy/Tag für 30Gy (2 Wochen)</p>	<p>Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Lokoregionale Versagen (LRF) Toxizität Lebensqualität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle Radiochemotherapie</th> <th>akzelierte Radiochemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>8-Jahre, Überlebensrate</td> <td>47,6%</td> <td>47,7%</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,96 [0,79;1,18] p=0,37</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,02 [0,84;1,24] p=0,58</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionales Therapieversagen (LRF),</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,08 [0,84,1,38] p=0,78</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Toxizität, frühe ≤90Tage</td> </tr> <tr> <td>Mukositis/Stomatitis</td> <td>39,1%</td> <td>33,1%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,10</td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle Radiochemotherapie	akzelierte Radiochemotherapie	Gesamtüberleben			8-Jahre, Überlebensrate	47,6%	47,7%	gesamt, [KI95%]	HR=0,96 [0,79;1,18] p=0,37		Progressionsfreies Überleben (PFS)			Gesamt, [KI95%]	HR=1,02 [0,84;1,24] p=0,58		Lokoregionales Therapieversagen (LRF),			gesamt, [KI95%]	HR=1,08 [0,84,1,38] p=0,78		Toxizität, frühe ≤90Tage			Mukositis/Stomatitis	39,1%	33,1%		P=0,10		<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (?) unklares Risiko Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: p: RCT Level of Evidence: 1b</p>
	konventionelle Radiochemotherapie	akzelierte Radiochemotherapie																																					
Gesamtüberleben																																							
8-Jahre, Überlebensrate	47,6%	47,7%																																					
gesamt, [KI95%]	HR=0,96 [0,79;1,18] p=0,37																																						
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																							
Gesamt, [KI95%]	HR=1,02 [0,84;1,24] p=0,58																																						
Lokoregionales Therapieversagen (LRF),																																							
gesamt, [KI95%]	HR=1,08 [0,84,1,38] p=0,78																																						
Toxizität, frühe ≤90Tage																																							
Mukositis/Stomatitis	39,1%	33,1%																																					
	P=0,10																																						

Stärken:
- Funding berichtigt
Funding:
Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																																											
<p>Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. <i>J Clin Oncol</i> 32(34): 3858-3866.</p> <p>(Nguyen-Tan et al., 2014)</p> <p>RT0G 0129</p> <p>ID: NCT 00047008</p>	<p>- Vorherige Radiotherapie Kopf-Hals-Bereich</p> <p>- Vorherige Chirurgie des Primärtumors oder der Lymphknoten</p> <p>- Vorherige radikale oder modifizierte Neck dissection</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=743</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>konventionelle Radiochemotherapie (n=361)</td> <td>akzelerierte Radiochemotherapie (n=360)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>309 (85,6%)</td> <td>288 (80,0%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>52 (14,4%)</td> <td>72 (20,0%)</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median, Jahre</td> <td>56</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>24 (6,6%)</td> <td>18 (5,0%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>216 (59,8%)</td> <td>217 (60,3%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>90 (24,9%)</td> <td>98 (27,2%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>31 (8,6)</td> <td>27 (7,5%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>69 (19,1%)</td> <td>99 (27,5%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>169 (46,8%)</td> <td>159 (44,2%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>123 (34,1%)</td> <td>102 (28,3%)</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>67 (18,6%)</td> <td>69 (19,2%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>54 (15,0%)</td> <td>53 (14,7%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>211 (58,4%)</td> <td>211 (58,6%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>29 (8,0%)</td> <td>27 (7,5%)</td> </tr> </table>		konventionelle Radiochemotherapie (n=361)	akzelerierte Radiochemotherapie (n=360)	Geschlecht			Männer	309 (85,6%)	288 (80,0%)	Frauen	52 (14,4%)	72 (20,0%)	Alter			Median, Jahre	56	55	Primärtumorlokalisation			Mundhöhle	24 (6,6%)	18 (5,0%)	Oropharynx	216 (59,8%)	217 (60,3%)	Larynx	90 (24,9%)	98 (27,2%)	Hypopharynx	31 (8,6)	27 (7,5%)	Tumorstadium			T2	69 (19,1%)	99 (27,5%)	T3	169 (46,8%)	159 (44,2%)	T4	123 (34,1%)	102 (28,3%)	Lymphknotenstadium			N0	67 (18,6%)	69 (19,2%)	N1	54 (15,0%)	53 (14,7%)	N2	211 (58,4%)	211 (58,6%)	N3	29 (8,0%)	27 (7,5%)	<p>Teilnehmerfluß: n=743</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>konventionelle Radiochemotherapie</td> <td>akzelerierte Radiochemotherapie</td> </tr> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>372</td> <td>371</td> </tr> <tr> <td>eligible Pat.</td> <td>361</td> <td>360</td> </tr> <tr> <td>analysierte Pat.</td> <td>361</td> <td>360</td> </tr> <tr> <td>Analysierte Pat. Für Toxizität, spät >90Tage</td> <td>351</td> <td>343</td> </tr> </table>		konventionelle Radiochemotherapie	akzelerierte Radiochemotherapie	randomisierte Pat.	372	371	eligible Pat.	361	360	analysierte Pat.	361	360	Analysierte Pat. Für Toxizität, spät >90Tage	351	343		<table border="1"> <tr> <td>Jegliche Toxizität</td> <td>82,3%</td> <td>77,2%</td> <td>p=0,10</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Toxizität, späte >90Tage</td> </tr> <tr> <td>Mukositis/Stomatitis</td> <td>3,7%</td> <td>4,7%</td> <td>P=0,57</td> </tr> <tr> <td>Jegliche Toxizität</td> <td>36,5%</td> <td>37,9%</td> <td>P=0,75</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung d. Autoren: „When combined with cisplatin, AFX-C neither improved outcome nor increased late toxicity in patients with LA-HNC.“</p>	Jegliche Toxizität	82,3%	77,2%	p=0,10	Toxizität, späte >90Tage				Mukositis/Stomatitis	3,7%	4,7%	P=0,57	Jegliche Toxizität	36,5%	37,9%	P=0,75	<p>Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten): (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko; keine Ergebnisse über Lebensqualität in dieser Publikation berichtet</p> <p>Schwächen: - Abweichung sekundäre Endpunkte im Protokoll vs. Publikation (es wurden mehr Endpunkte berichtet als im Protokoll) - fehlende Informationen im Methodenteil</p> <p>Stärken: - Teilnehmerfluß CONSORT - Intention-to-treat Analyse - Fallzahlplanung</p>	
	konventionelle Radiochemotherapie (n=361)	akzelerierte Radiochemotherapie (n=360)																																																																																															
Geschlecht																																																																																																	
Männer	309 (85,6%)	288 (80,0%)																																																																																															
Frauen	52 (14,4%)	72 (20,0%)																																																																																															
Alter																																																																																																	
Median, Jahre	56	55																																																																																															
Primärtumorlokalisation																																																																																																	
Mundhöhle	24 (6,6%)	18 (5,0%)																																																																																															
Oropharynx	216 (59,8%)	217 (60,3%)																																																																																															
Larynx	90 (24,9%)	98 (27,2%)																																																																																															
Hypopharynx	31 (8,6)	27 (7,5%)																																																																																															
Tumorstadium																																																																																																	
T2	69 (19,1%)	99 (27,5%)																																																																																															
T3	169 (46,8%)	159 (44,2%)																																																																																															
T4	123 (34,1%)	102 (28,3%)																																																																																															
Lymphknotenstadium																																																																																																	
N0	67 (18,6%)	69 (19,2%)																																																																																															
N1	54 (15,0%)	53 (14,7%)																																																																																															
N2	211 (58,4%)	211 (58,6%)																																																																																															
N3	29 (8,0%)	27 (7,5%)																																																																																															
	konventionelle Radiochemotherapie	akzelerierte Radiochemotherapie																																																																																															
randomisierte Pat.	372	371																																																																																															
eligible Pat.	361	360																																																																																															
analysierte Pat.	361	360																																																																																															
Analysierte Pat. Für Toxizität, spät >90Tage	351	343																																																																																															
Jegliche Toxizität	82,3%	77,2%	p=0,10																																																																																														
Toxizität, späte >90Tage																																																																																																	
Mukositis/Stomatitis	3,7%	4,7%	P=0,57																																																																																														
Jegliche Toxizität	36,5%	37,9%	P=0,75																																																																																														

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																					
	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">Krankheitsstadium (AJCC)</th> </tr> <tr> <td>III</td> <td>77 (21,3%)</td> <td>81 (22,5%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>284 (78,7%)</td> <td>279 (77,5%)</td> </tr> </table>	Krankheitsstadium (AJCC)			III	77 (21,3%)	81 (22,5%)	IV	284 (78,7%)	279 (77,5%)				<ul style="list-style-type: none"> - Deklaration potentieller Interessenkonflikte - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) National Cancer Institute (NCI)</p>													
Krankheitsstadium (AJCC)																											
III	77 (21,3%)	81 (22,5%)																									
IV	284 (78,7%)	279 (77,5%)																									
<p>Ottosson, S., et al. (2013). Weight loss in patients with head and neck cancer during and after conventional and accelerated radiotherapy. <i>Acta Oncol</i> 52(4): 711-718.</p> <p>(Ottosson et al., 2013)</p>	<p>Studienbeschreibung und Population siehe Zackrisson B et al. (2015)</p>	<p>Kontrolle: konventionell fraktionierte Radiotherapie 68Gy in 7 Wochen, 2Gy pro Tag, 5 Tage/Woche</p> <p>Intervention: akzelerierte Fraktionierung 68Gy in 4,5 Wochen, 1,1 Gy +2 Gy pro Tag, 5Tage/Woche</p> <p>Teilnehmerfluß: n=750</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle Fraktionierung</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>375</td> <td>375</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>367</td> <td>366</td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Fraktionierung	Akzelerierte Fraktionierung	Randomisiert	375	375	ausgewertet	367	366	<p>Gewichtsverlust</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle Radiochemotherapie</th> <th>akzelerierte Radiochemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gewichtsverlust</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5 Monate nach Ende der Radiotherapie,</td> <td></td> <td>-9,4 kg (±7,9 SD) P<0,001</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Kein stat. Signifikanter Unterschied des Gewichtsverlustes in den beiden Behandlungsgruppen p=0,84</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „The present study showed no difference in weight loss between the two RT fractionation schedules and also highlight that weight loss in SCCHN is a multifactorial problem.“</p>		konventionelle Radiochemotherapie	akzelerierte Radiochemotherapie	Gewichtsverlust			5 Monate nach Ende der Radiotherapie,		-9,4 kg (±7,9 SD) P<0,001		Kein stat. Signifikanter Unterschied des Gewichtsverlustes in den beiden Behandlungsgruppen p=0,84		<p>s. ATRSCAN Studie Zackrisson et al. (2015)</p> <p>Schwächen: Selektions-Bias wahrscheinlich Hoher Drop-Out Quote Methodenteil bzgl. Messung unklar</p>	<p>Studientyp: Post-hoc Subgruppen analyse im Rahmen eines RCTs</p> <p>Level of Evidenc e: 4</p>
	Konventionelle Fraktionierung	Akzelerierte Fraktionierung																									
Randomisiert	375	375																									
ausgewertet	367	366																									
	konventionelle Radiochemotherapie	akzelerierte Radiochemotherapie																									
Gewichtsverlust																											
5 Monate nach Ende der Radiotherapie,		-9,4 kg (±7,9 SD) P<0,001																									
	Kein stat. Signifikanter Unterschied des Gewichtsverlustes in den beiden Behandlungsgruppen p=0,84																										

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																				
ARTSCAN Studie Siehe auch Zackrisson et al. 2015		<table border="1"> <tr> <td>Gewicht-Studienbeginn-Daten vorhanden</td> <td>712</td> </tr> <tr> <td>Gewicht-Studienbeginn- 5 Monate nach Ende Radiotherapie</td> <td>432</td> </tr> </table>	Gewicht-Studienbeginn-Daten vorhanden	712	Gewicht-Studienbeginn- 5 Monate nach Ende Radiotherapie	432																																				
Gewicht-Studienbeginn-Daten vorhanden	712																																									
Gewicht-Studienbeginn- 5 Monate nach Ende Radiotherapie	432																																									
<p>Overgaard, J., et al. (2010). Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial.</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 01/1999 – 03/2004</p> <p>Follow-up: Median 8,3 Jahre, Min-Max [5,4–10,7]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Invasive Plattenepithelkarzinome (Stadium 1–4) der Mundhöhle (außer Nasopharynxkarzinome oder glottische Tumore– Stadium1), Pharynx oder Larynx – Keine Vorherige oder geplante chirurgische Exzision des Primärtumors oder der Lymphknoten – Guter Performance Status (WHO, 0–2) – Alter ≥18 Jahre – Einwilligungserklärung 	<p>Kontrolle: 5 Fraktionen pro Woche (konventionell fraktionierte Radiotherapie) 66–70Gy, 2Gy pro Fraktion, in 5 Tagen pro Woche</p> <p>Intervention: 6 Fraktionen pro Woche 66–70Gy,2 Gy pro Fraktion, in 5 oder 6 Tagen/Woche</p> <p>- Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Fraktionen/ Woche</th> <th>6 Fraktionen/ Woche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert eligible Pat.</td> <td>450</td> <td>458</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>452</td> <td>448</td> </tr> </tbody> </table>		5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche	Randomisiert eligible Pat.	450	458	ausgewertet	452	448	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Krankheitsspezifisches Überleben</p> <p>Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Fraktionen/ Woche</th> <th>6 Fraktionen/ Woche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>30%</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,63 [0,49;0,83] p=0,004 (6 Fraktionen/Woche vs. 5 Fraktionen/Woche)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%] – nur LARYNX</td> <td colspan="2">HR=0,50 [0,29; 0,86] P= k.A.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,78 [0,59;1,03] p=0,07</td> </tr> <tr> <td colspan="3">kranheitsspezifisches Überleben (CSS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>40%</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>		5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche	Lokoregionäre Kontrolle (LRC)			5-Jahre, %	30%	42%	gesamt, [KI95%]	HR=0,63 [0,49;0,83] p=0,004 (6 Fraktionen/Woche vs. 5 Fraktionen/Woche)		Gesamt, [KI95%] – nur LARYNX	HR=0,50 [0,29; 0,86] P= k.A.		Gesamtüberleben (OS)			Gesamt, [KI95%]	HR=0,78 [0,59;1,03] p=0,07		kranheitsspezifisches Überleben (CSS)			5-Jahre, %	40%	50%	<p>Generierung des Randomisierungssquenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS, krankheitsspezifisches Überleben):</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche																																								
Randomisiert eligible Pat.	450	458																																								
ausgewertet	452	448																																								
	5 Fraktionen/ Woche	6 Fraktionen/ Woche																																								
Lokoregionäre Kontrolle (LRC)																																										
5-Jahre, %	30%	42%																																								
gesamt, [KI95%]	HR=0,63 [0,49;0,83] p=0,004 (6 Fraktionen/Woche vs. 5 Fraktionen/Woche)																																									
Gesamt, [KI95%] – nur LARYNX	HR=0,50 [0,29; 0,86] P= k.A.																																									
Gesamtüberleben (OS)																																										
Gesamt, [KI95%]	HR=0,78 [0,59;1,03] p=0,07																																									
kranheitsspezifisches Überleben (CSS)																																										
5-Jahre, %	40%	50%																																								

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																																												
<p>Lancet Oncol 11(6): 553-560.</p> <p>(Overgaard et al., 2010)</p> <p>ID: NCT00120211</p>	<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fernmetastasen <p>Teilnehmercharakteristika: n=900</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-Fraktionen/ Woche (n = 448)</th> <th>6-Fraktionen/ Woche (n = 452)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Alter</td> </tr> <tr> <td>≤55</td> <td>187 (42%)</td> <td>217 (48%)</td> </tr> <tr> <td>56-65</td> <td>159 (35%)</td> <td>147 (33%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65</td> <td>102 (23%)</td> <td>88 (19%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>370 (82%)</td> <td>353 (78%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>78 (18%)</td> <td>99 (22%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorlokalisation</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>105 (24%)</td> <td>107 (24%)</td> </tr> <tr> <td>Pharynx</td> <td>235 (49%)</td> <td>240 (53%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>108 (24%)</td> <td>105 (23%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T1-2</td> <td>193(43%)</td> <td>189(42%)</td> </tr> <tr> <td>T3-4</td> <td>255(38%)</td> <td>263(58%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenstadium</td> </tr> <tr> <td>N-negativ</td> <td>260(58%)</td> <td>255(56%)</td> </tr> <tr> <td>N-positiv</td> <td>188(42%)</td> <td>197(44%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsstadium</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>18(4%)</td> <td>10(2%)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>116(26%)</td> <td>110(24%)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>167(37%)</td> <td>170(38%)</td> </tr> </tbody> </table>		5-Fraktionen/ Woche (n = 448)	6-Fraktionen/ Woche (n = 452)	Alter			≤55	187 (42%)	217 (48%)	56-65	159 (35%)	147 (33%)	≥ 65	102 (23%)	88 (19%)	Geschlecht			Männer	370 (82%)	353 (78%)	Frauen	78 (18%)	99 (22%)	Tumorlokalisation			Mundhöhle	105 (24%)	107 (24%)	Pharynx	235 (49%)	240 (53%)	Larynx	108 (24%)	105 (23%)	Tumorstadium			T1-2	193(43%)	189(42%)	T3-4	255(38%)	263(58%)	Lymphknotenstadium			N-negativ	260(58%)	255(56%)	N-positiv	188(42%)	197(44%)	Krankheitsstadium			I	18(4%)	10(2%)	II	116(26%)	110(24%)	III	167(37%)	170(38%)	<table border="1"> <tr> <td>Compliance mit der Radiotherapie</td> <td>413</td> <td>418</td> </tr> <tr> <td>lebende Pat. zur Zeit der Auswertung</td> <td>148</td> <td>175</td> </tr> </table>	Compliance mit der Radiotherapie	413	418	lebende Pat. zur Zeit der Auswertung	148	175		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>HR= 0,70 [0,54; 0,91] p=0,03</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td>schwere Hautreaktionen</td> <td>50/439(11%) 87/441(20%) HR=1,91 [1,31;2,79]</td> </tr> <tr> <td>konfluierende Mukositis</td> <td>22/439 (5%) 45/441 (10%) HR=2,15 [1,27;3,35]</td> </tr> <tr> <td>Ernährungssonde</td> <td>198/439 (45%) 231/441 (52%) HR=1,34 [1,03;1,75]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradige Fibrose</td> <td>107/366 (29%) 126/359 (35%) HR=1,31 [0,96;1,79]</td> </tr> <tr> <td>Schwere Fibrose</td> <td>7/366 (2%) 4/359 (1%) HR=0,58 [0,17;1,99]</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradiges&schweres Larynx-ödem</td> <td>62/359 (17%) 53/356 (15%) HR=0,84 [0,56;1,25]</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradige&schwere Xerostomie</td> <td>175/365 (48%) 167/359 (44%) HR=0,94 [0,71; 1,26]</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: "An accelerated schedule of radiotherapy for HNSCC was more effective than conventional fractionation, and since it does not require additional resources,</p>		HR= 0,70 [0,54; 0,91] p=0,03	Frühtoxizität		schwere Hautreaktionen	50/439(11%) 87/441(20%) HR=1,91 [1,31;2,79]	konfluierende Mukositis	22/439 (5%) 45/441 (10%) HR=2,15 [1,27;3,35]	Ernährungssonde	198/439 (45%) 231/441 (52%) HR=1,34 [1,03;1,75]	Spättoxizität		Mittelgradige Fibrose	107/366 (29%) 126/359 (35%) HR=1,31 [0,96;1,79]	Schwere Fibrose	7/366 (2%) 4/359 (1%) HR=0,58 [0,17;1,99]	Mittelgradiges&schweres Larynx-ödem	62/359 (17%) 53/356 (15%) HR=0,84 [0,56;1,25]	Mittelgradige&schwere Xerostomie	175/365 (48%) 167/359 (44%) HR=0,94 [0,71; 1,26]	<p>(+) geringes Risiko</p> <p>Alle anderen Endpunkte:</p> <p>(?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten):</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting:</p> <p>(+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initiale Fallzahl nicht erreicht, wegen langsamer Rekrutierung <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerfluß CONSORT - Intention-to-treat Analyse - Fallzahlplanung - Deklaration potentieller Interessenkonflikte - Studienprotokoll veröffentlicht <p>Funding:</p>	
	5-Fraktionen/ Woche (n = 448)	6-Fraktionen/ Woche (n = 452)																																																																																																
Alter																																																																																																		
≤55	187 (42%)	217 (48%)																																																																																																
56-65	159 (35%)	147 (33%)																																																																																																
≥ 65	102 (23%)	88 (19%)																																																																																																
Geschlecht																																																																																																		
Männer	370 (82%)	353 (78%)																																																																																																
Frauen	78 (18%)	99 (22%)																																																																																																
Tumorlokalisation																																																																																																		
Mundhöhle	105 (24%)	107 (24%)																																																																																																
Pharynx	235 (49%)	240 (53%)																																																																																																
Larynx	108 (24%)	105 (23%)																																																																																																
Tumorstadium																																																																																																		
T1-2	193(43%)	189(42%)																																																																																																
T3-4	255(38%)	263(58%)																																																																																																
Lymphknotenstadium																																																																																																		
N-negativ	260(58%)	255(56%)																																																																																																
N-positiv	188(42%)	197(44%)																																																																																																
Krankheitsstadium																																																																																																		
I	18(4%)	10(2%)																																																																																																
II	116(26%)	110(24%)																																																																																																
III	167(37%)	170(38%)																																																																																																
Compliance mit der Radiotherapie	413	418																																																																																																
lebende Pat. zur Zeit der Auswertung	148	175																																																																																																
	HR= 0,70 [0,54; 0,91] p=0,03																																																																																																	
Frühtoxizität																																																																																																		
schwere Hautreaktionen	50/439(11%) 87/441(20%) HR=1,91 [1,31;2,79]																																																																																																	
konfluierende Mukositis	22/439 (5%) 45/441 (10%) HR=2,15 [1,27;3,35]																																																																																																	
Ernährungssonde	198/439 (45%) 231/441 (52%) HR=1,34 [1,03;1,75]																																																																																																	
Spättoxizität																																																																																																		
Mittelgradige Fibrose	107/366 (29%) 126/359 (35%) HR=1,31 [0,96;1,79]																																																																																																	
Schwere Fibrose	7/366 (2%) 4/359 (1%) HR=0,58 [0,17;1,99]																																																																																																	
Mittelgradiges&schweres Larynx-ödem	62/359 (17%) 53/356 (15%) HR=0,84 [0,56;1,25]																																																																																																	
Mittelgradige&schwere Xerostomie	175/365 (48%) 167/359 (44%) HR=0,94 [0,71; 1,26]																																																																																																	

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																													
	IV 147(33%) 162(26%)			<i>might be a suitable new worldwide standard baseline treatment for radiotherapy of HNSCC."</i>	International Atomic Energy Agency, the Danish Strategic Research Council, and the Lundbeck Centre for Interventional Research in Radiation Oncology (CIRRO)																																														
Saunders, M. I., et al. (2010). Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 77(1): 3-8.	<p>Region / Setting: UK / multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 1990-1995</p> <p>Follow-up: >10 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten >18 Jahre alt - Geeignet für radikale Radiotherapie - Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1N0 Tumoren der Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx - Nachweis von Fernmetastasen - WHO Performance Status >1 - Andere Erkrankungen, die das Überleben beeinträchtigen können - Eigenschaften, die dazu führen können, dass das Follow-Up nicht beendet werden kann. 	<p>Kontrolle: konventionelle RT 66Gy in 6,5 Wochen, 2Gy Fraktionen, 5 Tage/Woche</p> <p>Intervention: akzelerierte und hyperfraktionierte RT CHART (continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy) 54Gy, über 12 Tage in 1,5Gy Fraktionen, 3 Fraktionen/Tag</p> <p>- Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle Radiochemotherapie</th> <th>CHART</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>366</td> <td>552</td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle Radiochemotherapie	CHART	randomisierte Pat.	366	552	<p>Gesamtüberleben</p> <p>Lokoregional rezidivfreies Überleben</p> <p>Krankheitfreies Überleben</p> <p>Spättoxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle RT</th> <th>CHART</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, Überlebensrate, (SE)</td> <td>29% (3%)</td> <td>26% (2%)</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,04 [0,96;1,12]; p=0,4 (CHART vs. konv.RT)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregional rezidivfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, Überlebensrate, (SE)</td> <td>50% (2%)</td> <td>43% (2%)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,06 [0,97;1,17]; p=0,2</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, Überlebensrate, % (SE)</td> <td>46% (3%)</td> <td>41% (2%)</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,04 [0,95;1,14]; p=0,3</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität (nach 10-Jahren)</td> </tr> <tr> <td>Mukositis: Ulzeration, % (SE)</td> <td>16% (2%)</td> <td>18(2%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR: k.A. ; p=0,9</td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle RT	CHART	Gesamtüberleben			10-Jahre, Überlebensrate, (SE)	29% (3%)	26% (2%)	gesamt, [KI95%]	HR=1,04 [0,96;1,12]; p=0,4 (CHART vs. konv.RT)		Lokoregional rezidivfreies Überleben			10-Jahre, Überlebensrate, (SE)	50% (2%)	43% (2%)	Gesamt, [KI95%]	HR=1,06 [0,97;1,17]; p=0,2		Krankheitsfreies Überleben (DFS)			10-Jahre, Überlebensrate, % (SE)	46% (3%)	41% (2%)	gesamt, [KI95%]	HR=1,04 [0,95;1,14]; p=0,3		Spättoxizität (nach 10-Jahren)			Mukositis: Ulzeration, % (SE)	16% (2%)	18(2%)		HR: k.A. ; p=0,9		<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	konventionelle Radiochemotherapie	CHART																																																	
randomisierte Pat.	366	552																																																	
	konventionelle RT	CHART																																																	
Gesamtüberleben																																																			
10-Jahre, Überlebensrate, (SE)	29% (3%)	26% (2%)																																																	
gesamt, [KI95%]	HR=1,04 [0,96;1,12]; p=0,4 (CHART vs. konv.RT)																																																		
Lokoregional rezidivfreies Überleben																																																			
10-Jahre, Überlebensrate, (SE)	50% (2%)	43% (2%)																																																	
Gesamt, [KI95%]	HR=1,06 [0,97;1,17]; p=0,2																																																		
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																			
10-Jahre, Überlebensrate, % (SE)	46% (3%)	41% (2%)																																																	
gesamt, [KI95%]	HR=1,04 [0,95;1,14]; p=0,3																																																		
Spättoxizität (nach 10-Jahren)																																																			
Mukositis: Ulzeration, % (SE)	16% (2%)	18(2%)																																																	
	HR: k.A. ; p=0,9																																																		

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																																									
(Saunders et al., 2010) Langzeitergebnisse der Studie von Dische et al., 1997 → Dische et al.-Publikation enthalten im Cochrane Review: Baujat et al., 2010	<p>Teilnehmercharakteristika: n=918</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle RT n=366</th> <th>CHART n=552</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Alter</td> </tr> <tr> <td><=40</td> <td>3 (1%)</td> <td>16 (3%)</td> </tr> <tr> <td>41-50</td> <td>49 (13%)</td> <td>73 (13%)</td> </tr> <tr> <td>51-60</td> <td>92 (25%)</td> <td>136 (25%)</td> </tr> <tr> <td>61-70</td> <td>137 (37%)</td> <td>192 (35%)</td> </tr> <tr> <td>71-80</td> <td>73 (20%)</td> <td>119 (22%)</td> </tr> <tr> <td>81+</td> <td>12 (3%)</td> <td>16 (3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>270 (74%)</td> <td>417 (76%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>96 (26%)</td> <td>135 (24%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>47 (13%)</td> <td>79 (14%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>98 (27%)</td> <td>141 (26%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>34 (9%)</td> <td>53 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>170 (46%)</td> <td>254 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Paranasaler Sinus</td> <td>6 (2%)</td> <td>7 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharynx</td> <td>11 (3%)</td> <td>18 (3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>Tis</td> <td>1 (0%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>13 (4%)</td> <td>15 (3%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>175 (48%)</td> <td>237 (43%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>114 (31%)</td> <td>182 (33%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>63 (17%)</td> <td>118 (21%)</td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle RT n=366	CHART n=552	Alter			<=40	3 (1%)	16 (3%)	41-50	49 (13%)	73 (13%)	51-60	92 (25%)	136 (25%)	61-70	137 (37%)	192 (35%)	71-80	73 (20%)	119 (22%)	81+	12 (3%)	16 (3%)	Geschlecht			Männer	270 (74%)	417 (76%)	Frauen	96 (26%)	135 (24%)	Primärtumorlokalisation			Mundhöhle	47 (13%)	79 (14%)	Oropharynx	98 (27%)	141 (26%)	Hypopharynx	34 (9%)	53 (10%)	Larynx	170 (46%)	254 (46%)	Paranasaler Sinus	6 (2%)	7 (1%)	Nasopharynx	11 (3%)	18 (3%)	Tumorstadium			Tis	1 (0%)	0	T1	13 (4%)	15 (3%)	T2	175 (48%)	237 (43%)	T3	114 (31%)	182 (33%)	T4	63 (17%)	118 (21%)				<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Mukositis: Nekrose, % (SE)</td> <td>9% (2%)</td> <td>5(1%)</td> <td>HR=0,69 [0,50;0,95]; p=0,02</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie (Grad 4), % (SE)</td> <td>9% (2%)</td> <td>9% (2%)</td> <td>HR: k.A.; p=0,3</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie (Grad 3), % (SE)</td> <td>31% (3%)</td> <td>23% (2%)</td> <td>HR=0,84 [0,72;0,98]; p=0,03</td> </tr> <tr> <td>Larynxnödem, % (SE)</td> <td>60% (3%)</td> <td>50% (3%)</td> <td>HR=0,90 [0,81-1,00] p=0,06</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung d. Autoren: „Despite the reduction in total dose from 66Gy to 54Gy, control of locoregional disease and survival with CHART were similar to those with CRT. These findings, together with the low incidence of long-term severe adverse events, suggest that CHART is a treatment option for patients with low-risk disease and for those unable to withstand the toxicity of concurrent chemoradiotherapy.“</p>	Mukositis: Nekrose, % (SE)	9% (2%)	5(1%)	HR=0,69 [0,50;0,95]; p=0,02	Dysphagie (Grad 4), % (SE)	9% (2%)	9% (2%)	HR: k.A.; p=0,3	Xerostomie (Grad 3), % (SE)	31% (3%)	23% (2%)	HR=0,84 [0,72;0,98]; p=0,03	Larynxnödem, % (SE)	60% (3%)	50% (3%)	HR=0,90 [0,81-1,00] p=0,06	<p>Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten): (?) unklares Risiko;</p> <p>Selektives Reporting: (?) unklares Risiko; kein Studienprotokoll veröffentlicht</p> <p>Schwächen: -initiale Publikation Disch et al., 1997 veraltet - initiale Ergebnisse in Cochrane Review von Baujat et al, 2010 inkludiert - Ungenauigkeiten der Ergebnisse der Tabellen vs. Text - kein Studienprotokoll veröffentlicht - keine Flowchart der Teilnehmer</p>	
	Konventionelle RT n=366	CHART n=552																																																																																													
Alter																																																																																															
<=40	3 (1%)	16 (3%)																																																																																													
41-50	49 (13%)	73 (13%)																																																																																													
51-60	92 (25%)	136 (25%)																																																																																													
61-70	137 (37%)	192 (35%)																																																																																													
71-80	73 (20%)	119 (22%)																																																																																													
81+	12 (3%)	16 (3%)																																																																																													
Geschlecht																																																																																															
Männer	270 (74%)	417 (76%)																																																																																													
Frauen	96 (26%)	135 (24%)																																																																																													
Primärtumorlokalisation																																																																																															
Mundhöhle	47 (13%)	79 (14%)																																																																																													
Oropharynx	98 (27%)	141 (26%)																																																																																													
Hypopharynx	34 (9%)	53 (10%)																																																																																													
Larynx	170 (46%)	254 (46%)																																																																																													
Paranasaler Sinus	6 (2%)	7 (1%)																																																																																													
Nasopharynx	11 (3%)	18 (3%)																																																																																													
Tumorstadium																																																																																															
Tis	1 (0%)	0																																																																																													
T1	13 (4%)	15 (3%)																																																																																													
T2	175 (48%)	237 (43%)																																																																																													
T3	114 (31%)	182 (33%)																																																																																													
T4	63 (17%)	118 (21%)																																																																																													
Mukositis: Nekrose, % (SE)	9% (2%)	5(1%)	HR=0,69 [0,50;0,95]; p=0,02																																																																																												
Dysphagie (Grad 4), % (SE)	9% (2%)	9% (2%)	HR: k.A.; p=0,3																																																																																												
Xerostomie (Grad 3), % (SE)	31% (3%)	23% (2%)	HR=0,84 [0,72;0,98]; p=0,03																																																																																												
Larynxnödem, % (SE)	60% (3%)	50% (3%)	HR=0,90 [0,81-1,00] p=0,06																																																																																												

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Lymphknotenstadium</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>238(65%)</td> <td>363(66%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>52 (14%)</td> <td>88 (16%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>53 (15%)</td> <td>70 (13%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>23 (6%)</td> <td>31 (6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Lymphknotenstadium			N0	238(65%)	363(66%)	N1	52 (14%)	88 (16%)	N2	53 (15%)	70 (13%)	N3	23 (6%)	31 (6%)				<p>- keine Angaben zu Anzahl der Studienteilnehmer nach 10-Jahren (Drop-out)</p> <p>- kein Fallzahlplanung</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Intention-to-treat Analyse -hohe Fallzahl -hohe Zahl an Teilnehmern mit Larynxkarzinom -Deklaration potentieller Interessenkonflikte <p>Funding:</p> <p>Cancer Research Campaign UK Marie Curie Research Translational Research Fund.</p>	
Lymphknotenstadium																					
N0	238(65%)	363(66%)																			
N1	52 (14%)	88 (16%)																			
N2	53 (15%)	70 (13%)																			
N3	23 (6%)	31 (6%)																			

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																														
<p>Skladowski, K., et al. (2013). Radiation-free weekend rescued! Continuous accelerated irradiation of 7-days per week is equal to accelerated fractionation with concomitant boost of 7 fractions in 5-days per week: report on phase 3 clinical trial in head-and-neck cancer patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 85(3): 741-746.</p>	<p>Region / Setting: Polen / Zahl der Studienzentren: k.A.</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 07/1996 - 12/2006</p> <p>Follow-up: Median 7,5 Jahre, Min-Max [5-k.A.]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Hypopharynx, Larynx - mittelgradige Tumorstadien (T2-T4 N0-1 nach TNM AJCC 1997) - Guter Performance Status (WHO/Zubrod, 0-1) - Alter < 80 Jahre - Keine andere Neoplasien - Einwilligungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Gewichtsverlust > 10% innerhalb der letzten 3 Monate - radiologisch nachgewiesene Infiltration des Kiefers oder des Schilddrüsens durch Primärtumore <p>Teilnehmercharakteristika: n=345</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB (n = 172)</th> <th>Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR (n = 173)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>172</td> <td>173</td> </tr> <tr> <td>Nicht teilgenommen</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>171</td> <td>172</td> </tr> <tr> <td>Lebendig beim letzten follow-Up</td> <td>68</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table>		Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB (n = 172)	Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR (n = 173)	randomisierte Pat.	172	173	Nicht teilgenommen	1	1	Ausgewertet	171	172	Lebendig beim letzten follow-Up	68	71	<p>Kontrolle: 7 Fraktionen/Woche/7 Tage (CAIR- continuous accelerated irradiation) "weekend-ON" T2 Tumore: 66,6-68,4 Gy T3-4 Tumore: 70,2-72 Gy In 1,8Gy Fraktionen über 37-40 Tage -1 Fraktion/Tag</p> <p>Intervention: 7 Fraktionen/Woche/ 5 Tage (CB- concomitant accelerated boost) "weekend-OFF" an 3 Tagen 1 Fraktion/Tag, an 2 Tagen 2 Fraktionen/Tag</p> <p>Teilnehmerfluß: n=345</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB „Weekend-OFF“</th> <th>Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR „Weekend-ON“</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisierte Pat.</td> <td>172</td> <td>173</td> </tr> <tr> <td>Nicht teilgenommen</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>171</td> <td>172</td> </tr> <tr> <td>Lebendig beim letzten follow-Up</td> <td>68</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table>		Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB „Weekend-OFF“	Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR „Weekend-ON“	randomisierte Pat.	172	173	Nicht teilgenommen	1	1	Ausgewertet	171	172	Lebendig beim letzten follow-Up	68	71	<p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (frühe/späte) Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB „Weekend-OFF“</th> <th>Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR „Weekend-ON“</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>65%</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>60%</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">p=0,96 log-rank test</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>44%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>25%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">p=0,99</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Frühtoxizität</td> </tr> <tr> <td>konfluierende Mukositis, EORTC-Grad 3 (mittlere Dauer, Tage)</td> <td>86% (29±3)</td> <td>89% (31±4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td>Schwere Mukositis (Grad4)</td> <td>0%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradige & schwere Xerostomie (Grad3&4)</td> <td>2,9%</td> <td>4,1%</td> </tr> <tr> <td>Dysfunktion des Larynx (Grad3&4)</td> <td>1,2%</td> <td>0,6%</td> </tr> <tr> <td>Nekrose der Mandibula (Grad 4)</td> <td>1,8%</td> <td>1,2%</td> </tr> </tbody> </table>		Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB „Weekend-OFF“	Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR „Weekend-ON“	Lokoregionäre Kontrolle (LRC)			5-Jahre, %	65%	63%	10-Jahre	60%	60%	gesamt, [KI95%]	p=0,96 log-rank test		Gesamtüberleben (OS)			5-Jahre, %	44%	40%	10-Jahre	25%	25%	Gesamt, [KI95%]	p=0,99		Frühtoxizität			konfluierende Mukositis, EORTC-Grad 3 (mittlere Dauer, Tage)	86% (29±3)	89% (31±4)	Spättoxizität			Schwere Mukositis (Grad4)	0%	0,6%	Mittelgradige & schwere Xerostomie (Grad3&4)	2,9%	4,1%	Dysfunktion des Larynx (Grad3&4)	1,2%	0,6%	Nekrose der Mandibula (Grad 4)	1,8%	1,2%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (?) unklares Risiko;</p> <p>Selektives Reporting: (?) unklares Risiko; kein Studienprotokoll veröffentlicht</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB (n = 172)	Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR (n = 173)																																																																																		
randomisierte Pat.	172	173																																																																																		
Nicht teilgenommen	1	1																																																																																		
Ausgewertet	171	172																																																																																		
Lebendig beim letzten follow-Up	68	71																																																																																		
	Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB „Weekend-OFF“	Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR „Weekend-ON“																																																																																		
randomisierte Pat.	172	173																																																																																		
Nicht teilgenommen	1	1																																																																																		
Ausgewertet	171	172																																																																																		
Lebendig beim letzten follow-Up	68	71																																																																																		
	Akzeleriert BOOST (5 Tage/Woche) -CB „Weekend-OFF“	Akzeleriert kontinuierlich (7 Tage/Woche) CAIR „Weekend-ON“																																																																																		
Lokoregionäre Kontrolle (LRC)																																																																																				
5-Jahre, %	65%	63%																																																																																		
10-Jahre	60%	60%																																																																																		
gesamt, [KI95%]	p=0,96 log-rank test																																																																																			
Gesamtüberleben (OS)																																																																																				
5-Jahre, %	44%	40%																																																																																		
10-Jahre	25%	25%																																																																																		
Gesamt, [KI95%]	p=0,99																																																																																			
Frühtoxizität																																																																																				
konfluierende Mukositis, EORTC-Grad 3 (mittlere Dauer, Tage)	86% (29±3)	89% (31±4)																																																																																		
Spättoxizität																																																																																				
Schwere Mukositis (Grad4)	0%	0,6%																																																																																		
Mittelgradige & schwere Xerostomie (Grad3&4)	2,9%	4,1%																																																																																		
Dysfunktion des Larynx (Grad3&4)	1,2%	0,6%																																																																																		
Nekrose der Mandibula (Grad 4)	1,8%	1,2%																																																																																		

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																								
<p>(Skladowski et al., 2013)</p> <p>Langzeit-Follow-Up von CAIR-2 Studie (eingeschlossen in Cochrane SR, Baujat et al. 2010)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Alter</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median[Min-Max]</td> <td>57[36-79]</td> <td>57[35-78]</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Geschlecht</th> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>83%</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>17%</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Tumorklassifikation</th> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>13 (7,6%)</td> <td>16 (9,3%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>61 (35,8%)</td> <td>56 (32,6%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>15 (8,8%)</td> <td>17 (9,9%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx, supraglottisch</td> <td>82 (47,9%)</td> <td>83 (48,3%)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Tumor-/Lymphknotenstadium</th> </tr> <tr> <td>T2 N0</td> <td>54 (31,6%)</td> <td>54 (31,4%)</td> </tr> <tr> <td>T2 N1</td> <td>16 (9,4%)</td> <td>18 (10,5%)</td> </tr> <tr> <td>T3 N0</td> <td>37 (21,6%)</td> <td>39 (22,7%)</td> </tr> <tr> <td>T3 N1</td> <td>22 (12,9%)</td> <td>21 (12,2%)</td> </tr> <tr> <td>T4 N0</td> <td>20 (11,7%)</td> <td>20 (11,6%)</td> </tr> <tr> <td>T4 N1</td> <td>22 (12,9%)</td> <td>20 (11,6%)</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Bestrahlungsdosis</th> </tr> <tr> <td>≤66 Gy</td> <td>5 (2,9%)</td> <td>9 (5,2%)</td> </tr> <tr> <td>66,1-70 Gy</td> <td>41 (24,0%)</td> <td>49 (28,5%)</td> </tr> <tr> <td>70,1-72 Gy</td> <td>121 (70,8%)</td> <td>113 (65,7%)</td> </tr> <tr> <td>72 Gy</td> <td>3 (1,8%)</td> <td>1 (0,6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Alter			Median[Min-Max]	57[36-79]	57[35-78]	Geschlecht			Männer	83%	78%	Frauen	17%	22%	Tumorklassifikation			Mundhöhle	13 (7,6%)	16 (9,3%)	Oropharynx	61 (35,8%)	56 (32,6%)	Hypopharynx	15 (8,8%)	17 (9,9%)	Larynx, supraglottisch	82 (47,9%)	83 (48,3%)	Tumor-/Lymphknotenstadium			T2 N0	54 (31,6%)	54 (31,4%)	T2 N1	16 (9,4%)	18 (10,5%)	T3 N0	37 (21,6%)	39 (22,7%)	T3 N1	22 (12,9%)	21 (12,2%)	T4 N0	20 (11,7%)	20 (11,6%)	T4 N1	22 (12,9%)	20 (11,6%)	Bestrahlungsdosis			≤66 Gy	5 (2,9%)	9 (5,2%)	66,1-70 Gy	41 (24,0%)	49 (28,5%)	70,1-72 Gy	121 (70,8%)	113 (65,7%)	72 Gy	3 (1,8%)	1 (0,6%)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Bestrahlungsdosis nicht komplett erhalten</td> <td>5</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Längere Bestrahlungsdauer als Protokoll</td> <td>12</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	Bestrahlungsdosis nicht komplett erhalten	5	9	Längere Bestrahlungsdauer als Protokoll	12	18		<p>Schlussfolgerungen der Autoren: „[...] The effects of accelerated fractionation can be achieved by delivering twice-per-day irradiation on weekdays. [...] an accelerated, 6-weeks schedule is a reasonable option for patients with intermediate stage head-and-neck SCC because of the associated high cure rate and minimal severe late toxicity.“</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ungenauigkeiten Tabelle Studienteilnehmer - kein Studienprotokoll veröffentlicht - keine Flowchart der Teilnehmer <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intention-to-treat Analyse - hohe Zahl an Teilnehmern mit Larynxkarzinom - Deklaration potentieller Interessenkonflikte <p>Funding:</p> <p>Cancer Research Campaign UK Marie Curie Research Translational Research Fund.</p>	
Alter																																																																														
Median[Min-Max]	57[36-79]	57[35-78]																																																																												
Geschlecht																																																																														
Männer	83%	78%																																																																												
Frauen	17%	22%																																																																												
Tumorklassifikation																																																																														
Mundhöhle	13 (7,6%)	16 (9,3%)																																																																												
Oropharynx	61 (35,8%)	56 (32,6%)																																																																												
Hypopharynx	15 (8,8%)	17 (9,9%)																																																																												
Larynx, supraglottisch	82 (47,9%)	83 (48,3%)																																																																												
Tumor-/Lymphknotenstadium																																																																														
T2 N0	54 (31,6%)	54 (31,4%)																																																																												
T2 N1	16 (9,4%)	18 (10,5%)																																																																												
T3 N0	37 (21,6%)	39 (22,7%)																																																																												
T3 N1	22 (12,9%)	21 (12,2%)																																																																												
T4 N0	20 (11,7%)	20 (11,6%)																																																																												
T4 N1	22 (12,9%)	20 (11,6%)																																																																												
Bestrahlungsdosis																																																																														
≤66 Gy	5 (2,9%)	9 (5,2%)																																																																												
66,1-70 Gy	41 (24,0%)	49 (28,5%)																																																																												
70,1-72 Gy	121 (70,8%)	113 (65,7%)																																																																												
72 Gy	3 (1,8%)	1 (0,6%)																																																																												
Bestrahlungsdosis nicht komplett erhalten	5	9																																																																												
Längere Bestrahlungsdauer als Protokoll	12	18																																																																												
<p>Trotti, A., et al. (2014).</p> <p>Randomized</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch (87 Studienzentren)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 1996-2003</p>	<p>Kontrolle: konventionell fraktionierte Radiotherapie (70 Gy/2 Gy 1xTag/7 Wochen) 35 Fraktionen</p>	<p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC); 5-Jahre</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td>Konventionelle Fraktionierung (1x pro ,Tag)</td> <td>Hyperfraktionierung (2x pro Tag)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Fraktionierung (1x pro ,Tag)	Hyperfraktionierung (2x pro Tag)	Lokoregionäre Kontrolle (LRC)			<p>Generierung der Randomisierungssequenz:</p> <p>(?) unklares Risiko</p>	<p>Studientyp:</p> <p>RCT</p>																																																																		
	Konventionelle Fraktionierung (1x pro ,Tag)	Hyperfraktionierung (2x pro Tag)																																																																												
Lokoregionäre Kontrolle (LRC)																																																																														

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																														
<p>trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). Int J Radiat Oncol Biol Phys 89(5): 958-963.</p> <p>(Trotti et al., 2014)</p> <p>ID: NCT00002727</p>	<p>Follow-up: Median: 7,9 Jahre, Min-Max [0,6-13,1]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesicherte, bisher unbehandelte Plattenepithelkarzinom der Stimmbänder: Stadium II (T2a/b N0) - Stadium II Tumore (AJCC) - Keine Ausdehnung auf den prä-epiglottischen Raum oder den Sinus pyriformis - Keine fixiertes Stimmband oder Infiltration des Schilddrüsens - Karnofsky-Index ≥ 60 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorherige Operation zur Tumorreduzierung (debulking) oder -entfernung <p>Teilnehmercharakteristika: n=239</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle Fraktionierung (1x pro Tag) (n = 119)</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung (2x pro Tag) (n = 120)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min-Max)</td> <td>65 (34-88)</td> <td>62 (26-91)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>110 (92,4%)</td> <td>114(95,0)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>9 (7,6%)</td> <td>6(5,0)</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle Fraktionierung (1x pro Tag) (n = 119)	Akzelerierte Fraktionierung (2x pro Tag) (n = 120)	Alter			Median (Min-Max)	65 (34-88)	62 (26-91)	Geschlecht			Männer	110 (92,4%)	114(95,0)	Frauen	9 (7,6%)	6(5,0)	Tumorlokalisation			<p>Intervention: Hyperfraktionierung (79,2 Gy/1,2 Gy 3 pro Tag/6,5 Wochen) Fraktionierung</p> <p>Teilnehmerfluß: n=250</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle Fraktionierung (1x pro ,Tag)</th> <th>Hyperfraktionierung (2x pro Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eingeschlossen, randomisiert</td> <td colspan="2">250</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>119</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Fraktionierung (1x pro ,Tag)	Hyperfraktionierung (2x pro Tag)	eingeschlossen, randomisiert	250		ausgewertet	119	120	<p>krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Frühe und späte Toxizität</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>5-Jahre, %</th> <th>97%</th> <th>73%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,77 p=0,26 (hyperfraktionierte vs. konventionelle Fraktionierung)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>40%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,79 p=0,13</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>63%</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR=0,82 p=0,29</td> </tr> <tr> <td colspan="3">frühe Toxizität, Grad 3-4 nach RTOG/EORTC</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen, n</td> <td>6</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Mukositis/Stomatitis, n</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Larynx,n</td> <td>15</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität Grad 3-4 nach RTOG/EORTC</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen, n</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Mukositis/Stomatitis, n</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Larynx,n</td> <td>9</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen der Autoren: „The 5-year local control was modestly higher with HFX compared to SFX for T2 glottic carcinoma, but the difference was not statistically significant. [...] For cost and convenience reasons other altered fractionation schedules have been adopted in routine practice.“</p>	5-Jahre, %	97%	73%	gesamt, [KI95%]	HR=0,77 p=0,26 (hyperfraktionierte vs. konventionelle Fraktionierung)		krankheitsfreies Überleben (DFS)			5-Jahre	40%	49%	gesamt	HR=0,79 p=0,13		Gesamtüberleben (OS)			5-Jahre	63%	72%		HR=0,82 p=0,29		frühe Toxizität, Grad 3-4 nach RTOG/EORTC			Hautreaktionen, n	6	13	Mukositis/Stomatitis, n	5	10	Larynx,n	15	21	Spättoxizität Grad 3-4 nach RTOG/EORTC			Hautreaktionen, n	1	2	Mukositis/Stomatitis, n	2	3	Larynx,n	9	6	<p>Verdeckte Gruppen-zuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen: kein Flow-Chart der Teilnehmer Randomisierung und Verdeckte</p>	<p>Level of Evidence: 1b</p>
	konventionelle Fraktionierung (1x pro Tag) (n = 119)	Akzelerierte Fraktionierung (2x pro Tag) (n = 120)																																																																																		
Alter																																																																																				
Median (Min-Max)	65 (34-88)	62 (26-91)																																																																																		
Geschlecht																																																																																				
Männer	110 (92,4%)	114(95,0)																																																																																		
Frauen	9 (7,6%)	6(5,0)																																																																																		
Tumorlokalisation																																																																																				
	Konventionelle Fraktionierung (1x pro ,Tag)	Hyperfraktionierung (2x pro Tag)																																																																																		
eingeschlossen, randomisiert	250																																																																																			
ausgewertet	119	120																																																																																		
5-Jahre, %	97%	73%																																																																																		
gesamt, [KI95%]	HR=0,77 p=0,26 (hyperfraktionierte vs. konventionelle Fraktionierung)																																																																																			
krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																																																				
5-Jahre	40%	49%																																																																																		
gesamt	HR=0,79 p=0,13																																																																																			
Gesamtüberleben (OS)																																																																																				
5-Jahre	63%	72%																																																																																		
	HR=0,82 p=0,29																																																																																			
frühe Toxizität, Grad 3-4 nach RTOG/EORTC																																																																																				
Hautreaktionen, n	6	13																																																																																		
Mukositis/Stomatitis, n	5	10																																																																																		
Larynx,n	15	21																																																																																		
Spättoxizität Grad 3-4 nach RTOG/EORTC																																																																																				
Hautreaktionen, n	1	2																																																																																		
Mukositis/Stomatitis, n	2	3																																																																																		
Larynx,n	9	6																																																																																		

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence															
	<table border="1"> <tr> <td>Larynx, glottisch</td> <td>119(100%)</td> <td>120(100%)</td> </tr> <tr> <td>Stimmbänder</td> <td>102(85,7%)</td> <td>95(79,2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T2a</td> <td>74(62,2%)</td> <td>74(61,7%)</td> </tr> <tr> <td>T2b</td> <td>140(38%)</td> <td>126(34%)</td> </tr> </table>	Larynx, glottisch	119(100%)	120(100%)	Stimmbänder	102(85,7%)	95(79,2%)	Tumorstadium			T2a	74(62,2%)	74(61,7%)	T2b	140(38%)	126(34%)				<p>Gruppenteilung unzureichend beschrieben</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung und Verdeckte Gruppenteilung unzureichend beschrieben. - Deklaration möglicher Interessenkonflikte <p>Funding: National Cancer Institute Grant: U10CA021661</p>	
Larynx, glottisch	119(100%)	120(100%)																			
Stimmbänder	102(85,7%)	95(79,2%)																			
Tumorstadium																					
T2a	74(62,2%)	74(61,7%)																			
T2b	140(38%)	126(34%)																			
Zackrisson, B., et al. (2015). Maturity results from a Swedish comparison study of conventional	<p>Region / Setting: Schweden / multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 11/1998–06/2006</p> <p>Follow-up: Median: lokoregionale Kontrolle 5,3 Jahre Gesamtüberleben 9,1 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: konventionell fraktionierte Radiotherapie 68Gy in 7 Wochen, 2Gy pro Tag, 5 Tage/Woche</p> <p>Intervention: akzelerierte Fraktionierung 68Gy in 4,5 Wochen, 1,1 Gy +2 Gy pro Tag, 5Tage/Woche</p> <p>Teilnehmerfluß:</p>	<p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>krebsspezifisches Überleben (DSS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle Radiochemotherapie</th> <th>akzelerierte Radiochemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>64,9%</td> <td>65,5%</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,96 [0,75; 1,24] p=0,75 (akzelerierte vs. konv. Fraktionierung)</td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle Radiochemotherapie	akzelerierte Radiochemotherapie	Lokoregionäre Kontrolle (LRC)			5-Jahre, %	64,9%	65,5%	gesamt, [KI95%]	HR=0,96 [0,75; 1,24] p=0,75 (akzelerierte vs. konv. Fraktionierung)		<p>Generierung der Randomisierungssequenz: (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenteilung: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>			
	konventionelle Radiochemotherapie	akzelerierte Radiochemotherapie																			
Lokoregionäre Kontrolle (LRC)																					
5-Jahre, %	64,9%	65,5%																			
gesamt, [KI95%]	HR=0,96 [0,75; 1,24] p=0,75 (akzelerierte vs. konv. Fraktionierung)																				

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																																																											
<p>versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma – The ARTSCAN trial. <u>Radiother Oncol</u> 117(1): 99–105.</p> <p>(Zackrisson et al., 2015)</p> <p>Langzeit-Follow-Up ARTSCAN Studie</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bisher unbehandelte Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Oropharynx, Larynx (alle Stadien außer T1–2, N0 glottische Karzinom) und Hypopharynx Patienten > 18 Jahre alt Keine Fernmetastasen Keine vorherige Therapie (Ausnahme Chirurgie zur Diagnosestellung) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen vorherige Operation und/oder Chemotherapie <p>Teilnehmercharakteristika: n=733</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>konventionelle Fraktionierung (n = 367)</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung (n = 366)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min–Max)</td> <td>62 (30–86)</td> <td>62 (26–91)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>272 (74%)</td> <td>276(75%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>95 (26%)</td> <td>90(25%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisation</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>51 (14%)</td> <td>49(13%)</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>178(49%)</td> <td>179(49%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>62 (17%)</td> <td>61(17%)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>76 (21%)</td> <td>77(21%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		konventionelle Fraktionierung (n = 367)	Akzelerierte Fraktionierung (n = 366)	Alter			Median (Min–Max)	62 (30–86)	62 (26–91)	Geschlecht			Männer	272 (74%)	276(75%)	Frauen	95 (26%)	90(25%)	Tumorlokalisation			Mundhöhle	51 (14%)	49(13%)	Oropharynx	178(49%)	179(49%)	Hypopharynx	62 (17%)	61(17%)	Larynx	76 (21%)	77(21%)	Tumorstadium			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Konventionelle Fraktionierung</th> <th>Akzelerierte Fraktionierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>375</td> <td>375</td> </tr> <tr> <td>Eligible Pat.</td> <td>367</td> <td>366</td> </tr> <tr> <td>Ausgewertet</td> <td>367</td> <td>366</td> </tr> <tr> <td>Lebende Pat. zur Zeit der Auswertung</td> <td>150</td> <td>150</td> </tr> </tbody> </table>		Konventionelle Fraktionierung	Akzelerierte Fraktionierung	Randomisiert	375	375	Eligible Pat.	367	366	Ausgewertet	367	366	Lebende Pat. zur Zeit der Auswertung	150	150	<p>behandlungsassoziierte Morbidität</p> <p>Endpunkte stratifiziert nach Tumorlokalisation</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,00 [0,83;1,21] p=0,99</td> </tr> <tr> <th colspan="3">(Krebs-)spezifisches Überleben (CSS)</th> </tr> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>63,3%</td> <td>62,2%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">HR: k.A. p=0,99</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle (LRC) – nur LARYNX</th> </tr> <tr> <td>Mediane Überlebenszeit, Jahre [KI95%]</td> <td>3,9 [1,6;6,2]</td> <td>4,3 [2,7;5,8]</td> </tr> <tr> <td>gesamt, [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=1,21 [0,68; 2,13] p=0,51 (akzelerierte vs. konv. Fraktionierung)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerung d. Autoren: "This update confirms the results of the 2-year report. We failed to identify a positive effect resulting from AF with regards to LRC, OS and CSS. The addition of information on the HPV-associated p16 overexpression did not explain this lack of effect."</p>	Gesamtüberleben (OS)			Gesamt, [KI95%]	HR=1,00 [0,83;1,21] p=0,99		(Krebs-)spezifisches Überleben (CSS)			5-Jahre, %	63,3%	62,2%		HR: k.A. p=0,99		Lokoregionäre Kontrolle (LRC) – nur LARYNX			Mediane Überlebenszeit, Jahre [KI95%]	3,9 [1,6;6,2]	4,3 [2,7;5,8]	gesamt, [KI95%]	HR=1,21 [0,68; 2,13] p=0,51 (akzelerierte vs. konv. Fraktionierung)		<p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Gesamtüberleben (OS): (+) geringes Risiko Alle anderen Endpunkte: (?) unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (?) unklares Risiko</p> <p>Selektives Reporting: (+) geringes Risiko</p> <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> kein Flow-Chart der Teilnehmer keine Angaben zu Anzahl der Studienteilnehmer nach 5 Jahren Keine explizite Fallzahlplanung für 	<p>Level of Evidence</p>
	konventionelle Fraktionierung (n = 367)	Akzelerierte Fraktionierung (n = 366)																																																																															
Alter																																																																																	
Median (Min–Max)	62 (30–86)	62 (26–91)																																																																															
Geschlecht																																																																																	
Männer	272 (74%)	276(75%)																																																																															
Frauen	95 (26%)	90(25%)																																																																															
Tumorlokalisation																																																																																	
Mundhöhle	51 (14%)	49(13%)																																																																															
Oropharynx	178(49%)	179(49%)																																																																															
Hypopharynx	62 (17%)	61(17%)																																																																															
Larynx	76 (21%)	77(21%)																																																																															
Tumorstadium																																																																																	
	Konventionelle Fraktionierung	Akzelerierte Fraktionierung																																																																															
Randomisiert	375	375																																																																															
Eligible Pat.	367	366																																																																															
Ausgewertet	367	366																																																																															
Lebende Pat. zur Zeit der Auswertung	150	150																																																																															
Gesamtüberleben (OS)																																																																																	
Gesamt, [KI95%]	HR=1,00 [0,83;1,21] p=0,99																																																																																
(Krebs-)spezifisches Überleben (CSS)																																																																																	
5-Jahre, %	63,3%	62,2%																																																																															
	HR: k.A. p=0,99																																																																																
Lokoregionäre Kontrolle (LRC) – nur LARYNX																																																																																	
Mediane Überlebenszeit, Jahre [KI95%]	3,9 [1,6;6,2]	4,3 [2,7;5,8]																																																																															
gesamt, [KI95%]	HR=1,21 [0,68; 2,13] p=0,51 (akzelerierte vs. konv. Fraktionierung)																																																																																

2.10. Evidenztabelle Schlüsselfrage 4.7(Radiotherapie): Konventionelle Fraktionierung vs. andere Schemata der Fraktionierung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidenc e																																												
	<table border="1"> <tr> <td>T1</td> <td>44(12%)</td> <td>49(13)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>140(38%)</td> <td>126(34)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>102(28%)</td> <td>93(25)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>81(22%)</td> <td>98(27)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenstadium</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>144(39%)</td> <td>142(39)</td> </tr> <tr> <td>N+</td> <td>223(61%)</td> <td>224(61)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>65(18%)</td> <td>75(20)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>137(38%)</td> <td>124(34)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>21(6%)</td> <td>25(7)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Krankheitsstadium</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>14(4%)</td> <td>17(5)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>51(14%)</td> <td>43(12)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>100(27%)</td> <td>103(28)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>202(55%)</td> <td>203(55)</td> </tr> </table>	T1	44(12%)	49(13)	T2	140(38%)	126(34)	T3	102(28%)	93(25)	T4	81(22%)	98(27)	Lymphknotenstadium			N0	144(39%)	142(39)	N+	223(61%)	224(61)	N1	65(18%)	75(20)	N2	137(38%)	124(34)	N3	21(6%)	25(7)	Krankheitsstadium			I	14(4%)	17(5)	II	51(14%)	43(12)	III	100(27%)	103(28)	IV	202(55%)	203(55)			<p>Langzeit-Follow Up Auswertung</p> <p>Kein Studienprotokoll veröffentlicht</p> <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalyse stratifiziert nach Lokalisationen - Deklaration möglicher Interessenkonflikte <p>Funding:</p> <p>Swedish Cancer Society, Cancer Research Foundation of Northern Sweden, Laryngfonden (Sweden), Cancer Society of Stockholm</p>	
T1	44(12%)	49(13)																																																
T2	140(38%)	126(34)																																																
T3	102(28%)	93(25)																																																
T4	81(22%)	98(27)																																																
Lymphknotenstadium																																																		
N0	144(39%)	142(39)																																																
N+	223(61%)	224(61)																																																
N1	65(18%)	75(20)																																																
N2	137(38%)	124(34)																																																
N3	21(6%)	25(7)																																																
Krankheitsstadium																																																		
I	14(4%)	17(5)																																																
II	51(14%)	43(12)																																																
III	100(27%)	103(28)																																																
IV	202(55%)	203(55)																																																

2.11. Evidenztabelle Schlüsselfrage 5 (Regressionsgrading): Welches Regressionsgrading sollte von Pathologen für die Rezivid-/Residualtumorsicherung nach Induktionschemo- bzw. Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie herangezogen werden?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	------------------------------

2.11.1. Primärliteratur

<p>Braun, O. M., et al. (1989). Histologic tumor regression grades in squamous cell carcinoma of the head and neck after preoperative radiochemotherapy. <u>Cancer</u> 63(6): 1097-1100.</p> <p>(Braun et al., 1989)</p>	<p>Region/Setting: Österreich</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 05/1985 – 11/1987</p> <p>Follow-up: 18-30 Monate</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (SCC) im Mundhöhle oder Oropharynx T2-T4 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>k. A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=41</p> <p>-4 Frauen, 37 Männer; Alter: Median 53,0 Jahre (29-77 Jahre)</p>	<p>Kontrolle: Keine</p> <p>Intervention: Präoperative Chemotherapie Mitomycin C (Tag 1: 15mg/m²) und 5-Fluorouracil (Tage 1-5: 750mg/ m²/24h, Dauerinfusion) + gleichzeitige Radiotherapie 50 Gy (je 2Gy/5 Fraktionen pro Woche)</p> <p>Operation 3-5 Wochen nach Radiotherapie</p>	<p>Korrelation zwischen Regressionsgrading & Überleben Lokoregionäre Rezidive</p>	<p>Entwicklung eines histologischen Regressionsgradings:</p> <p>Grad 1 keine oder nicht vitale Tumorzellen (n=14, 61%)</p> <p>Grad 2 kleine Herde vitaler Tumorzellen, die nicht mehr als 5% der Gesamtläsion ausmachen (n=9, 39%)</p> <p>Grad 3 5%-50% vitale Tumorzellen (n=5, 28%)</p> <p>Grad 4 mehr als 50% vitale Tumorzellen (n=13, 72%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - gute Tumorregression (Grade 1 und 2) und schlechte Response auf präoperative Therapie (Grade 3 und 4) <p>Überleben:</p> <p>N=25/41 Überleben, Median 22 Monate (13-30 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Korrelation zwischen Tumorregressionsgrade und Überleben (p<0,001) <p>Lokoregionäres Rezidiv:</p> <p>N=14/41 Lokoregionäres Rezidiv, Median 5,5 Monate (1-13 Monate). Alle wurden als „bad responders“= Grade 3 oder 4 eingestuft</p>	<p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Larynxkarzinompatienten - Geringe Teilnehmerzahl : Grad II (n=9) und III (n=10) -> aussagekräftige Schlussfolgerungen nur für aggregierte Grades: „good (I-II)“ oder „bad responders (III-IV)“ - Beurteilung „5% vitale Tumorzellen“ subjektiv - Es werde keine Vergleiche zwischen verschiedenen Regressionsgradings gemacht - keine Kaplan-Meier Analyse (zu wenig Patienten) <p>Funding: k.A.</p>	<p>Studientyp: prospektive nicht kontrollierte interventionelle Studie</p> <p>Level of Evidence: 4</p>
---	---	--	--	---	---	--

2.11. Evidenztabelle Schlüsselfrage 5 (Regressionsgrading): Welches Regressionsgrading sollte von Pathologen für die Rezidiv-/Residualtumorsicherung nach Induktionschemo- bzw. Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie herangezogen werden?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Level of Evidence
<p>Hermann, R. M., et al. (2001). [The value of qualitative regression grading as a prognostic factor for survival after preoperative radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer]. <i>Strahlenther Onkol</i> 177(6): 277-282.</p> <p>(Hermann et al., 2001)</p>	<p>Lokalisation: Mundhöhle (n=30) Oropharynx (n=11) Larynxkarzinom (n=0)</p> <p>Region / Setting: Deutschland, multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 01/1995 – 08/1996</p> <p>Follow-up: 756 Tage, Median</p> <p>Einschlusskriterien: - histologisch gesicherte Kopf-Hals-Karzinom T4 (genauer beschrieben in Wagner et al. 2000; kein Volltext)</p> <p>Ausschlusskriterien: - k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=43 -41 Männer, 2 Frauen; Alter: Median 55 Jahre (41-69)</p> <p>Lokalisation: Mundhöhle (n=15) Oropharynx (n=23) Hypopharynx (n=30)</p>	<p>Kontrolle: Keine</p> <p>Intervention: Neoadjuvant sequentiell mit 2 Zyklen Chemotherapie: Lifosfamide 1,5 g/m²/D Tag 1-5 und Tag 22-26 unter Mesna-Schutz [300 mg/m²], Cisplatin 60 mg/m² Tag 5 und 26.</p> <p>Hyperfraktionierter Bestrahlung (30Gy) Tag 29-40, Einzeldosis 1,5 Gy.</p> <p>Tumorresektion Tag 52 (Median)</p> <p>Teilnehmerfluß: histologische Regressionsgrading für 41/43 Patienten, 2 Gewebeproben fehlen</p>	<p>Korrelation zwischen Regressionsgrading & Gesamtüberleben (OS) Tumorkontrolle</p>	<p>Qualitatives Regressionsgrading I-IV entwickelt d. Micheau 1983 (zitiert in Sulfaro1989): Grad I: kein Karzinom (kein Resttumor zu erkennen, nur Entzündungsreaktionen und Narben) (n=17, 42%); Grad II: Karzinomnekrose (deutliche bis ausgeprägte zytologische und topographische Regression: Fibrosen und keratotisches Material, z.B. Fremdkörperriesenzellen um Hornperlen, dazwischen Karzinomzellen möglich) (n=10, 24%); Grad III: partiell geschädigtes Karzinom (geringe Tumorregression: nur leichte zytologische Veränderung, noch eindeutig vitale Zellverbände, kaum Narbenbildung) (n=5, 12%); Grad IV: vitales Karzinom (keine Tumorregression/therapieinduzierte Tumorzellveränderungen; oder perilymphatische, perineurale oder paranodale Ausbreitung morphologisch vitaler Zellen) (n=9, 22%).die 2-Jahres Überlebensrate 56% (OS)</p> <p>Korrelation zwischen der qualitativen Tumorregression und dem Überleben (p<0,01)</p>	<p>Stärken - Verschiedene andere Regressionsgradingschema werden vorgestellt und diskutiert</p> <p>Schwächen - keine Larynxkarzinom-Patienten - kleine Fallzahl : Grade III und IV jeweils unter 10 Patienten (n=5 und n=9) ->Schlussfolgerungen bezüglich einzelne Grade unsicher - Überlebensraten (Kaplan-Meier) nur für Grad I vs. Grad II-IV aggregiert vorgestellt</p> <p>Funding: k.A.</p>	<p>Studientyp: prospektive nicht kontrollierte interventionelle Studie</p> <p>Level of Evidence: 4</p>

Überleben und Rezidiv hinsichtlich des Primärtumor						
Primärtumor	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad II-IV	
Überlebt	13 (76%)	4 (40%)	2 (40%)	1 (11%)	7 (29%)	
Verstorben	4 (24%)	6 (60%)	3 (60%)	8 (89%)	17 (71%)	
Kein Rezidiv	11 (65%)	5 (50%)	1 (20%)	4 (44%)	10 (42%)	
Rezidiv	6 (35%)	5 (50%)	4 (80%)	5 (66%)	14 (58%)	

Überleben und Rezidiv hinsichtlich Regression in der Neckdissection						
Lymphknoten	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad II-IV	
Überlebt	14 (82%)	2 (20%)	5 (71%)	0	7 (28%)	

2.11. Evidenztabelle Schlüsselfrage 5 (Regressionsgrading): Welches Regressionsgrading sollte von Pathologen für die Rezidiv-/Residualtumorsicherung nach Induktionschemo- bzw. Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie herangezogen werden?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Level of Evidence																		
	Larynxkarzinom (n=0)			<table border="1"> <tr> <td>Verstorben</td> <td>3 (18%)</td> <td>8 (80%)</td> <td>2 (29%)</td> <td>9 (100%)</td> <td>18 (72%)</td> </tr> <tr> <td>Kein Rezidiv</td> <td>11 (65%)</td> <td>5 (50%)</td> <td>4 (57%)</td> <td>2 (22%)</td> <td>11 (44%)</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv</td> <td>6 (35%)</td> <td>5 (50%)</td> <td>3 (43%)</td> <td>7 (78%)</td> <td>14 (56%)</td> </tr> </table>	Verstorben	3 (18%)	8 (80%)	2 (29%)	9 (100%)	18 (72%)	Kein Rezidiv	11 (65%)	5 (50%)	4 (57%)	2 (22%)	11 (44%)	Rezidiv	6 (35%)	5 (50%)	3 (43%)	7 (78%)	14 (56%)		
Verstorben	3 (18%)	8 (80%)	2 (29%)	9 (100%)	18 (72%)																			
Kein Rezidiv	11 (65%)	5 (50%)	4 (57%)	2 (22%)	11 (44%)																			
Rezidiv	6 (35%)	5 (50%)	3 (43%)	7 (78%)	14 (56%)																			
<p>Kirita, T., et al. (1999). Pre-operative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. <i>Oral Oncol</i> 35(6): 597-606.</p> <p>(Kirita et al., 1999)</p>	<p>Region / Setting: Japan, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: Mai 1988 - Juni 1994</p> <p>Follow-up: Mittelwert : 7,2 Jahre [61-144 Monate]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit fortgeschrittenen aber potentiell resektablen SCC der Mundhöhle - Mindesttumorgröße 30mm - ECOG Leistungsstatus 0, 1 oder 2 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>k. A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=48</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 Männer, 18 Frauen 	<p>Kontrolle: Keine</p> <p>Intervention: Präoperative Cisplatin- (15mg/m²) und Carboplatin-basierte (70-100mg/m²) Chemotherapie Tag 1-3, Peplomycin (5mg/Tag) oder 5FU (500-750mg/Tag) Tag 4-7, mit gleichzeitige Radiotherapie, 40 Gy, 2 Gy pro Tag. Zweite Zyklus Chemotherapie in der vierten Woche der Radiotherapie, Operation 2-6 max. 6 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie</p>	<p>Korrelation zwischen Regressionsgrading</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Früh- und Spättoxizität</p> <p>Zweitumor</p>	<p>Shimosato et al. 1971 Regressionsgrading wurde benutzt (I-IV):</p> <p>Grade I. Characteristic changes are noted in tumor cells but tumor structures have not been destroyed (there is no defect in tumor nests resulted from lysis of individual tumor cells).</p> <p>Grade II. In addition to characteristic cellular changes, tumor structures have been destroyed as a result of disappearance of tumor cells. However, variable number of "viable cells" still remain.</p> <p>a. Destruction of tumor structures is of mild degree, i.e., "viable tumor cells" are frequently observed.</p> <p>b. Destruction of tumor structures is of severe degree, that is, "viable tumor cells" are few in number.</p> <p>Grade III. Markedly altered, presumably nonviable tumor cells are present singly or in small clusters and "viable cells" are hardly seen.</p> <p>Grade IV. No tumor cells remain in any of sections (local cure)</p> <p>a. Extensive areas of coagulation necrosis are present.</p> <p>b. Granulation tissue with or without small foci of necrosis including keratotic debris remains.</p> <p>c. Only cicatrix is observed</p> <ul style="list-style-type: none"> - „a major pathologic response" (Grad IIb, III, IV): 43 Patienten, 89,6% - „no residual, Pathologic complete response" (Grad IV): 24 Patienten, 50% - „Microscopic residual tumor" (Grad IIb) oder „Presumably non-viable tumor cells" (Grad III), 19 Patienten, 39,6% <p>Alle Patienten mit klinischer CR (complete response) hatten gute histologische Response.</p> <p>Grade IV histologische Regression in 23/29 (79,3%) Patienten mit CR, aber nur 1/19 (5,3%) der Patienten mit nicht-CR.</p> <p>Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren für alle Patienten war 81,3%</p>	<p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> -keine Larynxkarzinompatienten - geringe Fallzahl in einigen Regressionsgraden <p>Keine Studienprotokoll veröffentlicht</p> <p>Funding: k.A.</p>	<p>Studientyp: prospektive nicht kontrollierte interventionelle Studie</p> <p>Level of Evidence: 4</p>																		

2.11. Evidenztabelle Schlüsselfrage 5 (Regressionsgrading): Welches Regressionsgrading sollte von Pathologen für die Rezivid-/Residualtumorsicherung nach Induktionschemo- bzw. Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie herangezogen werden?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Level of Evidence										
<p>Klug, C., et al. (2004). Neoadjuvant radiochemotherapy of oral cavity and oropharyngeal cancer: evaluation of tumor response by CT differs from histopathologic response assessment in a significant fraction of patients. <i>Head Neck</i> 26(3): 224–231.</p> <p>(Klug et al., 2004)</p>	<p>Alter Median: 58,5 Jahre (43–84)</p> <p>Tumorlokalisierung: Mundhöhle (n=48) Larynxkarzinom (n=0)</p> <p>Region / Setting: Österreich, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 01/1997 – 05/2000 Follow-up: k.A. Einschlusskriterien: - Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom - Patienten mit kompletter</p>	<p>Therapie: Intervention: Radiotherapie 50Gy, 2Gy Fraktionen 5x/Woche + Chemotherapie Mitomycin 20mg/m² als i.v. Bolusinjektion am Tag 1, 5-FU 5 Tage 750mg/m²/24h Chirurgie 5–6 Wochen post-RT</p>	<p>Tumorvolumen präoperativ vs. postoperativ Vs. Referenzstandard regressionsgrading</p>	<p>Progressionsfreies Überleben nach 5 und 10 Jahren 84,8% und 40% für Grade IIa, 88,9% Grade IIb, 100% Grade III, 87,5% Grade IV</p> <ul style="list-style-type: none"> Bessere Regressionsgrading (IIb, III, IV) hatten bessere Überlebensrate als Patienten mit umfangreiche Resttumor (IIa) (p=0,0012) <p>Alle Patienten zeigten akute oder subakute Toxizität. Die meisten Fälle waren Grad 1 oder 2, keine Grad 4 Toxizitäten.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Langzeittoxizität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Xerostomie</td> <td>4 (Grade 1)</td> </tr> <tr> <td>Leukozytopenie</td> <td>5 (Grade 1)</td> </tr> <tr> <td>lokale Osteomyelitis der Mandibula</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>11 (22,9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zwei Patienten hatten Zweitumoren (4,2%).</p> <p>Regressionsgrading von Braun et al 1989 wurde benutzt. Grad 1 keine oder nicht vitale Tumorzellen; komplette Remissions (n=31) Grad 2 Kleine Herde von vitalen Tumorzellen, die nicht mehr als 5% der Gesamtläsion ausmachen; Teilremissions (n=12) Grad 3 5%–50% vitale Tumorzellen; Nonresponder (n=3) Grad 4 Mehr als 50% vitale Tumorzellen; Nonresponder (n=8)</p> <p>2-Jahres Rezidivfreies Überleben: N=44 (80%) N=6 (11%) an Rezidiv verstorben N=5 (9%) an andere Krankheiten verstorben– ohne lokoregionäres Rezidiv</p> <ul style="list-style-type: none"> Assoziation: histologisches Grading/Überleben stat. signifikant (p=0.001) 	Langzeittoxizität		Xerostomie	4 (Grade 1)	Leukozytopenie	5 (Grade 1)	lokale Osteomyelitis der Mandibula	2	Gesamt	11 (22,9%)	<p>Stärken - 2 unabhängige Untersuchungen für histopathologisches Grading</p> <p>Schwächen - keine Larynxkarzinompatienten</p> <p>Funding: k.A.</p>	<p>Studientyp: prospektive nicht kontrollierte interventionelle Studie</p> <p>Evidenzniveau: 4</p>
Langzeittoxizität																
Xerostomie	4 (Grade 1)															
Leukozytopenie	5 (Grade 1)															
lokale Osteomyelitis der Mandibula	2															
Gesamt	11 (22,9%)															

2.11. Evidenztabelle Schlüsselfrage 5 (Regressionsgrading): Welches Regressionsgrading sollte von Pathologen für die Rezivid-/Residualtumorsicherung nach Induktionschemo- bzw. Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie herangezogen werden?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp Level of Evidence
	<p>präoperativer RCX und radikaler Chirurgie für die vollständige CT-Daten zur Verfügung standen.</p> <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=55 47 Männer, 8 Frauen -Alter: 54 Jahre ;Median (Min. 41 – Max. 77)</p> <p>Tumorlokalisation: Mundhöhle und Oropharynx (n=55) Larynxkarzinom (n=0)</p>			<p>Gemessene Volumenreduzierung prognostiziert Remissionsklasse: 35 positive, 12 falsch-negative, 7 falsch-positive Fälle</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: <i>„Das Ausmaß der Remission bemessen durch CT-Scans 4 bis 5 Wochen nach Abschluss der neoadjuvante RCT führt zu falschen Vorhersagen in einem erheblichen Prozentsatz der Patienten.“</i></p>		

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.12.1. Narrative Reviews

<p>Breau RL, et al. (1998). Management of the N(0) neck. <i>Otolaryngol Clin North Am</i>; 31(4):657-69.</p> <p>(Breau und Suen, 1998)</p>	<p>Design: Narratives Review Suchdatum: keine syst. Suche Datenbanken : keine Angabe</p>	<p>Themen/Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnose des N0 Halses Therapeutische Modalitäten (Chirurgie+ Bestrahlung) Klassifizierung der Neck Dissection Therapiemodalitäten nach Lokalisation/Stadien. Häufigkeiten von okkulten Halslymphknotenmetastasen (T1, T2, T1-T2 Rezidiv, T3,T4) 	<p>okkulte Lymphknoten (LK) nach Lokalisationen und Tumorstadium</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Der N0-Hals</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klinische Untersuchung: Palpation</td> <td>Unsichere Methode: Abhängig von: Erfahrung des Untersuchers, vorherige Behandlungen, Patientengewohnheiten</td> </tr> <tr> <td>Bildgebende Diagnostik: Ultraschall, CT, MRT: Kriterien für Bösartigkeit</td> <td> 1. ≥ 15mm LK in Level II Oder > 10mm für andere Level 2. Gruppen von ≥ 3 boderline LK (1-2 mm kleiner) 3. LK jeglicher Größe mit zentraler Nekrose 4. Verlust von Gewebeschichten (Fettschicht) bei Bewertung als LK+ von LK> 10mm: Sensitivität: 95%, Spezifität: 77% [Friedmann et al.] bei Bewertung als LK+ von LK> 15mm: Sensitivität: 60%, Spezifität: 80% Nur Ultraschall „Treffericherheit“: 70% (accuracy) </td> </tr> </tbody> </table>	Der N0-Hals		Klinische Untersuchung: Palpation	Unsichere Methode: Abhängig von: Erfahrung des Untersuchers, vorherige Behandlungen, Patientengewohnheiten	Bildgebende Diagnostik: Ultraschall, CT, MRT: Kriterien für Bösartigkeit	1. ≥ 15 mm LK in Level II Oder > 10 mm für andere Level 2. Gruppen von ≥ 3 boderline LK (1-2 mm kleiner) 3. LK jeglicher Größe mit zentraler Nekrose 4. Verlust von Gewebeschichten (Fettschicht) bei Bewertung als LK+ von LK > 10 mm: Sensitivität: 95%, Spezifität: 77% [Friedmann et al.] bei Bewertung als LK+ von LK > 15 mm: Sensitivität: 60%, Spezifität: 80% Nur Ultraschall „Treffericherheit“: 70% (accuracy)	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Keine systematische Literaturrecherche -selektive Auswahl der eingeschlossenen Studien -Keine kritische Bewertung der Studien -keine Angabe zu pot. Interessenskonflikten/ Funding des Reviews - keine à priori Studienprotokoll - keine Flow-Chart zur Studienselktion - evtl. veraltete Studien, da Review aus 1998 <p>Stärken:</p>	<p>Studientyp: Narratives Review</p> <p>Level of Evidence: 5</p>
Der N0-Hals												
Klinische Untersuchung: Palpation	Unsichere Methode: Abhängig von: Erfahrung des Untersuchers, vorherige Behandlungen, Patientengewohnheiten											
Bildgebende Diagnostik: Ultraschall, CT, MRT: Kriterien für Bösartigkeit	1. ≥ 15 mm LK in Level II Oder > 10 mm für andere Level 2. Gruppen von ≥ 3 boderline LK (1-2 mm kleiner) 3. LK jeglicher Größe mit zentraler Nekrose 4. Verlust von Gewebeschichten (Fettschicht) bei Bewertung als LK+ von LK > 10 mm: Sensitivität: 95%, Spezifität: 77% [Friedmann et al.] bei Bewertung als LK+ von LK > 15 mm: Sensitivität: 60%, Spezifität: 80% Nur Ultraschall „Treffericherheit“: 70% (accuracy)											

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence										
				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Ultraschall + Feinnadelbiopsie (FNA): 89% (accuracy)</td> </tr> <tr> <td>Therapeutische Interventionen:</td> <td>-Radikale Neck dissection (RND) -Modifizierte radikale Neck Dissection (mRND) -Selektive Neck Dissection (SND)</td> </tr> <tr> <td>Klassifikation der Neck Dissection</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Strahlenbehandlung</td> <td>Empfehlung: elektive Strahlenbehandlung des N0 Halses, falls das Risiko für okkulte LK-Metastasen > 20% Für die meisten Lokalisationen und frühe Stadien gilt: <u>Elektive prophylaktische Bestrahlung ist gleichwertig mit elektiver prophylaktischer ND.</u> Elektive Bestrahlung 45-50 Gy → Kontrollrate nahezu 100% Bei 30-40 Gy-Kontrollrate ca. 70-80%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Behandlungsempfehlung nach Lokalisation: nur Larynx</td> </tr> </table>		Ultraschall + Feinnadelbiopsie (FNA): 89% (accuracy)	Therapeutische Interventionen:	-Radikale Neck dissection (RND) -Modifizierte radikale Neck Dissection (mRND) -Selektive Neck Dissection (SND)	Klassifikation der Neck Dissection		Strahlenbehandlung	Empfehlung: elektive Strahlenbehandlung des N0 Halses, falls das Risiko für okkulte LK-Metastasen > 20% Für die meisten Lokalisationen und frühe Stadien gilt: <u>Elektive prophylaktische Bestrahlung ist gleichwertig mit elektiver prophylaktischer ND.</u> Elektive Bestrahlung 45-50 Gy → Kontrollrate nahezu 100% Bei 30-40 Gy-Kontrollrate ca. 70-80%	Behandlungsempfehlung nach Lokalisation: nur Larynx		<p>-Zusammenstellung relevanter Studien zum Thema</p> <p>- Wichtige Details zu Schlüsselfragestellung</p> <p>- Studienergebnisse stratifiziert für Lokalisationen berichtet</p>	
	Ultraschall + Feinnadelbiopsie (FNA): 89% (accuracy)															
Therapeutische Interventionen:	-Radikale Neck dissection (RND) -Modifizierte radikale Neck Dissection (mRND) -Selektive Neck Dissection (SND)															
Klassifikation der Neck Dissection																
Strahlenbehandlung	Empfehlung: elektive Strahlenbehandlung des N0 Halses, falls das Risiko für okkulte LK-Metastasen > 20% Für die meisten Lokalisationen und frühe Stadien gilt: <u>Elektive prophylaktische Bestrahlung ist gleichwertig mit elektiver prophylaktischer ND.</u> Elektive Bestrahlung 45-50 Gy → Kontrollrate nahezu 100% Bei 30-40 Gy-Kontrollrate ca. 70-80%															
Behandlungsempfehlung nach Lokalisation: nur Larynx																

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
				<p>Supraglottisch</p> <p>okkulte Lymphknoten (LK): ~ 30%</p> <p>häufig involvierte LK-Level: II, III, IV</p> <p>Lt. Studie von Shat et al. nur bei ~5% Fälle (n=119) okkulte LK-Metastasen in Level I</p> <p>Bei chirurgischer Primärtherapie → SND (Level II-IV) bilateral, wenn keine postoperative Bestrahlung geplant ist.</p> <p>Kurative Therapien bei fortgeschrittenen Läsionen (T4) benötigen oft eine Laryngektomie +/- Bestrahlung mit einer adäquaten ND während der Chirurgie.</p> <p>Therapie Läsionen in früheren Stadien (T1-T3) sind stark vom Pat. abhängig Wenn keine Laryngektomie - oft Bestrahlung +/- Chemotherapie mit einer Behandlung des Halses</p> <p>Glottisch</p> <p>okkulte Lymphknoten (LK): bei unbehandelten:</p> <p>T1 Stadium: <5%</p> <p>T2 Stadium: 2-7%</p> <p>T3 Stadium: 10%-20%</p> <p>T4 Stadium: bis zu 40%</p>		

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
				<p>Bei rekurrenden Tumoren</p> <p>T1, T2: 20–22% --elektive ND sollte Level II–IV inkludieren</p> <p>Salvageraten sehr niedrig bei Hals–Rezidiven (>70% assoziierte Mortalität)</p> <p>T3, T4 Stadien→ ipsilaterale selektive ND mit Level II–IV + VI und eine ipsilaterale Thyroidektomie.</p> <p>Subglottisch</p> <p>okkulte Lymphknoten (LK): wenig Studiendaten</p> <p>Johnson et al. empfehlen: Großzügige (<i>wide field</i>) Laryngektomie, bilaterale, paratracheale LK–Dissection + Entfernung der Schilddrüse auf der ipsilateralen Seite.</p>		
<p>Ferlito A, et al. (2008). Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. <i>The Laryngoscope</i>; 118(4):676–9. (Ferlito et al., 2008)</p>	<p>Design: Narratives Review</p> <p>Optimale elektive Behandlung des Halses bei Patienten mit supraglottischen, glottischen Tumoren</p> <p>Suchdatum: keine syst. Suche Datenbanken : keine Angabe</p>	<p>Intervention</p> <p>–mRND</p> <p>–SND (IIa, III)</p> <p>Kontrolle:</p> <p>Keine</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK) nach Hals–Level</p> <p>betroffene Halslevel</p>	<p>Selektive Neck dissection (SND) :</p> <p><u>Studie Byers et al., 1985</u> :</p> <p>Bei Larynxkarzinomen sind Level I und V selten befallen, besonders dann, wenn klinisch und radiologisch keine Halsmetastasen nachweisbar sind. → laterale ND (Level II–IV) ist wirksam.</p> <p><u>Studie Brazilian Head and Neck Cancer Study Group, 1999</u> : (N=132 Larynx) elektive mRND (typ III) vs. SND Okkulte LK+ : 26%, (meist : Level: II + III) 5–Jahresüberleben : mRND (n=71 davon 13 bilat.) :72,3% vs. SND (n=61 davon 18 bilat.): 62,4% (p=0,31)</p>	<p>Schwächen:</p> <p>–Keine systematische Literaturrecherche</p> <p>–selektive Auswahl der eingeschlossenen Studien</p> <p>–Keine kritische Bewertung der Studien</p> <p>–keine Angabe zu pot. Interessenskonflikten /Funding des Reviews</p> <p>– keine à priori Studienprotokoll</p>	<p>Studientyp:</p> <p>Narratives Review</p> <p>Level of Evidence:</p> <p>5</p>

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studien- typ/ Level of Evidence
				<p>→ SND (Level II-IV) ist wirksam</p> <p><u>Studie Buckley et al., 2000</u> : (N=100 Larynx/Hypopharynx) Metastasen bei N0 und N1 Hals nur Level II, III, IV und VI. Level I + IV selten auch bei N+ Hals.</p> <p><u>Studie Gallo et al., 2006</u> : (N=2207 Larynx N0) Kein Unterschied zwischen RND, FND, SND (II-IV) bei der 5-Jahres Hals-Rezidivrate</p> <p>Modifizierungen der selektiven ND : <u>1. Ausparung des IIB-Sublevels</u></p> <p><u>7 Studien mit histopathologischen Gewebeproben</u> (insgesamt N=272 Larynxkarzinomen cN0) : Okkulte LK Sublevel IIB : 1,4%, dabei hatten alle diese Pat. Positive LK in anderen Level</p> <p><u>Studie Paleri et al., 2007</u> (N=230 Larynx) Bei klinischer und radiologischer Diagnostik Okkulte LK Sublevel IIB : 0,4% (n=1/240)</p> <p>--Fazit der Autoren : → keine Routine Dissection des Sublevel IIB bei chirurgischer Behandlung des Larynxkarzinoms bei nicht palpablen LK.</p> <p><u>2. Ausparung des Level IV</u></p> <p><u>3 Studien mit histopathologischen Gewebeproben</u> (Insgesamt N=175 Larynxkarzinom cN0, davon nur n=2 subglottisch) Okkulte LK Level IV : 3,4% (n=6/175)</p> <p><u>Khafif et al., 2004</u> (N=71 Larynxkarzinom) Von n=43 Pat. mit elektiver lateraler ND :</p>	<p>- keine Flow-Chart zur Studienselktion</p> <p>- Cave: Review aus 2008</p> <p>Stärken:</p> <p>-Zusammenstellung inhaltlich relevanter Studien zum Thema</p> <p>- Wichtige Details zu Schlüsselfragestellung</p>	

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultter LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
				<p>Okkulte LK Level IV : 2,3% (n=1 /43), dieser Pat. Hatte auch pos. LK in Level II.</p> <p>Cagli et al, 2007 (N=58 supraglottische Larynxkarzinome) Elektive funktionale ND (II-V) und laterale ND (II-IV) Okkulte LK Level IV : 0%</p> <p>Fazit der Autoren : → keine Routine Dissection des Sublevel IV bei klinisch und radiologisch N0 Hals bei <u>supraglottischen Tumoren</u>.</p> <p>Primär subglottische Larynxkarzinome sind mit paratrachealen LK Metastasen assoziiert (Level VI) und elektive laterale ND werden nicht durchgeführt.</p> <p>Bilaterale ND : <u>Studie Rodrigo et al, 2006</u> : Fazit Autor → bei T1, T2 unilateralen supraglottischen Tumoren ist eine bilaterale ND nicht immer erforderlich. Bei routinemäßiger bilateraler ND bei cN0 Hälsen erfolgt eine Überbehandlung in 70-80% der Fälle. Bilaterale ND sollten vorbehalten werden für in der die Wahrscheinlichkeit für okkulte LK Metastasen besonders hoch ist : zentrale oder bilaterale Tumore.</p> <p><u>Studie Cagli et al, 2007</u> : (N=72 Larynxtumore supraglottisch N0) Fazit der Autoren → eine bilaterale elektive ND ist nicht adäquat für alle Pat. mit supraglottischen Tumoren.</p> <p>Fazit der Autoren: <u>Funktionale ND (FND) oder modifizierte radikale ND Typ III (mRND) sind nicht mehr State-of the-Art</u> der (elektiven) Behandlung des klinisch und radiologisch</p>		

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

negativen Halses (cN0) bei supraglottischen und glottischen Larynxkarzinomen. Die Level I und V sind selten betroffen, fast nie bei Fällen, wo nicht auch andere Level stark betroffen sind.

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.12.2.

Primärstudien

<p>Ambrosch et al. (2001). Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. <u>Otolaryngol Head Neck Surg</u>; 124(2):180-7.</p> <p>(Ambrosch et al., 2001)</p>	<p>Setting/ Region: Deutschland, monozentrisch Rekrutierungszeitraum:08/1986-06/1997 Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bisher unbehandelte Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx - & bei denen eine Neck Dissection durchgeführt wurde. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht Plattenepithelkarzinome - Fernmetastasen - Vorherige oder gleichzeitige Zweitumore - Vorherige Behandlung der Kopf-Halsregion (Chemotherapie, Bestrahlung, Chirurgie) - Pat. mit N3-Lymphknotenstadium <p>Follow-Up: Median 41 Monate [Min. 2- Max. 149] Teilnehmercharakteristika: N=503</p> <table border="1"> <tr> <td>Alter, %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min-Max], Jahre</td> <td>56 [16-92]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>85,5% (n=430)</td> </tr> </table>	Alter, %		Median [Min-Max], Jahre	56 [16-92]	Geschlecht, %		Männer	85,5% (n=430)	<p>Intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie, allein - kombinierte Therapie (postoperative Bestrahlung) + selektive Neck dissection (SND) -58,6% unilateral, -41,3% bilateral <p>Kontrolle : Keine</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK)-/Kontrolle des Halses</p> <p>histopathologische Gewebeprobe vs. klinische Einschätzung</p> <p>Therapieversagen</p> <p>3-Jahres-Rate der regionalen Rezidive</p> <p>3-Jahres-überleben</p> <p>Mit dem Überleben assoziierte Faktoren</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen (falsch negative Einschätzung)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (n) nach elektiver ND</td> <td>22,3% (n=49/220)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Histopathologisch neg. Lymphknoten (falsch positive Einschätzung)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (n) Nach therapeutischer ND</td> <td>27,6% (n=78/283)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Histopathologische Ergebnisse, % (n) von n=711 Gewebeprobe(n) SND)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl, der untersuchten LK pro Gewebeprobe, Mittelwert</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>pN0</td> <td>60,8% (n=432/711)</td> </tr> <tr> <td>pN+ mit extrakapsulärer Ausbreitung</td> <td>39,2% (n=279/711)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>24,3% (n= 68/279)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bestrahlung, % (Anzahl Pat.)</td> </tr> <tr> <td>pN0</td> <td>14,5% (n= 36/249)</td> </tr> <tr> <td>pN+</td> <td>62,2% (n=158/254)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Therapieversagen: Hals-Rezidive nach ND</td> </tr> <tr> <td>Bei pN0-Halsen (n=249)</td> <td>4,8% (n=12) ipsilateral 0,8% (n=2) kontralaterale Rezidive</td> </tr> <tr> <td>Bei pN+ Halsen (n=254)</td> <td>8,3% (n=21)resezierte Seite 0,7% (n=2)nicht resezierte Seite</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zeitpunkt des Auftretens d. Rezidivs., Median [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>3-Jahresrezidivrate nach LK-Status</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pN0, % 95%KI</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pN1, % 95%KI</td> <td>4,7% [2,0%;7,5%]</td> </tr> <tr> <td>pN2, % 95%KI</td> <td>4,9% [0,2%;9,7%] 12,1% [6,6%;17,7%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">3-Jahresrezidivrate nach Therapie</td> </tr> <tr> <td>Chirurgie, allein (n=309)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>kombinierte Therapie(n=194)</td> <td>8,5%[5,3%;11,8%] 4,7%[1,3%; 8,1%]</td> </tr> </table>	Okkulte Lymphknotenmetastasen (falsch negative Einschätzung)		Gesamt, % (n) nach elektiver ND	22,3% (n=49/220)	Histopathologisch neg. Lymphknoten (falsch positive Einschätzung)		Gesamt, % (n) Nach therapeutischer ND	27,6% (n=78/283)	Histopathologische Ergebnisse, % (n) von n=711 Gewebeprobe(n) SND)		Anzahl, der untersuchten LK pro Gewebeprobe, Mittelwert	17	pN0	60,8% (n=432/711)	pN+ mit extrakapsulärer Ausbreitung	39,2% (n=279/711)		24,3% (n= 68/279)	Bestrahlung, % (Anzahl Pat.)		pN0	14,5% (n= 36/249)	pN+	62,2% (n=158/254)	Therapieversagen: Hals-Rezidive nach ND		Bei pN0-Halsen (n=249)	4,8% (n=12) ipsilateral 0,8% (n=2) kontralaterale Rezidive	Bei pN+ Halsen (n=254)	8,3% (n=21)resezierte Seite 0,7% (n=2)nicht resezierte Seite	Zeitpunkt des Auftretens d. Rezidivs., Median [Min-Max]		3-Jahresrezidivrate nach LK-Status		pN0, % 95%KI		pN1, % 95%KI	4,7% [2,0%;7,5%]	pN2, % 95%KI	4,9% [0,2%;9,7%] 12,1% [6,6%;17,7%]	3-Jahresrezidivrate nach Therapie		Chirurgie, allein (n=309)		kombinierte Therapie(n=194)	8,5%[5,3%;11,8%] 4,7%[1,3%; 8,1%]	<p>Stärken :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hohe Fallzahl - detaillierte Beschreibung der Studienpopulation - detaillierte Beschreibung der Neck dissection (uni-, bilateral, Angaben der Level) <p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Retrospektives Datenerhebung -keine stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen - Überlebenswahrscheinlichkeiten nur als Kaplan-Meier 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence 4</p>
Alter, %																																																												
Median [Min-Max], Jahre	56 [16-92]																																																											
Geschlecht, %																																																												
Männer	85,5% (n=430)																																																											
Okkulte Lymphknotenmetastasen (falsch negative Einschätzung)																																																												
Gesamt, % (n) nach elektiver ND	22,3% (n=49/220)																																																											
Histopathologisch neg. Lymphknoten (falsch positive Einschätzung)																																																												
Gesamt, % (n) Nach therapeutischer ND	27,6% (n=78/283)																																																											
Histopathologische Ergebnisse, % (n) von n=711 Gewebeprobe(n) SND)																																																												
Anzahl, der untersuchten LK pro Gewebeprobe, Mittelwert	17																																																											
pN0	60,8% (n=432/711)																																																											
pN+ mit extrakapsulärer Ausbreitung	39,2% (n=279/711)																																																											
	24,3% (n= 68/279)																																																											
Bestrahlung, % (Anzahl Pat.)																																																												
pN0	14,5% (n= 36/249)																																																											
pN+	62,2% (n=158/254)																																																											
Therapieversagen: Hals-Rezidive nach ND																																																												
Bei pN0-Halsen (n=249)	4,8% (n=12) ipsilateral 0,8% (n=2) kontralaterale Rezidive																																																											
Bei pN+ Halsen (n=254)	8,3% (n=21)resezierte Seite 0,7% (n=2)nicht resezierte Seite																																																											
Zeitpunkt des Auftretens d. Rezidivs., Median [Min-Max]																																																												
3-Jahresrezidivrate nach LK-Status																																																												
pN0, % 95%KI																																																												
pN1, % 95%KI	4,7% [2,0%;7,5%]																																																											
pN2, % 95%KI	4,9% [0,2%;9,7%] 12,1% [6,6%;17,7%]																																																											
3-Jahresrezidivrate nach Therapie																																																												
Chirurgie, allein (n=309)																																																												
kombinierte Therapie(n=194)	8,5%[5,3%;11,8%] 4,7%[1,3%; 8,1%]																																																											

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultes LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																														
	<table border="1"> <tr><td>Frauen</td><td>14,5% (n=73)</td></tr> <tr><td>Primärtumorlokalisation (n)</td><td></td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>99</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>141</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>175</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>88</td></tr> <tr><td>Tumorstadium, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>pT1 und pT2</td><td>265 (52,7%)</td></tr> <tr><td>pT3 und pT4</td><td>238 (47,3%)</td></tr> <tr><td>Lymphknotenstadium, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>pN0</td><td>249 (49,5%)</td></tr> <tr><td>pN1</td><td>88 (17,5%)</td></tr> <tr><td>pN2</td><td>166 (33,0%)</td></tr> <tr><td>pN2a</td><td>11 (2,2%)</td></tr> <tr><td>pN2b</td><td>130 (25,8%)</td></tr> <tr><td>pN2c</td><td>25 (5,0%)</td></tr> <tr><td>cN0 → elektive ND</td><td>220 (43,7%)</td></tr> <tr><td>cN1 →therapeutische ND</td><td>283 (56,2%)</td></tr> <tr><td>Extrakapsuläre Ausbreitung</td><td></td></tr> <tr><td>Ja</td><td>68 (13,5%)</td></tr> <tr><td>Nein</td><td>435 (86,5%)</td></tr> </table>	Frauen	14,5% (n=73)	Primärtumorlokalisation (n)		Mundhöhle	99	Oropharynx	141	Larynx	175	Hypopharynx	88	Tumorstadium, n (%)		pT1 und pT2	265 (52,7%)	pT3 und pT4	238 (47,3%)	Lymphknotenstadium, n (%)		pN0	249 (49,5%)	pN1	88 (17,5%)	pN2	166 (33,0%)	pN2a	11 (2,2%)	pN2b	130 (25,8%)	pN2c	25 (5,0%)	cN0 → elektive ND	220 (43,7%)	cN1 →therapeutische ND	283 (56,2%)	Extrakapsuläre Ausbreitung		Ja	68 (13,5%)	Nein	435 (86,5%)			<table border="1"> <tr> <td>Gesamtüberleben (Kaplan Meier)</td> <td>wesentliche Unterschiede bei pN0 vs. pN+: (nur Kaplan Meier Kurven- keine Überlebenswahrscheinlichkeiten Zahlen) In der pN+ Gruppe ähnliche Überlebensraten für bestrahlte und unbestrahlte Pat.</td> </tr> <tr> <td>Mit Rezidiven assoziierte Faktoren (Cox-Regression) pT3/T4 vs. pT1/T2 pN1 vs. pN0 pN2 vs. pN0</td> <td>HR: 1,6[1,2;2,1] p<0,001 HR: 1,9[1,3;2,9] p<0,001 HR: 2,8[2,1;3,9] p<0,001</td> </tr> </table>	Gesamtüberleben (Kaplan Meier)	wesentliche Unterschiede bei pN0 vs. pN+: (nur Kaplan Meier Kurven- keine Überlebenswahrscheinlichkeiten Zahlen) In der pN+ Gruppe ähnliche Überlebensraten für bestrahlte und unbestrahlte Pat.	Mit Rezidiven assoziierte Faktoren (Cox-Regression) pT3/T4 vs. pT1/T2 pN1 vs. pN0 pN2 vs. pN0	HR: 1,6[1,2;2,1] p<0,001 HR: 1,9[1,3;2,9] p<0,001 HR: 2,8[2,1;3,9] p<0,001		
Frauen	14,5% (n=73)																																																			
Primärtumorlokalisation (n)																																																				
Mundhöhle	99																																																			
Oropharynx	141																																																			
Larynx	175																																																			
Hypopharynx	88																																																			
Tumorstadium, n (%)																																																				
pT1 und pT2	265 (52,7%)																																																			
pT3 und pT4	238 (47,3%)																																																			
Lymphknotenstadium, n (%)																																																				
pN0	249 (49,5%)																																																			
pN1	88 (17,5%)																																																			
pN2	166 (33,0%)																																																			
pN2a	11 (2,2%)																																																			
pN2b	130 (25,8%)																																																			
pN2c	25 (5,0%)																																																			
cN0 → elektive ND	220 (43,7%)																																																			
cN1 →therapeutische ND	283 (56,2%)																																																			
Extrakapsuläre Ausbreitung																																																				
Ja	68 (13,5%)																																																			
Nein	435 (86,5%)																																																			
Gesamtüberleben (Kaplan Meier)	wesentliche Unterschiede bei pN0 vs. pN+: (nur Kaplan Meier Kurven- keine Überlebenswahrscheinlichkeiten Zahlen) In der pN+ Gruppe ähnliche Überlebensraten für bestrahlte und unbestrahlte Pat.																																																			
Mit Rezidiven assoziierte Faktoren (Cox-Regression) pT3/T4 vs. pT1/T2 pN1 vs. pN0 pN2 vs. pN0	HR: 1,6[1,2;2,1] p<0,001 HR: 1,9[1,3;2,9] p<0,001 HR: 2,8[2,1;3,9] p<0,001																																																			
<p>Bocca E, et al. (1984). Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. <i>Laryngoscope</i>; 94(8):1086-90.</p> <p>(Bocca et al., 1984)</p>	<p>Setting/ Region: Italien, multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 1980-1983</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Larynxkarzinom Lymphknotenstatus N0 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Tumorstadien T1, die nur Stimmbänder betreffen</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=272</p> <table border="1"> <tr><td>Primärtumorlokalisation (nur für n=262 angegeben)</td><td></td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>99 (37,8%)</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>25 (9,5%)</td></tr> <tr><td>Epilarynx</td><td>57(21,8%)</td></tr> </table>	Primärtumorlokalisation (nur für n=262 angegeben)		Supraglottisch	99 (37,8%)	Glottisch	25 (9,5%)	Epilarynx	57(21,8%)	<p>Intervention :</p> <p>chirurgische Entfernung des Tumore + elektive Neck dissection</p> <p>Kontrolle :</p> <p>keine</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK)</p>	<table border="1"> <tr><td colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen</td></tr> <tr><td colspan="2">Nach Lokalisation</td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>12,0%</td></tr> <tr><td>Glottisch, T2</td><td>4,0%</td></tr> <tr><td>Transglottisch</td><td>19,0%</td></tr> <tr><td>Hypoglottisch</td><td>17,5%</td></tr> <tr><td colspan="2">Nach Tumorgröße</td></tr> <tr><td>T1</td><td>4,0%</td></tr> <tr><td>T2</td><td>12,0%</td></tr> <tr><td>T3</td><td>17,0%</td></tr> <tr><td>T4</td><td>28,0%</td></tr> </table>	Okkulte Lymphknotenmetastasen		Nach Lokalisation		Supraglottisch	12,0%	Glottisch, T2	4,0%	Transglottisch	19,0%	Hypoglottisch	17,5%	Nach Tumorgröße		T1	4,0%	T2	12,0%	T3	17,0%	T4	28,0%	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prospektive Datenerhebung -stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen <p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Keine Kontrollgruppe 	<p>Studientyp:</p> <p>Prospektive Fallserie (deskriptive Kohorte)</p> <p>Level of Evidence:</p> <p>2b</p>																
Primärtumorlokalisation (nur für n=262 angegeben)																																																				
Supraglottisch	99 (37,8%)																																																			
Glottisch	25 (9,5%)																																																			
Epilarynx	57(21,8%)																																																			
Okkulte Lymphknotenmetastasen																																																				
Nach Lokalisation																																																				
Supraglottisch	12,0%																																																			
Glottisch, T2	4,0%																																																			
Transglottisch	19,0%																																																			
Hypoglottisch	17,5%																																																			
Nach Tumorgröße																																																				
T1	4,0%																																																			
T2	12,0%																																																			
T3	17,0%																																																			
T4	28,0%																																																			

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																															
	<table border="1"> <tr><td>Transglottisch</td><td>81 (31,0%)</td></tr> <tr><td>Tumorstadium</td><td></td></tr> <tr><td>T1 (ohne reine Stimmbandkarzinome)</td><td>48 (17,6%)</td></tr> <tr><td>T2</td><td>121 (44,3%)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>76 (27,8%)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>28 (10,3%)</td></tr> </table>	Transglottisch	81 (31,0%)	Tumorstadium		T1 (ohne reine Stimmbandkarzinome)	48 (17,6%)	T2	121 (44,3%)	T3	76 (27,8%)	T4	28 (10,3%)				<ul style="list-style-type: none"> -Genau Fallzahl bleibt unklar -Methoden unzureichend erläutert -Selektion der Teilnehmer bleibt unklar -Lokalisation der pos. LK nicht nach Level ausgewertet 																																																				
Transglottisch	81 (31,0%)																																																																				
Tumorstadium																																																																					
T1 (ohne reine Stimmbandkarzinome)	48 (17,6%)																																																																				
T2	121 (44,3%)																																																																				
T3	76 (27,8%)																																																																				
T4	28 (10,3%)																																																																				
<p>Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. (1999). End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. Head Neck; 21(8):694-702.</p> <p>(Brazilian Head and Neck Cancer Study Group, 1999)</p>	<p>Setting/ Region: Brasilien, multizentrisch Rekrutierungszeitraum:03/1990-12/1993 Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bisher unbehandelte, histologisch gesicherte Larynxkarzinome (supra- oder transglottisch): T2-T4 cN0 M0 - Karnofsky Index: >60 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pat. mit kardiologischen oder pulmonalen Erkrankungen -Fernmetastasen -multiple Primärtumore <p>Teilnehmercharakteristika: N=272</p> <table border="1"> <tr><td></td><td>mRND (n=71)</td><td>LND (n=61)</td></tr> <tr><td>Alter, % (n)</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>≤40</td><td>1,4% (1)</td><td>4,9% (3)</td></tr> </table>		mRND (n=71)	LND (n=61)	Alter, % (n)			≤40	1,4% (1)	4,9% (3)	<p>Intervention : modifizierte radikale Neck Dissection (mRND- Typ-III)</p> <p>Kontrolle : Laterale Neck Dissection (LND, Level II-IV)</p> <p>+ evtl. postoperative Bestrahlung</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK) - pN+</p> <p>Überleben (5-Jahre)</p> <p>Krankheitsspezifisches Überleben (5-Jahre)</p> <p>Komplikationen</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Therapiegruppe</th> <th>mRND (n=71)</th> <th>LND (n=61)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td colspan="3">okkulte Lymphknoten - gesamt</td></tr> <tr><td>pN+, gesamt</td><td>25,4% (n=18)</td><td>27,9% (n=17)</td></tr> <tr><td colspan="3">okkulte Lymphknoten - nach Stadium</td></tr> <tr><td></td><td>mRND (n=71)</td><td>LND (n=61)</td></tr> <tr><td>T2</td><td>16,7% (n=2/12)</td><td>8,3% (n=1/12)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>19,2% (n=9/47)</td><td>30,9% (n=13/42)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>58,3% (n=7/12)</td><td>42,9% (n=3/7)</td></tr> <tr><td colspan="3">okkulte Lymphknoten - betroffene Level</td></tr> <tr><td colspan="3">Ipsilateral (i) / kontralateral (k)</td></tr> <tr><td>Level II (i)</td><td>8</td><td>8</td></tr> <tr><td>Level II (k)</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>Level III (i)</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>Level IV (i)</td><td>1</td><td>4</td></tr> <tr><td>Level I+II (i)</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>Level II+III (i)</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>Level II+IV (i)</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>Level II+V (i)</td><td>1</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Therapiegruppe	mRND (n=71)	LND (n=61)	okkulte Lymphknoten - gesamt			pN+, gesamt	25,4% (n=18)	27,9% (n=17)	okkulte Lymphknoten - nach Stadium				mRND (n=71)	LND (n=61)	T2	16,7% (n=2/12)	8,3% (n=1/12)	T3	19,2% (n=9/47)	30,9% (n=13/42)	T4	58,3% (n=7/12)	42,9% (n=3/7)	okkulte Lymphknoten - betroffene Level			Ipsilateral (i) / kontralateral (k)			Level II (i)	8	8	Level II (k)	0	1	Level III (i)	1	1	Level IV (i)	1	4	Level I+II (i)	1	0	Level II+III (i)	3	1	Level II+IV (i)	0	1	Level II+V (i)	1	0	<p>Generierung der Randomisierungssequenz (?) Keine Angabe</p> <p>Verdeckte Gruppenzuweisung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 2b</p>
	mRND (n=71)	LND (n=61)																																																																			
Alter, % (n)																																																																					
≤40	1,4% (1)	4,9% (3)																																																																			
Therapiegruppe	mRND (n=71)	LND (n=61)																																																																			
okkulte Lymphknoten - gesamt																																																																					
pN+, gesamt	25,4% (n=18)	27,9% (n=17)																																																																			
okkulte Lymphknoten - nach Stadium																																																																					
	mRND (n=71)	LND (n=61)																																																																			
T2	16,7% (n=2/12)	8,3% (n=1/12)																																																																			
T3	19,2% (n=9/47)	30,9% (n=13/42)																																																																			
T4	58,3% (n=7/12)	42,9% (n=3/7)																																																																			
okkulte Lymphknoten - betroffene Level																																																																					
Ipsilateral (i) / kontralateral (k)																																																																					
Level II (i)	8	8																																																																			
Level II (k)	0	1																																																																			
Level III (i)	1	1																																																																			
Level IV (i)	1	4																																																																			
Level I+II (i)	1	0																																																																			
Level II+III (i)	3	1																																																																			
Level II+IV (i)	0	1																																																																			
Level II+V (i)	1	0																																																																			

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																																		
	<table border="1"> <tr> <td>41-65</td> <td>66,2% (47)</td> <td>73,4% (45)</td> </tr> <tr> <td>≥65</td> <td>32,4% (23)</td> <td>21,3% (13)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>63</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>8</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation (n)</td> </tr> <tr> <td>supraglottisch</td> <td>12</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>transglottisch</td> <td>59</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>47</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>12</td> <td>7</td> </tr> </table>	41-65	66,2% (47)	73,4% (45)	≥65	32,4% (23)	21,3% (13)	Geschlecht			Männer	63	54	Frauen	8	7	Primärtumorlokalisation (n)			supraglottisch	12	9	transglottisch	59	52	Tumorstadium			T2	12	12	T3	47	42	T4	12	7		<table border="1"> <tr> <td>Level III+ IV (i)</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Level IV+V (i)</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Level II bis V (i)</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Postoperative Bestrahlung</td> </tr> <tr> <td>%, (n)</td> <td>25,4% (n=18)</td> <td>26,2% (n=16)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Okkulte Lymphknotenmetastasen (falsch negative Einschätzung)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (n)</td> <td colspan="2">26% (n=34)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Überleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahresüberleben, % (Kaplan-Meier)</td> <td>62,4</td> <td>72,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,312</td> </tr> <tr> <td colspan="3">krankheitsspezifisches Überleben (DSS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahresüberleben, % (Kaplan-Meier)</td> <td>81,3%</td> <td>81,0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,778</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Komplikationen</td> </tr> <tr> <td>Keine</td> <td>36</td> <td>33 (p=0,6979)</td> </tr> <tr> <td>Lappennekrose (flap necrosis)</td> <td>10</td> <td>4 (p=0,161)</td> </tr> <tr> <td>Wundinfektion</td> <td>18</td> <td>10 (p=0,209)</td> </tr> <tr> <td>Fistel</td> <td>18</td> <td>14 (p=0,748)</td> </tr> <tr> <td>Hämatom/Serom</td> <td>3</td> <td>4 (p=0,703)</td> </tr> <tr> <td>Chylusfistel</td> <td>4</td> <td>4 (p=0,999)</td> </tr> <tr> <td>Postoperativer Tod</td> <td>3</td> <td>1 (p=0,387)</td> </tr> </table>	Level III+ IV (i)	0	2	Level IV+V (i)	1	0	Level II bis V (i)	1	0	Postoperative Bestrahlung			%, (n)	25,4% (n=18)	26,2% (n=16)	Okkulte Lymphknotenmetastasen (falsch negative Einschätzung)			Gesamt, % (n)	26% (n=34)		Überleben (OS)			5-Jahresüberleben, % (Kaplan-Meier)	62,4	72,3		p=0,312		krankheitsspezifisches Überleben (DSS)			5-Jahresüberleben, % (Kaplan-Meier)	81,3%	81,0%		p=0,778		Komplikationen			Keine	36	33 (p=0,6979)	Lappennekrose (flap necrosis)	10	4 (p=0,161)	Wundinfektion	18	10 (p=0,209)	Fistel	18	14 (p=0,748)	Hämatom/Serom	3	4 (p=0,703)	Chylusfistel	4	4 (p=0,999)	Postoperativer Tod	3	1 (p=0,387)	<p>Verblindung der Endpunkterhebung: okkulte Lymphknoten, krankheitsspezifisches Überleben, Komplikationen</p> <p>(?) Keine Angabe Gesamtüberleben (+) geringes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten Alle Endpunkte: (+) geringes Risiko</p> <p>Selektives Reporting (?) Keine Angabe</p> <p>Kein Studienprotokoll publiziert</p> <p>Schwächen :</p>	
41-65	66,2% (47)	73,4% (45)																																																																																																						
≥65	32,4% (23)	21,3% (13)																																																																																																						
Geschlecht																																																																																																								
Männer	63	54																																																																																																						
Frauen	8	7																																																																																																						
Primärtumorlokalisation (n)																																																																																																								
supraglottisch	12	9																																																																																																						
transglottisch	59	52																																																																																																						
Tumorstadium																																																																																																								
T2	12	12																																																																																																						
T3	47	42																																																																																																						
T4	12	7																																																																																																						
Level III+ IV (i)	0	2																																																																																																						
Level IV+V (i)	1	0																																																																																																						
Level II bis V (i)	1	0																																																																																																						
Postoperative Bestrahlung																																																																																																								
%, (n)	25,4% (n=18)	26,2% (n=16)																																																																																																						
Okkulte Lymphknotenmetastasen (falsch negative Einschätzung)																																																																																																								
Gesamt, % (n)	26% (n=34)																																																																																																							
Überleben (OS)																																																																																																								
5-Jahresüberleben, % (Kaplan-Meier)	62,4	72,3																																																																																																						
	p=0,312																																																																																																							
krankheitsspezifisches Überleben (DSS)																																																																																																								
5-Jahresüberleben, % (Kaplan-Meier)	81,3%	81,0%																																																																																																						
	p=0,778																																																																																																							
Komplikationen																																																																																																								
Keine	36	33 (p=0,6979)																																																																																																						
Lappennekrose (flap necrosis)	10	4 (p=0,161)																																																																																																						
Wundinfektion	18	10 (p=0,209)																																																																																																						
Fistel	18	14 (p=0,748)																																																																																																						
Hämatom/Serom	3	4 (p=0,703)																																																																																																						
Chylusfistel	4	4 (p=0,999)																																																																																																						
Postoperativer Tod	3	1 (p=0,387)																																																																																																						

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																								
<p>Byers RM (1985). Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. Am J Surg; 150(4): 414-21. (Byers, 1985)</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch Rekrutungszeitraum: 01/1970 - 12/1979 Einschlusskriterien: -histopathologisch nachgewiesene Plattenepithelkarzinom - modifizierte Neck-Dissection bei Primärtumoren von Mundhöhle, Mundrachenraum, Larynx oder Hypopharynx - keine vorherige Behandlung Ausschlusskriterien:</p>	<p>Interventionen: - verschiedene Arten von modifizierter Neck-Dissection - mit Begleitbestrahlung und ohne Begleitbestrahlung Kontrolle : keine</p>	<p>Überlebensstatus nach 2- und 5-Jahren</p>	<p>Fazit der Autoren : Die Rate der falsch-positiven LK in supraglottischen und transglottischen Karzinomen lag bei 26%. Die meisten positiven Knoten fanden sich in Level II und III. Die 5-Jahresüberlebensraten, Halsrezidive und Komplikationen waren in beiden Gruppen ähnlich. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der lateralen Neck dissection in der elektiven Behandlung des Halses bei Patienten mit supra- und transglottischen Karzinomen.</p>	<p>-Keine Fallzahlplanung berichtet (keine Angaben zur Power) -Keine Angaben zu Funding der Studie -Keine Angaben zu Interessenkonflikten Stärken : - detaillierte Beschreibung der chirurgischen Interventionen + Bestrahlung</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4</p>																								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zustand (n=967)</th> <th>2-Jahre</th> <th>5-Jahren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine Evidenz für Erkrankung</td> <td>599 (62%)</td> <td>365 (37%)</td> </tr> <tr> <td>Tod durch Erkrankung</td> <td>184 (19%)</td> <td>255 (26%)</td> </tr> <tr> <td>Leben mit Erkrankung</td> <td>33 (3%)</td> <td>13 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Tod durch Behandlungskomplikationen</td> <td>31 (3%)</td> <td>33 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Tod durch interkurrente Erkrankung</td> <td>49 (5%)</td> <td>86 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Tod durch anderen Krebserkrankungen</td> <td>20 (2%)</td> <td>37 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Tod unklare Genese</td> <td>40 (4%)</td> <td>74 (8%)</td> </tr> </tbody> </table>	Zustand (n=967)	2-Jahre	5-Jahren	Keine Evidenz für Erkrankung	599 (62%)	365 (37%)	Tod durch Erkrankung	184 (19%)	255 (26%)	Leben mit Erkrankung	33 (3%)	13 (1%)	Tod durch Behandlungskomplikationen	31 (3%)	33 (3%)	Tod durch interkurrente Erkrankung	49 (5%)	86 (9%)	Tod durch anderen Krebserkrankungen	20 (2%)	37 (4%)	Tod unklare Genese	40 (4%)	74 (8%)	<p>Stärken: -retrospektive Datenerhebung -stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen Schwächen :</p>	
Zustand (n=967)	2-Jahre	5-Jahren																												
Keine Evidenz für Erkrankung	599 (62%)	365 (37%)																												
Tod durch Erkrankung	184 (19%)	255 (26%)																												
Leben mit Erkrankung	33 (3%)	13 (1%)																												
Tod durch Behandlungskomplikationen	31 (3%)	33 (3%)																												
Tod durch interkurrente Erkrankung	49 (5%)	86 (9%)																												
Tod durch anderen Krebserkrankungen	20 (2%)	37 (4%)																												
Tod unklare Genese	40 (4%)	74 (8%)																												

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																				
	keine Teilnehmercharakteristika: N=967 (1372 Dissektionen) <table border="1"> <tr><td>Geschlecht, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>707</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>16</td></tr> <tr><td>Alter, Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>63,5</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>62,4</td></tr> <tr><td>Primärtumorlokalisation (n)</td><td></td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>448 (46%)</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>142 (15%)</td></tr> <tr><td>Larynx</td><td>265 (27%)</td></tr> <tr><td>-supraglottisch</td><td>185</td></tr> <tr><td>-glottisch</td><td>80</td></tr> <tr><td>Hypopharynx</td><td>88</td></tr> <tr><td>Behandlung (n=1934 Halsseiten)</td><td></td></tr> <tr><td>keine Behandlung</td><td>256</td></tr> <tr><td>nur Strahlentherapie</td><td>202</td></tr> <tr><td>präoperative Strahlentherapie +OP</td><td>132</td></tr> <tr><td>OP + postoperative Strahlentherapie</td><td>564</td></tr> <tr><td>nur OP</td><td>780</td></tr> <tr><td>Neck dissection</td><td></td></tr> <tr><td>Modifizierte Neck dissection (n=Hals-Seiten)</td><td>1372</td></tr> <tr><td>- davon supraomohoid, anterior modifiziert oder funktional</td><td>1315 (96%)</td></tr> </table>	Geschlecht, n (%)		Männer	707	Frauen	16	Alter, Mittelwert [Min-Max], Jahre		Männer	63,5	Frauen	62,4	Primärtumorlokalisation (n)		Mundhöhle	448 (46%)	Oropharynx	142 (15%)	Larynx	265 (27%)	-supraglottisch	185	-glottisch	80	Hypopharynx	88	Behandlung (n=1934 Halsseiten)		keine Behandlung	256	nur Strahlentherapie	202	präoperative Strahlentherapie +OP	132	OP + postoperative Strahlentherapie	564	nur OP	780	Neck dissection		Modifizierte Neck dissection (n=Hals-Seiten)	1372	- davon supraomohoid, anterior modifiziert oder funktional	1315 (96%)			<table border="1"> <tr><td>Lost to Follow</td><td>11 (1%)</td><td>104 (11%)</td></tr> <tr><td colspan="3">Hals-Rezidive nach 2 Jahren: nur Larynx (n=265)</td></tr> <tr><td>Larynx (betroffenen Halsseiten n=385)</td><td>18 (4,7%)</td><td>k.A.</td></tr> </table> <p>2-Jahres Rezidivraten Larynx und Hypopharyngeale Lokalisationen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Histopathologisches Staging</th> <th>Nur Operation</th> <th>ND+ postoperative Radiotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td colspan="3">Anteriore Neck-Dissektion</td></tr> <tr><td>N0</td><td>10/130 (8%)</td><td>1/126 (1%)</td></tr> <tr><td>N1</td><td>0/4 (0%)</td><td>0/17 (0%)</td></tr> <tr><td>Multiple LK+ für extrakapsuläre Ausbreitung</td><td>k.A.</td><td>3/20 (15%)</td></tr> </tbody> </table> <p>Fazit der Autoren : Für Primärtumore des Larynx und Hypopharynx ist eine elektive bilaterale „anteriore Neck-Dissection“ indiziert, falls nicht mehrere LK betroffen sind oder eine Bindegewebserkrankung vorliegt. Eine „funktionale Neck Dissection“ ist eine effektive Behandlung unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors oder des Krankheitsstadiums. Eine selektive Anwendung von postoperativer Bestrahlung kann die Inzidenz von Halsrezidiven effektiver senken als eine ausschließlich Chirurgische Behandlung bei Patienten mit mehreren positiven LK, einem LK mit einem Durchmesser von mehr als 3cm oder LK mit extrakapsulärer Ausbreitung</p>	Lost to Follow	11 (1%)	104 (11%)	Hals-Rezidive nach 2 Jahren: nur Larynx (n=265)			Larynx (betroffenen Halsseiten n=385)	18 (4,7%)	k.A.	Histopathologisches Staging	Nur Operation	ND+ postoperative Radiotherapie	Anteriore Neck-Dissektion			N0	10/130 (8%)	1/126 (1%)	N1	0/4 (0%)	0/17 (0%)	Multiple LK+ für extrakapsuläre Ausbreitung	k.A.	3/20 (15%)	-Keine Kontrollgruppe -Genauere Fallzahl bleibt unklar -Methoden unzureichend erläutert -Selektion der Teilnehmer bleibt unklar -Lokalisation der pos. LK nicht nach Level ausgewertet	
Geschlecht, n (%)																																																																										
Männer	707																																																																									
Frauen	16																																																																									
Alter, Mittelwert [Min-Max], Jahre																																																																										
Männer	63,5																																																																									
Frauen	62,4																																																																									
Primärtumorlokalisation (n)																																																																										
Mundhöhle	448 (46%)																																																																									
Oropharynx	142 (15%)																																																																									
Larynx	265 (27%)																																																																									
-supraglottisch	185																																																																									
-glottisch	80																																																																									
Hypopharynx	88																																																																									
Behandlung (n=1934 Halsseiten)																																																																										
keine Behandlung	256																																																																									
nur Strahlentherapie	202																																																																									
präoperative Strahlentherapie +OP	132																																																																									
OP + postoperative Strahlentherapie	564																																																																									
nur OP	780																																																																									
Neck dissection																																																																										
Modifizierte Neck dissection (n=Hals-Seiten)	1372																																																																									
- davon supraomohoid, anterior modifiziert oder funktional	1315 (96%)																																																																									
Lost to Follow	11 (1%)	104 (11%)																																																																								
Hals-Rezidive nach 2 Jahren: nur Larynx (n=265)																																																																										
Larynx (betroffenen Halsseiten n=385)	18 (4,7%)	k.A.																																																																								
Histopathologisches Staging	Nur Operation	ND+ postoperative Radiotherapie																																																																								
Anteriore Neck-Dissektion																																																																										
N0	10/130 (8%)	1/126 (1%)																																																																								
N1	0/4 (0%)	0/17 (0%)																																																																								
Multiple LK+ für extrakapsuläre Ausbreitung	k.A.	3/20 (15%)																																																																								

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																						
<p>Deganello A, et al. (2011). Effectiveness and pitfalls of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. <i>Acta otorhinolaryngologica Italica</i>; 31(4):216–21.</p> <p>(Deganello et al., 2011)</p>	<table border="1"> <tr> <td>- davon suprahyoid, posterior modifiziert oder „lower“ ND</td> <td>57 (4%)</td> </tr> <tr> <td>ND+ postoperative Strahlentherapie</td> <td>514 (38%)</td> </tr> <tr> <td>präoperative Strahlentherapie +ND</td> <td>129 (9%)</td> </tr> <tr> <td>nur ND</td> <td>729 (53%)</td> </tr> </table>	- davon suprahyoid, posterior modifiziert oder „lower“ ND	57 (4%)	ND+ postoperative Strahlentherapie	514 (38%)	präoperative Strahlentherapie +ND	129 (9%)	nur ND	729 (53%)	<p>Intervention:</p> <p>Chirurgie (Laryngektomie, bzw. Teilresektionen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totale Laryngektomie - Hemilaryngektomie - Crico-hyoid-pxey (CHP) - Crico-hyoid-epiglottis-pxey (CHEP) - Supraglottische horizontale partielle Laryngectomie - CO2-Laser <p>+ elektive Neck dissection</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homolateral mRND - Homolateral SND II-IV - kontralaterale mRND - kontralaterale SND II-IV <p>(+ evtl. postoperative Bestrahlung)</p> <p>mRND= modifizierte radikale Neck Dissection SND=selektive Neck dissection</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK)</p> <p>Art des Therapieversagens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Halsrezidive - Lokale Rezidive 	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen</th> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (Anzahl)</td> <td>12,5% (n=12/96)</td> </tr> <tr> <td>nach Art der ND (Gesamt n=122):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- mRND</td> <td>18,5% (n=5/27)</td> </tr> <tr> <td>- SND II-IV</td> <td>7,4% (n=7/95)</td> </tr> <tr> <td>nach Lokalisation/ Stadium:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Supraglottisch gesamt (n=9)</td> <td>15,7% (n=9/57)</td> </tr> <tr> <td>davon:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>16,6% (n=4/24)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>30,0% (n=3/10)</td> </tr> <tr> <td>T4a</td> <td>16,6% (n=2/12)</td> </tr> <tr> <td>Glottisch gesamt (n=3)</td> <td>10,3% (n=3/39)</td> </tr> <tr> <td>davon:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>5,8% (n=1/17)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>100% (n=2/2)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND</th> </tr> <tr> <td>pN0</td> <td>87,5% (n=84/96)</td> </tr> <tr> <td>pN1</td> <td>9,4% (n=9/96)</td> </tr> <tr> <td>pN2b</td> <td>2,1% (n=2/96)</td> </tr> <tr> <td>pN2c</td> <td>1,0% (n=1/96)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Lokalisation der positiven LK</th> </tr> <tr> <td>Level I</td> <td>5,3% (n=1/21)</td> </tr> <tr> <td>Level II</td> <td>47,6% (n=10/21)</td> </tr> </table>	Okkulte Lymphknotenmetastasen		Gesamt, % (Anzahl)	12,5% (n=12/96)	nach Art der ND (Gesamt n=122):		- mRND	18,5% (n=5/27)	- SND II-IV	7,4% (n=7/95)	nach Lokalisation/ Stadium:		Supraglottisch gesamt (n=9)	15,7% (n=9/57)	davon:		T2	16,6% (n=4/24)	T3	30,0% (n=3/10)	T4a	16,6% (n=2/12)	Glottisch gesamt (n=3)	10,3% (n=3/39)	davon:		T3	5,8% (n=1/17)	T4	100% (n=2/2)	Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND		pN0	87,5% (n=84/96)	pN1	9,4% (n=9/96)	pN2b	2,1% (n=2/96)	pN2c	1,0% (n=1/96)	Lokalisation der positiven LK		Level I	5,3% (n=1/21)	Level II	47,6% (n=10/21)	<p>Stärken :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen, Art der Neck dissection, Lokalisation der positiven LK - Art der Diagnostik (Kontrastmittel CT) detailliert beschrieben <p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektives Datenerhebung - geringe Fallzahl - mehrere Fragestellungen 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence 4</p>
	- davon suprahyoid, posterior modifiziert oder „lower“ ND	57 (4%)																																																										
	ND+ postoperative Strahlentherapie	514 (38%)																																																										
	präoperative Strahlentherapie +ND	129 (9%)																																																										
	nur ND	729 (53%)																																																										
	Okkulte Lymphknotenmetastasen																																																											
	Gesamt, % (Anzahl)	12,5% (n=12/96)																																																										
	nach Art der ND (Gesamt n=122):																																																											
	- mRND	18,5% (n=5/27)																																																										
	- SND II-IV	7,4% (n=7/95)																																																										
nach Lokalisation/ Stadium:																																																												
Supraglottisch gesamt (n=9)	15,7% (n=9/57)																																																											
davon:																																																												
T2	16,6% (n=4/24)																																																											
T3	30,0% (n=3/10)																																																											
T4a	16,6% (n=2/12)																																																											
Glottisch gesamt (n=3)	10,3% (n=3/39)																																																											
davon:																																																												
T3	5,8% (n=1/17)																																																											
T4	100% (n=2/2)																																																											
Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND																																																												
pN0	87,5% (n=84/96)																																																											
pN1	9,4% (n=9/96)																																																											
pN2b	2,1% (n=2/96)																																																											
pN2c	1,0% (n=1/96)																																																											
Lokalisation der positiven LK																																																												
Level I	5,3% (n=1/21)																																																											
Level II	47,6% (n=10/21)																																																											
	<p>Setting/ Region: Italien, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum:01/2000-12/2004</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Larynxkarzinomen: Stadium N0, im Kontrastmittel-CT <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben <p>Follow-Up: 90 Monate [Min: 63 - Max: 133]</p> <p>Teilnehmercharakteristika: N=96</p> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">Geschlecht, n (%)</th> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>16</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Primärtumorlokalisation (n)</th> </tr> <tr> <td>Supraglottisch</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Glottisch</td> <td>39</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Tumorstadium</th> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>T4a</td> <td>14</td> </tr> </table>	Geschlecht, n (%)		Männer	80	Frauen	16	Primärtumorlokalisation (n)		Supraglottisch	57	Glottisch	39	Tumorstadium		T1	11	T2	44	T3	27	T4a	14																																					
Geschlecht, n (%)																																																												
Männer	80																																																											
Frauen	16																																																											
Primärtumorlokalisation (n)																																																												
Supraglottisch	57																																																											
Glottisch	39																																																											
Tumorstadium																																																												
T1	11																																																											
T2	44																																																											
T3	27																																																											
T4a	14																																																											

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																						
				<table border="1"> <tr><td>Level III</td><td>38,1% (n=8/21)</td></tr> <tr><td>Level IV</td><td>9,5% (n=2/21)</td></tr> <tr><td>Level V</td><td>0,0% (n=0/2)</td></tr> <tr><td colspan="2">Therapieversagen: Hals-Rezidive nach ND</td></tr> <tr><td>Gesamt, % (Anzahl) in 2 Jahren</td><td>6,3% (n=6/96)</td></tr> <tr><td>5-Jahresrezidivrate</td><td>4,7%</td></tr> <tr><td colspan="2">Therapieversagen: nur lokale Rezidive (ohne regionales Rezidiv)</td></tr> <tr><td>Gesamt, % (Anzahl)</td><td>14,6% (n=14/96)</td></tr> </table> <p>Fazit der Autoren: Neck-Dissections sollten nur bei Patienten mit supraglottischen T2 Tumoren bei epilaryngealer Beteiligung, supraglottischen T3-T4 und glottischen T4 Tumoren durchgeführt werden. In allen anderen Fällen sollte eine « wait and see » Strategie mit bildgebender Diagnostik und Biopsien in Betracht gezogen werden.</p>	Level III	38,1% (n=8/21)	Level IV	9,5% (n=2/21)	Level V	0,0% (n=0/2)	Therapieversagen: Hals-Rezidive nach ND		Gesamt, % (Anzahl) in 2 Jahren	6,3% (n=6/96)	5-Jahresrezidivrate	4,7%	Therapieversagen: nur lokale Rezidive (ohne regionales Rezidiv)		Gesamt, % (Anzahl)	14,6% (n=14/96)	- Selektion der Studienteilnehmer (lt. Methoden: Konsekutiver Einschluss)							
Level III	38,1% (n=8/21)																											
Level IV	9,5% (n=2/21)																											
Level V	0,0% (n=0/2)																											
Therapieversagen: Hals-Rezidive nach ND																												
Gesamt, % (Anzahl) in 2 Jahren	6,3% (n=6/96)																											
5-Jahresrezidivrate	4,7%																											
Therapieversagen: nur lokale Rezidive (ohne regionales Rezidiv)																												
Gesamt, % (Anzahl)	14,6% (n=14/96)																											
<p>Erdag TK et al. (2013). Is elective neck dissection necessary for the surgical management of T2N0 glottic carcinoma? <i>Auris, nasus, larynx</i>: 40(1):85-8. (Erdag et al., 2013)</p>	<p>Setting/ Region: Türkei Rekrutierungszeitraum:03/1996-07/2009 Einschlusskriterien: - glottisches Karzinom T2N0M0 (Diagnose: klinisch und radiologisch als) mit elektiver Neck Dissektion -- Mindestens 2 Jahre Follow-up Ausschlusskriterien: - Keine Angaben Follow-Up: 58 Monate [Min: 8 - Max: 65] Studienpopulation (gesamt) : N=24</p> <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td>56,4 [36-67]</td></tr> <tr><td>Geschlecht, (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>22 (91,7%)</td></tr> </table>	Alter		Mittelwert [Min-Max], Jahre	56,4 [36-67]	Geschlecht, (%)		Männer	22 (91,7%)	<p>Intervention: Chirurgie (Laryngektomie, bzw. Teilresektionen) : -frontolateral -vertikal -cricohyoidoglottopexy + Neck dissection -laterale ND -funktionale ND</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK) Therapieversagen : Lokale, regionale Rezidive</p>	<table border="1"> <tr><td colspan="2">Entnommenen LK</td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max]</td><td>32 [8-65]</td></tr> <tr><td colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen</td></tr> <tr><td>Gesamt , % (Anzahl)</td><td>0% (n=0/24)</td></tr> <tr><td colspan="2">Therapieversagen : Rezidive</td></tr> <tr><td>Lokal</td><td>4% (N=1/24)</td></tr> <tr><td>Regional</td><td>0% (n=0/24)</td></tr> </table> <p>Zusammenfassung der Autoren: Da keine okkulten Lymphknotenmetastasen in den histopathologischen Untersuchungen und keine regionalen Rezidive bei den cT2N0M0 Patienten gefunden wurden, wird geschlussfolgert, dass bei dieser Patientengruppe eine Nachverfolgung des Halses ohne elektive ND ausreicht.</p>	Entnommenen LK		Mittelwert [Min-Max]	32 [8-65]	Okkulte Lymphknotenmetastasen		Gesamt , % (Anzahl)	0% (n=0/24)	Therapieversagen : Rezidive		Lokal	4% (N=1/24)	Regional	0% (n=0/24)	<p>Stärken: - Nur ein Krankheitsstadium untersucht Schwächen : - keine Kontrollgruppe - Methoden unzureichend erläutert -geringe Fallzahl -keine Fallzahlplanung</p>	<p>Studientyp: Prospektive Fallserie Level of Evidence 2b</p>
Alter																												
Mittelwert [Min-Max], Jahre	56,4 [36-67]																											
Geschlecht, (%)																												
Männer	22 (91,7%)																											
Entnommenen LK																												
Mittelwert [Min-Max]	32 [8-65]																											
Okkulte Lymphknotenmetastasen																												
Gesamt , % (Anzahl)	0% (n=0/24)																											
Therapieversagen : Rezidive																												
Lokal	4% (N=1/24)																											
Regional	0% (n=0/24)																											

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																						
	<table border="1"> <tr> <td>Frauen</td> <td>2 (8,3%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2N0M0</td> <td>24 (100,0%)</td> </tr> </table>	Frauen	2 (8,3%)	Tumorstadium (n)		T2N0M0	24 (100,0%)				-Selektion der Studienteilnehmer unklar (lt. Methoden konsekutiver Einschluss) - keine Ausschlusskriterien angegeben																	
Frauen	2 (8,3%)																											
Tumorstadium (n)																												
T2N0M0	24 (100,0%)																											
<p>Fein DA et al. (1997). Neck failure in T2N0 squamous cell carcinoma of the true vocal cords: the Fox Chase experience and review of the literature. Am J Clin Oncol; 20(2):154-7. (Fein et al., 1997)</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch Rekrutierungszeitraum:1980-1991 Einschlusskriterien: - Larynxkarzinom, glottisch (T2N0) Ausschlusskriterien: Keine Angaben Follow-Up: Median 6 Jahre (Min: 2,7 - Max: 13,8) Studienpopulation (gesamt) : N=16</p> <table border="1"> <tr> <td>Tumor-/Lymphknotenstadium</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2, % (n)</td> <td>100% (n= 16)</td> </tr> </table>	Tumor-/Lymphknotenstadium		T2, % (n)	100% (n= 16)	<p>Intervention : lokale Radiotherapie + Bestrahlung der Halslymphknoten Kontrolle : Bestrahlung nur Primärtumor</p>	okkulte Lymphknoten (LK)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Bestrahlung nur Primärtumor</td> <td>Bestrahlung Primärtumor+ Halslymphknoten</td> </tr> <tr> <td colspan="3">okkulte Lymphknoten</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (Anzahl)</td> <td colspan="2">0% (n=0/16)</td> </tr> <tr> <td>Nach Therapierfolg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>mit lokaler Kontrolle</td> <td>0% (n=0/7)</td> <td>0% (n=0/5)</td> </tr> <tr> <td>Primärtumor rezidiviert</td> <td>0% (n=0/3)</td> <td>0% (n=0/1)</td> </tr> </table>		Bestrahlung nur Primärtumor	Bestrahlung Primärtumor+ Halslymphknoten	okkulte Lymphknoten			Gesamt, % (Anzahl)	0% (n=0/16)		Nach Therapierfolg			mit lokaler Kontrolle	0% (n=0/7)	0% (n=0/5)	Primärtumor rezidiviert	0% (n=0/3)	0% (n=0/1)	<p>Stärken : -Prospektive Datenerhebung Schwächen : - geringe Fallzahl - Selektion der Teilnehmer bleibt unklar</p>	<p>Studientyp: Prospektive Fallserie Level of Evidence: 4 (wegen sehr geringer Fallzahl sonst 2b)</p>
Tumor-/Lymphknotenstadium																												
T2, % (n)	100% (n= 16)																											
	Bestrahlung nur Primärtumor	Bestrahlung Primärtumor+ Halslymphknoten																										
okkulte Lymphknoten																												
Gesamt, % (Anzahl)	0% (n=0/16)																											
Nach Therapierfolg																												
mit lokaler Kontrolle	0% (n=0/7)	0% (n=0/5)																										
Primärtumor rezidiviert	0% (n=0/3)	0% (n=0/1)																										

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultter LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																					
<p>Gallo O et al. (2006). Evolution of elective neck dissection in NO laryngeal cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital; 26(6):335-44.</p> <p>(O. Gallo et al., 2006)</p>	<p>Setting/ Region: Italien, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1978-2003 Einschlusskriterien: – Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Larynx, Stadium cN0, bisher unbehandelt Studienpopulation: N=2207 nur Larynx</p> <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td>63 [38-82]</td></tr> <tr><td>Geschlecht, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>1950 (88,4%)</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>257 (11,6%)</td></tr> <tr><td>Primärtumorlokalisation, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>1118 (51,1%)</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>1012 (45,4%)</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>77 (3,5%)</td></tr> </table>	Alter		Mittelwert [Min-Max], Jahre	63 [38-82]	Geschlecht, n (%)		Männer	1950 (88,4%)	Frauen	257 (11,6%)	Primärtumorlokalisation, n (%)		Supraglottisch	1118 (51,1%)	Glottisch	1012 (45,4%)	Subglottisch	77 (3,5%)	<p>Intervention : verschiedene Primärtherapien + Neck dissection</p> <p>Kontrolle : « wait and see » Protokoll</p> <p>Teilnehmer : N=2207</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Primärtherapie + Elektive Neck dissection N=759</td> <td>„Wait and see“-Protokoll N=1448</td> </tr> <tr> <td>Anteil von Gesamt</td> <td>34,4%</td> <td>65,6%</td> </tr> <tr> <td>Art der ND:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Klassische radikale ND (RND)</td> <td>n=128 (16,9%)</td> <td>Keine ND</td> </tr> <tr> <td>Funktionale ND (FND)</td> <td>n=403 (53,1%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Jugular-ND-Level: II-IV (JND):</td> <td>n=228 (30,0%)</td> <td></td> </tr> </table>		Primärtherapie + Elektive Neck dissection N=759	„Wait and see“-Protokoll N=1448	Anteil von Gesamt	34,4%	65,6%	Art der ND:			Klassische radikale ND (RND)	n=128 (16,9%)	Keine ND	Funktionale ND (FND)	n=403 (53,1%)		Jugular-ND-Level: II-IV (JND):	n=228 (30,0%)		<p>okkulte Lymphknotenmetastasen (LK)</p> <p>Therapieversagen: Anzahl/ Anteil Hals-Rezidive</p> <p>5-Jahresrezidivrate</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Primärtherapie + Elektive Neck dissection N=759</td> <td>„Wait and see“-Protokoll N=1448</td> </tr> <tr> <td colspan="3">okkulte Lymphknotenmetastasen</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (Anzahl)</td> <td>19,6% (n=149)</td> <td>-/-</td> </tr> <tr> <td>Art der ND, % (Anzahl)</td> <td>RND: 22,6% (n=29) FND: 19,4% (n=78) JND: 18,4% (n=42)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Okkulte LK nach Lokalisation</td> </tr> <tr> <td>supraglottisch</td> <td>24,2%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>glottisch</td> <td>13,2%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>subglottisch</td> <td>21,7%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen: Hals-Rezidive</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (Anzahl)</td> <td>8,5% (n=65)</td> <td>15,5% (n=225)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahresrezidivrate</td> <td>7,7%</td> <td></td> </tr> </table>		Primärtherapie + Elektive Neck dissection N=759	„Wait and see“-Protokoll N=1448	okkulte Lymphknotenmetastasen			Gesamt, % (Anzahl)	19,6% (n=149)	-/-	Art der ND, % (Anzahl)	RND: 22,6% (n=29) FND: 19,4% (n=78) JND: 18,4% (n=42)		Okkulte LK nach Lokalisation			supraglottisch	24,2%		glottisch	13,2%		subglottisch	21,7%		Therapieversagen: Hals-Rezidive			Gesamt, % (Anzahl)	8,5% (n=65)	15,5% (n=225)	5-Jahresrezidivrate	7,7%		<p>Stärken : –stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen, Art der Neck dissection –hohe Fallzahl</p> <p>Schwächen : –Retrospektives Datenerhebung evtl. Veränderung der Therapie/ Art der Neck dissection über die Zeit – exakte histopathologische Aufarbeitung der Präparate erst seit 1996 (n=225 Präparate) – subjektive Kriterien für die Auswahl der Patienten für eine elektive ND</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: Level of Evidence : 4</p>
Alter																																																																											
Mittelwert [Min-Max], Jahre	63 [38-82]																																																																										
Geschlecht, n (%)																																																																											
Männer	1950 (88,4%)																																																																										
Frauen	257 (11,6%)																																																																										
Primärtumorlokalisation, n (%)																																																																											
Supraglottisch	1118 (51,1%)																																																																										
Glottisch	1012 (45,4%)																																																																										
Subglottisch	77 (3,5%)																																																																										
	Primärtherapie + Elektive Neck dissection N=759	„Wait and see“-Protokoll N=1448																																																																									
Anteil von Gesamt	34,4%	65,6%																																																																									
Art der ND:																																																																											
Klassische radikale ND (RND)	n=128 (16,9%)	Keine ND																																																																									
Funktionale ND (FND)	n=403 (53,1%)																																																																										
Jugular-ND-Level: II-IV (JND):	n=228 (30,0%)																																																																										
	Primärtherapie + Elektive Neck dissection N=759	„Wait and see“-Protokoll N=1448																																																																									
okkulte Lymphknotenmetastasen																																																																											
Gesamt, % (Anzahl)	19,6% (n=149)	-/-																																																																									
Art der ND, % (Anzahl)	RND: 22,6% (n=29) FND: 19,4% (n=78) JND: 18,4% (n=42)																																																																										
Okkulte LK nach Lokalisation																																																																											
supraglottisch	24,2%																																																																										
glottisch	13,2%																																																																										
subglottisch	21,7%																																																																										
Therapieversagen: Hals-Rezidive																																																																											
Gesamt, % (Anzahl)	8,5% (n=65)	15,5% (n=225)																																																																									
5-Jahresrezidivrate	7,7%																																																																										
<p>Ghourl AF, et al. (1994). Prediction of occult neck disease</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1969-1986</p>	<p>Intervention :</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK)</p>	<p>Okkulte Lymphknotenmetastasen</p>	<p>Stärken :</p>	<p>Studientyp:</p>																																																																					

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																																	
<p>in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model. <u>Laryngoscope</u>: 104(10):1280-4</p> <p>(Ghouri et al., 1994)</p>	<p>Einschlusskriterien: – Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome des Larynx Teilnehmercharakteristika: N=736 nur Larynx</p> <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert± SD [Min-Max], Jahre</td><td>59±11 [37-81]</td></tr> <tr><td>Geschlecht, (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>81%</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>19%</td></tr> <tr><td>Primärtumorlokalisierung, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>287 (39%)</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>316 (43%)</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>133 (18%)</td></tr> <tr><td>Tumorstadium, n (%)</td><td></td></tr> <tr><td>T1-T2</td><td>265 (36%)</td></tr> <tr><td>T3-T4</td><td>471 (64%)</td></tr> <tr><td>Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)</td><td></td></tr> <tr><td>Gut differenziert (G1)</td><td>309 (42%)</td></tr> <tr><td>mäßig differenziertes (G2)</td><td>287 (39%)</td></tr> <tr><td>niedrig differenziertes (G3)</td><td>140 (19%)</td></tr> </table>	Alter		Mittelwert± SD [Min-Max], Jahre	59±11 [37-81]	Geschlecht, (%)		Männer	81%	Frauen	19%	Primärtumorlokalisierung, n (%)		Supraglottisch	287 (39%)	Glottisch	316 (43%)	Subglottisch	133 (18%)	Tumorstadium, n (%)		T1-T2	265 (36%)	T3-T4	471 (64%)	Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)		Gut differenziert (G1)	309 (42%)	mäßig differenziertes (G2)	287 (39%)	niedrig differenziertes (G3)	140 (19%)	<p>Lokale Chirurgie + ipsilaterale Neck Dissection</p> <p>Kontrolle: keine</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lokalisation / Grading</th> <th>T-Stadium</th> <th>G1</th> <th>G2</th> <th>G3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Supraglottisch</td><td>T1</td><td>15%</td><td>20%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>T1</td><td>2%</td><td>4%</td><td>10%</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>T1</td><td>0%</td><td>k.A.</td><td>k.A.</td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>T2</td><td>23%</td><td>32%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>T2</td><td>16%</td><td>20%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>T2</td><td>25%</td><td>0%</td><td>k.A.</td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>T3</td><td>54%</td><td>64%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>T3</td><td>26%</td><td>31%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>T3</td><td>33%</td><td>k.A.</td><td>k.A.</td></tr> <tr><td>Supraglottisch</td><td>T4</td><td>90%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>T4</td><td>67%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>T4</td><td>k.A.</td><td>k.A.</td><td>k.A.</td></tr> </tbody> </table>	Lokalisation / Grading	T-Stadium	G1	G2	G3	Supraglottisch	T1	15%	20%	100%	Glottisch	T1	2%	4%	10%	Subglottisch	T1	0%	k.A.	k.A.	Supraglottisch	T2	23%	32%	100%	Glottisch	T2	16%	20%	100%	Subglottisch	T2	25%	0%	k.A.	Supraglottisch	T3	54%	64%	100%	Glottisch	T3	26%	31%	100%	Subglottisch	T3	33%	k.A.	k.A.	Supraglottisch	T4	90%	100%	100%	Glottisch	T4	67%	100%	100%	Subglottisch	T4	k.A.	k.A.	k.A.	<p>–stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen, Tumorstadium und histopathologischem Grading –hohe Fallzahl</p> <p>Schwächen : –Retrospektives Datenerhebung – Vorgehen der histopathologische Aufarbeitung der Präparate unklar</p>	<p>Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence : 4</p>
Alter																																																																																																							
Mittelwert± SD [Min-Max], Jahre	59±11 [37-81]																																																																																																						
Geschlecht, (%)																																																																																																							
Männer	81%																																																																																																						
Frauen	19%																																																																																																						
Primärtumorlokalisierung, n (%)																																																																																																							
Supraglottisch	287 (39%)																																																																																																						
Glottisch	316 (43%)																																																																																																						
Subglottisch	133 (18%)																																																																																																						
Tumorstadium, n (%)																																																																																																							
T1-T2	265 (36%)																																																																																																						
T3-T4	471 (64%)																																																																																																						
Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)																																																																																																							
Gut differenziert (G1)	309 (42%)																																																																																																						
mäßig differenziertes (G2)	287 (39%)																																																																																																						
niedrig differenziertes (G3)	140 (19%)																																																																																																						
Lokalisation / Grading	T-Stadium	G1	G2	G3																																																																																																			
Supraglottisch	T1	15%	20%	100%																																																																																																			
Glottisch	T1	2%	4%	10%																																																																																																			
Subglottisch	T1	0%	k.A.	k.A.																																																																																																			
Supraglottisch	T2	23%	32%	100%																																																																																																			
Glottisch	T2	16%	20%	100%																																																																																																			
Subglottisch	T2	25%	0%	k.A.																																																																																																			
Supraglottisch	T3	54%	64%	100%																																																																																																			
Glottisch	T3	26%	31%	100%																																																																																																			
Subglottisch	T3	33%	k.A.	k.A.																																																																																																			
Supraglottisch	T4	90%	100%	100%																																																																																																			
Glottisch	T4	67%	100%	100%																																																																																																			
Subglottisch	T4	k.A.	k.A.	k.A.																																																																																																			
<p>Howell-Burke D, et al. (1990). T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. <u>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</u>: 116(7):830-5.</p> <p>(Howell-Burke et al., 1990)</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1970-1985 Einschlusskriterien : histologisch gesichertes Larynxkarzinom T2N0 –Diagnose: klinisch (Endoskopie, Biopsie) und radiologisch (CT ab 1982, Laryngographie) Follow-Up: 36-192 Monate Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=114</p> <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> </table>	Alter		<p>Intervention : Lokale Radiotherapie (65-78Gy) in 6-8 Wochen + evtl. Salvage-Therapie bei Rezidiven</p> <p>Kontrolle : keine</p>	<p>okkulte Lymphknotenmetastasen (LK)</p> <p>Therapieversagen: Lokale/loko-regionäre Rezidive :</p>	<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>Gesamt, % (Anzahl)</td><td>4,4% (n=5/114)</td></tr> <tr><td>– davon nur Hals</td><td>2,6% (n=3/114)</td></tr> <tr><td>– davon Larynx+Hals</td><td>1,8% (n=2/114)</td></tr> <tr><th colspan="2">Therapieversagen</th></tr> <tr><td>Lokoregionäre Rezidive</td><td>32,5% (n=37/114)</td></tr> <tr><td>– lokal: nur Larynx</td><td>28,1% (n=32/114)</td></tr> <tr><td>Fernmetastasen</td><td>6,1% (n=7/114)</td></tr> <tr><td>Überleben (OS)</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Okkulte Lymphknotenmetastasen		Gesamt, % (Anzahl)	4,4% (n=5/114)	– davon nur Hals	2,6% (n=3/114)	– davon Larynx+Hals	1,8% (n=2/114)	Therapieversagen		Lokoregionäre Rezidive	32,5% (n=37/114)	– lokal: nur Larynx	28,1% (n=32/114)	Fernmetastasen	6,1% (n=7/114)	Überleben (OS)		<p>Schwächen : –Retrospektives Datenerhebung – Selektion der eingeschlossenen Fälle – Veränderung der Diagnosestellung der Tumore</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence : 4</p>																																																																													
Alter																																																																																																							
Okkulte Lymphknotenmetastasen																																																																																																							
Gesamt, % (Anzahl)	4,4% (n=5/114)																																																																																																						
– davon nur Hals	2,6% (n=3/114)																																																																																																						
– davon Larynx+Hals	1,8% (n=2/114)																																																																																																						
Therapieversagen																																																																																																							
Lokoregionäre Rezidive	32,5% (n=37/114)																																																																																																						
– lokal: nur Larynx	28,1% (n=32/114)																																																																																																						
Fernmetastasen	6,1% (n=7/114)																																																																																																						
Überleben (OS)																																																																																																							

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																								
	<table border="1"> <tr> <td>Median [Min-Max], Jahre</td> <td>62 [38-76]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>101 (88,6%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>13 (11,4%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2 (N0)</td> <td>114(100,0%)</td> </tr> </table>	Median [Min-Max], Jahre	62 [38-76]	Geschlecht, (%)		Männer	101 (88,6%)	Frauen	13 (11,4%)	Tumorstadium (n)		T2 (N0)	114(100,0%)		Hals-Rezidive/Larynx+Hals/nur Larynx Überleben (OS, DSS)	<table border="1"> <tr> <td>Gesamtüberleben (5-Jahre)</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>krankheitsspezifisches Überleben</td> <td>92%</td> </tr> </table>	Gesamtüberleben (5-Jahre)	69%	krankheitsspezifisches Überleben	92%	- histopathologische Untersuchung der LK nicht genau beschrieben																																									
Median [Min-Max], Jahre	62 [38-76]																																																													
Geschlecht, (%)																																																														
Männer	101 (88,6%)																																																													
Frauen	13 (11,4%)																																																													
Tumorstadium (n)																																																														
T2 (N0)	114(100,0%)																																																													
Gesamtüberleben (5-Jahre)	69%																																																													
krankheitsspezifisches Überleben	92%																																																													
<p>Kligerman J et al. (1995). Elective neck dissection in the treatment of T3/T4 N0 squamous cell carcinoma of the larynx. <i>Am J Surg.</i> 170(5):436-9.</p> <p>(Kligerman et al., 1995)</p>	<p>Setting/ Region: Brasilien, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1981-1989 Einschlusskriterien : histologisch gesichertes Larynxkarzinom T3/T4 Teilnehmermerkmale (gesamt) : N=76</p> <table border="1"> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td> <td>59 [39-79]</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>68 (89,5%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>8 (10,5%)</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T3 (N0)</td> <td>56 (73,7%)</td> </tr> <tr> <td>T4 (N0)</td> <td>20 (26,3%)</td> </tr> <tr> <td>Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>gut differenziert (G1)</td> <td>15 (19,7%)</td> </tr> <tr> <td>mäßig differenziertes (G2)</td> <td>60 (78,9%)</td> </tr> <tr> <td>niedrig differenziertes (G3)</td> <td>1 (1,3%)</td> </tr> </table>	Alter		Mittelwert [Min-Max], Jahre	59 [39-79]	Geschlecht, (%)		Männer	68 (89,5%)	Frauen	8 (10,5%)	Tumorstadium (n)		T3 (N0)	56 (73,7%)	T4 (N0)	20 (26,3%)	Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)		gut differenziert (G1)	15 (19,7%)	mäßig differenziertes (G2)	60 (78,9%)	niedrig differenziertes (G3)	1 (1,3%)	<p>Intervention: Chirurgie (Laryngektomie) + elektive Neck Dissection (evtl. postoperative Bestrahlung)</p> <p>Kontrolle: keine</p>	<p>okkulte Lymphknoten (LK)</p> <p>5-Jahres Überlebensrate</p> <p>Art des Therapieversagens lokoregionäre Rezidive/Fernmetastasen</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (Anzahl)</td> <td>30% (n=23/76)</td> </tr> <tr> <td>Stadium T3</td> <td>29% (n=16/56)</td> </tr> <tr> <td>Stadium T4</td> <td>35% (n=7/20)</td> </tr> <tr> <td>Endolaryngeal</td> <td>22% (n=10/45)</td> </tr> <tr> <td>Exolaryngeal</td> <td>42% (n=13/31)</td> </tr> <tr> <td>Unilateral ND</td> <td>39% (n=17/44)</td> </tr> <tr> <td>Bilateral ND</td> <td>19% (n=6/32)</td> </tr> <tr> <td>Knorpel infiltriert</td> <td>35% (n=7/20)</td> </tr> <tr> <td>Knorpel nicht infiltriert</td> <td>29% (n=16/56)</td> </tr> <tr> <td>Überleben (OS)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Therapieversagen</td> </tr> <tr> <td>Lokoregionäre Rezidive</td> <td>28% (n=21/76)</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen</td> <td>8% (n=6/76)</td> </tr> <tr> <td>Zweitumore</td> <td>9% (n=7/76)</td> </tr> </table> <p>Fazit der Autoren : Bei T3/T4 N0 Patienten mit bilateraler elektiver ND zeigten sich bei 30% der Patienten okkulte Halslymphknotenmetastasen. Eine Unterteilung der transglottischen Karzinome in endo- und exolaryngeal ist ein besserer Prognoseparameter als das Tumorstadium.</p>	Okkulte Lymphknotenmetastasen		Gesamt, % (Anzahl)	30% (n=23/76)	Stadium T3	29% (n=16/56)	Stadium T4	35% (n=7/20)	Endolaryngeal	22% (n=10/45)	Exolaryngeal	42% (n=13/31)	Unilateral ND	39% (n=17/44)	Bilateral ND	19% (n=6/32)	Knorpel infiltriert	35% (n=7/20)	Knorpel nicht infiltriert	29% (n=16/56)	Überleben (OS)		5-Jahre	52%	Therapieversagen		Lokoregionäre Rezidive	28% (n=21/76)	Fernmetastasen	8% (n=6/76)	Zweitumore	9% (n=7/76)	<p>Stärken :</p> <ul style="list-style-type: none"> - stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen -> Lage d. Tumors wurde mittels indirekter Laryngoskopie ermittelt. <p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Retrospektives Datenerhebung - Selektion der eingeschlossenen Fälle unklar - evtl. Veränderung d. Therapie/Diagnose über die Zeit 	<p>Studientyp: retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence : 4</p>
Alter																																																														
Mittelwert [Min-Max], Jahre	59 [39-79]																																																													
Geschlecht, (%)																																																														
Männer	68 (89,5%)																																																													
Frauen	8 (10,5%)																																																													
Tumorstadium (n)																																																														
T3 (N0)	56 (73,7%)																																																													
T4 (N0)	20 (26,3%)																																																													
Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)																																																														
gut differenziert (G1)	15 (19,7%)																																																													
mäßig differenziertes (G2)	60 (78,9%)																																																													
niedrig differenziertes (G3)	1 (1,3%)																																																													
Okkulte Lymphknotenmetastasen																																																														
Gesamt, % (Anzahl)	30% (n=23/76)																																																													
Stadium T3	29% (n=16/56)																																																													
Stadium T4	35% (n=7/20)																																																													
Endolaryngeal	22% (n=10/45)																																																													
Exolaryngeal	42% (n=13/31)																																																													
Unilateral ND	39% (n=17/44)																																																													
Bilateral ND	19% (n=6/32)																																																													
Knorpel infiltriert	35% (n=7/20)																																																													
Knorpel nicht infiltriert	29% (n=16/56)																																																													
Überleben (OS)																																																														
5-Jahre	52%																																																													
Therapieversagen																																																														
Lokoregionäre Rezidive	28% (n=21/76)																																																													
Fernmetastasen	8% (n=6/76)																																																													
Zweitumore	9% (n=7/76)																																																													

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
					- keine Angabe zum mittleren Follow-Up	

Layland MK et al. (2005).
 The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: NO versus N+. Laryngoscope; 115(4):629-39.
 (Layland et al., 2005)

Setting/ Region: USA, monozentrisch
Rekrutierungszeitraum: 1957-1997
Einschlusskriterien :
 - Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome, bisher unbehandelt
Teilnehmercharakteristika (gesamt) :
 N=3887

Alter, %	
≤55	28,8%
56-65	36,1%
≥65	35,1%
Geschlecht	
Männer	78,1%
Frauen	21,9%
Primärtumorlokalisierung (n)	
Mundhöhle	891 (22,9%)
Oropharynx	649 (16,7%)
Larynx	1840 (47,3%)
Hypopharynx	507 (13,0)
Lymphknotenstatus	

Intervention :
 Kurative Behandlung :
 • nur lokale Resektion
 • lokale Resektion + Neck dissection (ND)
 • Radiotherapie allein
 • Radiotherapie + lokale Resektion
 • Radiotherapie + lokale Resektion + Neck dissection
 Einige N0 Patienten wurden entweder mit elektiver ND, elektiver Bestrahlung des Halses oder einer Kombination aus Chirurgie und Bestrahlung behandelt.
Kontrolle :
 Keine

Überleben (OS)
 Krankheitspezifisches Überleben (DSS)
 Kumulatives krankheitsfreies Überleben (CDSS)
 okkulte Lymphknotenmetastasen nach ND

	Nur Larynx (n=1840)
Überleben (OS)	
5-Jahre	61,3%
Krankheitsspezifisches Überleben (DSS)	
5-Jahre (n=1599)	70,5%
5-Jahre, N0 (n=1310)	- 75,4%
5-Jahre, N+ (n=289)	- 48,1%
Salvage Therapie (DSS)- Patienten nach Rezidiv	
5-Jahres Salvage-DSS	30,9% (N0) vs. 9,7% (N+)
Okkulte Lymphknotenmetastasen pN+ nach ND	
Nur Larynx (n=1236)	
pN0	91,6%
pN1	2,7%
pN2	0,1%
Kumulatives krankheitsfreies Überleben (CDSS)	
Median	22,1 Jahre
5-Jahresüberlebenschwäche, gesamt, %	72,4%
5-Jahresüberleben N0 vs. N+	77,2% (N0) vs. 50,2% (N+) (Wilcoxon-Test p=0,001)

Lymphknotenmetastasen beeinflussen das Überleben (DSS) negativ und signifikant.

Stärken :
 -stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen
 -hohe Fallzahl

Schwächen :
 -Retrospektives Datenerhebung
 -evtl. Veränderung der Therapie über die Zeit

Studientyp:
 Retrospektive Fallserie

Level of Evidence :
 4

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																
	<table border="1"> <tr> <td>N0</td> <td>2659 (68,4%)</td> </tr> <tr> <td>N+</td> <td>1228 (31,6%)</td> </tr> </table> <p>Teilnehmercharakteristika (nur Larynx) : N=1840</p> <table border="1"> <tr> <th>Lymphknotenstatus</th> <th></th> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>1516 (82,4%)</td> </tr> <tr> <td>N+</td> <td>324 (17,6%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>186 (57,4%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>98 (30,2%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>40 (12,3%)</td> </tr> </table>	N0	2659 (68,4%)	N+	1228 (31,6%)	Lymphknotenstatus		N0	1516 (82,4%)	N+	324 (17,6%)	N1	186 (57,4%)	N2	98 (30,2%)	N3	40 (12,3%)			<p>Der Anteil okkulten Lymphknotenmetastasen bei cN0 Patienten, die eine sorgfältige Abklärung erhalten, ist gering.</p> <p>T1N0 Patienten, die nur abwartend beobachtet und im Falle einer « Neck disease » behandelt wurden, hatten ein signifikant besseres krankheitsspezifisches Überleben als jene Patienten, deren N0 Erkrankung elektiv behandelt wurde.</p> <p>Bei Patienten mit den Stadien T2N0, T3N0, T4N0 gibt es keinen Unterschied</p>		
N0	2659 (68,4%)																					
N+	1228 (31,6%)																					
Lymphknotenstatus																						
N0	1516 (82,4%)																					
N+	324 (17,6%)																					
N1	186 (57,4%)																					
N2	98 (30,2%)																					
N3	40 (12,3%)																					
<p>Mendenhall WM et al. (1989).</p> <p>Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx? <u>Radi- other Oncol</u>; 14(3):199-202.</p> <p>(Mendenhall et al., 1989)</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 1964-1984</p> <p>Einschlusskriterien :</p> <p>- Histologisch gesicherte unbehandelte Plattenepithelkarzinome des Larynx: Nur glottisch , T2 (N0)</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten, die innerhalb von 2 Jahren Behandlung versterben, deren Hals kontinuierlich krankheitsfrei geblieben ist</p>	<p>Intervention :</p> <p>Bestrahlung des Primärtumors</p> <p>Kontrolle :</p> <p>Keine</p>	<p>okkulte Lymphknotenmetastasen</p>	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen (n=7/98)</th> </tr> <tr> <td>T2 - mit lokaler Kontrolle</td> <td>2,6% (n=2/75)</td> </tr> <tr> <td>T2 mit lokalem Rezidiv</td> <td>21,7% (n=5/23)</td> </tr> </table>	Okkulte Lymphknotenmetastasen (n=7/98)		T2 - mit lokaler Kontrolle	2,6% (n=2/75)	T2 mit lokalem Rezidiv	21,7% (n=5/23)	<p>Schwächen :</p> <p>-Retrospektives Datenerhebung</p> <p>- geringe Fallzahl</p> <p>- Selektion der eingeschlossenen Fälle</p>	<p>Studientyp:</p> <p>Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence :</p> <p>4</p>										
Okkulte Lymphknotenmetastasen (n=7/98)																						
T2 - mit lokaler Kontrolle	2,6% (n=2/75)																					
T2 mit lokalem Rezidiv	21,7% (n=5/23)																					

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultes LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																					
<p>Ramadan HH, et al. (1993). The influence of elective neck dissection on neck relapse in N0 supraglottic carcinoma. <i>American journal of otolaryngology</i>; 14(4):278-81.</p> <p>(Ramadan und Allen, 1993)</p>	<p>Follow-up: mindestens 2 Jahre Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=98</p> <table border="1"> <tr> <th>Tumor-/Lymphknotenstadium</th> <th></th> </tr> <tr> <td>T2, % (n)</td> <td>100%, (n=98)</td> </tr> </table> <p>Setting/ Region: USA, monozentrisch Rekrutierungszeitraum:1975-1986 Einschlusskriterien: -supraglottischen Larynxkarzinom Ausschlusskriterien: keine Follow-Up: Range: 5-10 Jahren (Ausnahme 1 Pat., der nach 9 Monaten mit Lungenmetastasen verstorben ist)</p> <p>Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=63</p> <table border="1"> <tr> <th>Alter bei Diagnose</th> <th></th> </tr> <tr> <td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td> <td>54,6 [42-72]</td> </tr> <tr> <th>Geschlecht, (%)</th> <th></th> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>44 (69,8%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>19 (30,2%)</td> </tr> <tr> <th>Tumorstadium (n)</th> <th></th> </tr> <tr> <td>T2 (N0)</td> <td>16 (25,4%)</td> </tr> <tr> <td>T3 (N0)</td> <td>32 (50,8%)</td> </tr> </table>	Tumor-/Lymphknotenstadium		T2, % (n)	100%, (n=98)	Alter bei Diagnose		Mittelwert [Min-Max], Jahre	54,6 [42-72]	Geschlecht, (%)		Männer	44 (69,8%)	Frauen	19 (30,2%)	Tumorstadium (n)		T2 (N0)	16 (25,4%)	T3 (N0)	32 (50,8%)	<p>Intervention: chirurgische Resektion +/- Bestrahlung <u>mit</u> Neck Dissection</p> <p>Kontrolle: chirurgische Resektion +/- Bestrahlung ohne Neck Dissection</p>	<p>LK-Metastasen</p> <p>Therapieversagen : Rezidivraten</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mit Neck Dissection</th> <th>Ohne Neck dissection</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenmetastasen, klinisch</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, % (Anzahl) (n=7/21)</td> <td>33,3%</td> <td>-/-</td> </tr> <tr> <td>T2cN0</td> <td>25,0% (n=1/4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T3cN0</td> <td>37,5% (n=3/8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>T4cN0</td> <td>33,0% (n=3/9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen: Hals-Rezidive</td> </tr> <tr> <td>Regional, gesamt</td> <td>14,3%</td> <td>40,5% (p=0,035)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>0% (n=0/4)</td> <td>25,0% (n=3/12)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>0% (n=0/8)</td> <td>45,8% (n=11/24)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>33% (n=3/9)</td> <td>50,0% (n=3/6)</td> </tr> </tbody> </table>		Mit Neck Dissection	Ohne Neck dissection	Lymphknotenmetastasen, klinisch			Gesamt, % (Anzahl) (n=7/21)	33,3%	-/-	T2cN0	25,0% (n=1/4)		T3cN0	37,5% (n=3/8)		T4cN0	33,0% (n=3/9)		Therapieversagen: Hals-Rezidive			Regional, gesamt	14,3%	40,5% (p=0,035)	T2	0% (n=0/4)	25,0% (n=3/12)	T3	0% (n=0/8)	45,8% (n=11/24)	T4	33% (n=3/9)	50,0% (n=3/6)	<p>Stärken: - Nutzung von Krebsregisterdaten und Patientenakten</p> <p>Schwächen: - kleine Fallzahl - retrospektive Datenerhebung - Interventions- und Kontrollgruppe unterscheiden sich bzgl. Bestrahlung und Neck dissection. Behandlungseffekte sind vermischt. - vage Beschreibung von</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence : 4</p>
Tumor-/Lymphknotenstadium																																																											
T2, % (n)	100%, (n=98)																																																										
Alter bei Diagnose																																																											
Mittelwert [Min-Max], Jahre	54,6 [42-72]																																																										
Geschlecht, (%)																																																											
Männer	44 (69,8%)																																																										
Frauen	19 (30,2%)																																																										
Tumorstadium (n)																																																											
T2 (N0)	16 (25,4%)																																																										
T3 (N0)	32 (50,8%)																																																										
	Mit Neck Dissection	Ohne Neck dissection																																																									
Lymphknotenmetastasen, klinisch																																																											
Gesamt, % (Anzahl) (n=7/21)	33,3%	-/-																																																									
T2cN0	25,0% (n=1/4)																																																										
T3cN0	37,5% (n=3/8)																																																										
T4cN0	33,0% (n=3/9)																																																										
Therapieversagen: Hals-Rezidive																																																											
Regional, gesamt	14,3%	40,5% (p=0,035)																																																									
T2	0% (n=0/4)	25,0% (n=3/12)																																																									
T3	0% (n=0/8)	45,8% (n=11/24)																																																									
T4	33% (n=3/9)	50,0% (n=3/6)																																																									

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																														
	<table border="1"> <tr> <td>T4 (N0)</td> <td>15 (23,8%)</td> </tr> </table>	T4 (N0)	15 (23,8%)																																																	
T4 (N0)	15 (23,8%)																																																			
<p>Remmert S, et al. (2001). [Lymph node metastasis in head-neck tumors]. Laryngorhinootologie; 80(1):27-35. (Remmert et al., 2001)</p>	<p>Setting/ Region: Deutschland, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1991-1995 Einschlusskriterien : -postoperativ histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder des Larynx Ausschlusskriterien : Keine Angabe Follow-Up : Mittelwert : 33 Monate [1-180 Monate] Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=405</p> <table border="1"> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert [Min-Max]</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>335 (82,7%)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>70 (17,3%)</td> </tr> </table>	Alter, Jahre		Mittelwert [Min-Max]	57	Geschlecht, n (%)		Männer	335 (82,7%)	Frauen	70 (17,3%)	<p>Intervention: chirurgische Resektion +/- Bestrahlung <u>mit/ohne</u> Neck Dissektion Kontrolle: keine</p>	<p>LK-Metastasierungsung nach histopathologische Beurteilung d. Gewebeproben Therapieversagen Überleben</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">LK-Metastasen, nur Larynx</td> </tr> <tr> <td>pN0</td> <td>73,6%</td> </tr> <tr> <td>pN+, gesamt (%)</td> <td>26,4%</td> </tr> <tr> <td>- pN1 -N2b</td> <td>- 16,1%</td> </tr> <tr> <td>- pN2c-pN3</td> <td>- 10,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Lokalisation der positiven LK- nur Larynx (Patienten n=193)</td> </tr> <tr> <td>Level I</td> <td>7,7%</td> </tr> <tr> <td>Level II</td> <td>42,9%</td> </tr> <tr> <td>Level III</td> <td>23,5%</td> </tr> <tr> <td>Level IV</td> <td>13,6%</td> </tr> <tr> <td>Level V</td> <td>16,7%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rezidive- alle Tumorentitäten</td> </tr> <tr> <td>Lokale Rezidive</td> <td>Bei pN0: n=38/209 (18,2%) Bei pN+: n=35/196 (17,9%)</td> </tr> <tr> <td>Regionale LK-Rezidive</td> <td>Bei pN0: n=0/209 Bei pN+: n=9/196 (4,6%)</td> </tr> <tr> <td>Lokale & regionale Rezidive</td> <td>Bei pN0: n=0/209 (0%) Bei pN+: n=12/196 (6,1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Überleben</td> </tr> <tr> <td>3-Jahre</td> <td>pN0: 86% pN+: 47%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>pN0: 78% pN+: 43%</td> </tr> </table>	LK-Metastasen, nur Larynx		pN0	73,6%	pN+, gesamt (%)	26,4%	- pN1 -N2b	- 16,1%	- pN2c-pN3	- 10,3%	Lokalisation der positiven LK- nur Larynx (Patienten n=193)		Level I	7,7%	Level II	42,9%	Level III	23,5%	Level IV	13,6%	Level V	16,7%	Rezidive- alle Tumorentitäten		Lokale Rezidive	Bei pN0: n=38/209 (18,2%) Bei pN+: n=35/196 (17,9%)	Regionale LK-Rezidive	Bei pN0: n=0/209 Bei pN+: n=9/196 (4,6%)	Lokale & regionale Rezidive	Bei pN0: n=0/209 (0%) Bei pN+: n=12/196 (6,1%)	Überleben		3-Jahre	pN0: 86% pN+: 47%	5-Jahre	pN0: 78% pN+: 43%	<p>Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>Stärken : - hohe Fallzahl - detaillierte Beschreibung der Neck dissection, Level</p> <p>Schwächen : - Retrospektives Datenerhebung - keine stratifizierte Auswertung der Rezidive/ Überlebensraten nach Lokalisationen/ Behandlungsmodalität - Selektion der Studienteilnehmer</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence : 4</p>
Alter, Jahre																																																				
Mittelwert [Min-Max]	57																																																			
Geschlecht, n (%)																																																				
Männer	335 (82,7%)																																																			
Frauen	70 (17,3%)																																																			
LK-Metastasen, nur Larynx																																																				
pN0	73,6%																																																			
pN+, gesamt (%)	26,4%																																																			
- pN1 -N2b	- 16,1%																																																			
- pN2c-pN3	- 10,3%																																																			
Lokalisation der positiven LK- nur Larynx (Patienten n=193)																																																				
Level I	7,7%																																																			
Level II	42,9%																																																			
Level III	23,5%																																																			
Level IV	13,6%																																																			
Level V	16,7%																																																			
Rezidive- alle Tumorentitäten																																																				
Lokale Rezidive	Bei pN0: n=38/209 (18,2%) Bei pN+: n=35/196 (17,9%)																																																			
Regionale LK-Rezidive	Bei pN0: n=0/209 Bei pN+: n=9/196 (4,6%)																																																			
Lokale & regionale Rezidive	Bei pN0: n=0/209 (0%) Bei pN+: n=12/196 (6,1%)																																																			
Überleben																																																				
3-Jahre	pN0: 86% pN+: 47%																																																			
5-Jahre	pN0: 78% pN+: 43%																																																			

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultes LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																				
	<table border="1"> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>117</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>193</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium, nur Larynx</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pT1</td> <td>35,8%</td> </tr> <tr> <td>pT2</td> <td>21,8%</td> </tr> <tr> <td>PT3</td> <td>20,2%</td> </tr> <tr> <td>pT4</td> <td>20,2%</td> </tr> <tr> <td>Neck dissection</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten mit ND, n</td> <td>268</td> </tr> <tr> <td>Davon ipsilaterale ND</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>Davon bilaterale ND</td> <td>148</td> </tr> <tr> <td>Anzahl ND, gesamt</td> <td>416</td> </tr> <tr> <td>Radikale Neck dissection (RND)</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Modifiziert radikale ND</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Selektive ND</td> <td>86</td> </tr> </table>	Primärtumorlokalisation (n)		Mundhöhle	48	Oropharynx	117	Larynx	193	Hypopharynx	47	Tumorstadium, nur Larynx		pT1	35,8%	pT2	21,8%	PT3	20,2%	pT4	20,2%	Neck dissection		Patienten mit ND, n	268	Davon ipsilaterale ND	120	Davon bilaterale ND	148	Anzahl ND, gesamt	416	Radikale Neck dissection (RND)	78	Modifiziert radikale ND	250	Selektive ND	86					
Primärtumorlokalisation (n)																																										
Mundhöhle	48																																									
Oropharynx	117																																									
Larynx	193																																									
Hypopharynx	47																																									
Tumorstadium, nur Larynx																																										
pT1	35,8%																																									
pT2	21,8%																																									
PT3	20,2%																																									
pT4	20,2%																																									
Neck dissection																																										
Patienten mit ND, n	268																																									
Davon ipsilaterale ND	120																																									
Davon bilaterale ND	148																																									
Anzahl ND, gesamt	416																																									
Radikale Neck dissection (RND)	78																																									
Modifiziert radikale ND	250																																									
Selektive ND	86																																									

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultes LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																
	Erweiterte radikale ND	2																																																																				
<p>Shah JP. (1990). Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg; 160(4):405-9.</p> <p>(Shah, 1990)</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1965-1986 Einschlusskriterien : -Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes mit Radikaler Neck Dissection (RND) Ausschlusskriterien : -modifizierte Neck Dissection -multiple Primärtumore -vorherige Behandlungen (z.B. präoperative Bestrahlung, Chemotherapie, Chirurgie, die einen Einfluss auf die lymphatischen Verbreitungswege haben)</p> <p>Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=1081</p> <table border="1"> <tr><td>Alter, %</td><td></td></tr> <tr><td>Median[Min-Max]</td><td>59[12-95]</td></tr> <tr><td>Geschlecht</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>71%</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>29%</td></tr> <tr><td>Primärtumorlokalisation (n)</td><td></td></tr> <tr><td>Mundhöhle</td><td>501 (46,3%)</td></tr> <tr><td>Oropharynx</td><td>207 (19,1%)</td></tr> </table>	Alter, %		Median[Min-Max]	59[12-95]	Geschlecht		Männer	71%	Frauen	29%	Primärtumorlokalisation (n)		Mundhöhle	501 (46,3%)	Oropharynx	207 (19,1%)	<p>Intervention: Radikale Neck Dissection (RND) -elektive RND -therapeutische RND bei cN+ -therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen</p> <p>Kontrolle : Keine</p>	<p>Lymphknotenmetastasen nach RND (% pN+)</p> <p>Sensitivität, Spezifität der klinischen Untersuchung</p> <p>-pN+ stratifiziert für Level</p>	<table border="1"> <tr><th colspan="2">Neck Dissections – alle Lokalisationen</th></tr> <tr><td>Gesamt ND alle Lokalisationen, Anzahl</td><td>1119</td></tr> <tr><td>nach Art der ND, % (Anzahl)</td><td></td></tr> <tr><td>-elektive RND</td><td>-30,7% (343)</td></tr> <tr><td>-therapeutische RND bei cN+</td><td>-55,4% (620)</td></tr> <tr><td>-therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen</td><td>-13,9% (156)</td></tr> <tr><th colspan="2">Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND – alle Lokalisationen</th></tr> <tr><td>pN+ nach therapeutischer ND</td><td>82% (n=640/776)</td></tr> <tr><td>pN+ nach elektiver ND</td><td>33% (n=113/343)</td></tr> <tr><th colspan="2">Neck Dissections – nur Larynx</th></tr> <tr><td>Gesamt, Anzahl</td><td>100% (n=262)</td></tr> <tr><td>-therapeutische ND, % (n)</td><td>69,8% (n=183)</td></tr> <tr><td>-elektive ND, % (n)</td><td>30,2% (n=79)</td></tr> <tr><th colspan="2">Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND – Nur Larynx</th></tr> <tr><td>pN+ nach therapeutischer ND</td><td>84% (n=155/183)</td></tr> <tr><td>pN+ nach elektiver ND</td><td>31% (n= 29/79)</td></tr> <tr><th colspan="2">Gütekriterien der klinischen Untersuchung für Halsmetastasen nur Larynx</th></tr> <tr><td>Sensitivität</td><td>79%</td></tr> <tr><td>Spezifität</td><td>70%</td></tr> <tr><th colspan="2">Lokalisation der positiven LK, % (nach Art der ND) – nur Larynx</th></tr> <tr><td>Level I (elektiv vs. therapeutisch)</td><td>14% vs. 8%</td></tr> <tr><td>Level II</td><td>52% vs. 68%</td></tr> <tr><td>Level III</td><td>55% vs. 70%</td></tr> <tr><td>Level IV</td><td>24% vs. 35%</td></tr> </table>	Neck Dissections – alle Lokalisationen		Gesamt ND alle Lokalisationen, Anzahl	1119	nach Art der ND, % (Anzahl)		-elektive RND	-30,7% (343)	-therapeutische RND bei cN+	-55,4% (620)	-therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen	-13,9% (156)	Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND – alle Lokalisationen		pN+ nach therapeutischer ND	82% (n=640/776)	pN+ nach elektiver ND	33% (n=113/343)	Neck Dissections – nur Larynx		Gesamt, Anzahl	100% (n=262)	-therapeutische ND, % (n)	69,8% (n=183)	-elektive ND, % (n)	30,2% (n=79)	Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND – Nur Larynx		pN+ nach therapeutischer ND	84% (n=155/183)	pN+ nach elektiver ND	31% (n= 29/79)	Gütekriterien der klinischen Untersuchung für Halsmetastasen nur Larynx		Sensitivität	79%	Spezifität	70%	Lokalisation der positiven LK, % (nach Art der ND) – nur Larynx		Level I (elektiv vs. therapeutisch)	14% vs. 8%	Level II	52% vs. 68%	Level III	55% vs. 70%	Level IV	24% vs. 35%	<p>Stärken : -stratifizierte Auswertung nach Lokalisationen -hohe Fallzahl -Auswertung aus nach Level der LK-Ausräumung</p> <p>Schwächen : -Retrospektives Datenerhebung -Selektion der eingeschlossenen Fälle (vage Ausschlusskriterien) -Intervention: exklusiv nur radikale ND (RND)</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence : 4</p>
Alter, %																																																																						
Median[Min-Max]	59[12-95]																																																																					
Geschlecht																																																																						
Männer	71%																																																																					
Frauen	29%																																																																					
Primärtumorlokalisation (n)																																																																						
Mundhöhle	501 (46,3%)																																																																					
Oropharynx	207 (19,1%)																																																																					
Neck Dissections – alle Lokalisationen																																																																						
Gesamt ND alle Lokalisationen, Anzahl	1119																																																																					
nach Art der ND, % (Anzahl)																																																																						
-elektive RND	-30,7% (343)																																																																					
-therapeutische RND bei cN+	-55,4% (620)																																																																					
-therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen	-13,9% (156)																																																																					
Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND – alle Lokalisationen																																																																						
pN+ nach therapeutischer ND	82% (n=640/776)																																																																					
pN+ nach elektiver ND	33% (n=113/343)																																																																					
Neck Dissections – nur Larynx																																																																						
Gesamt, Anzahl	100% (n=262)																																																																					
-therapeutische ND, % (n)	69,8% (n=183)																																																																					
-elektive ND, % (n)	30,2% (n=79)																																																																					
Histopathologisches Staging d. LK: pN+ nach ND – Nur Larynx																																																																						
pN+ nach therapeutischer ND	84% (n=155/183)																																																																					
pN+ nach elektiver ND	31% (n= 29/79)																																																																					
Gütekriterien der klinischen Untersuchung für Halsmetastasen nur Larynx																																																																						
Sensitivität	79%																																																																					
Spezifität	70%																																																																					
Lokalisation der positiven LK, % (nach Art der ND) – nur Larynx																																																																						
Level I (elektiv vs. therapeutisch)	14% vs. 8%																																																																					
Level II	52% vs. 68%																																																																					
Level III	55% vs. 70%																																																																					
Level IV	24% vs. 35%																																																																					

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																				
	<table border="1"> <tr> <td>Larynx</td> <td>247 (22,8%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>126 (11,6%)</td> </tr> <tr> <td>Neck dissection</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n</td> <td>1119</td> </tr> <tr> <td>Elektive RND</td> <td>343 (30,7%)</td> </tr> <tr> <td>therapeutische RND bei cN+</td> <td>620 (55,4%)</td> </tr> <tr> <td>therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen</td> <td>156 (13,9%)</td> </tr> </table>	Larynx	247 (22,8%)	Hypopharynx	126 (11,6%)	Neck dissection		Gesamt, n	1119	Elektive RND	343 (30,7%)	therapeutische RND bei cN+	620 (55,4%)	therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen	156 (13,9%)			<table border="1"> <tr> <td>Level V</td> <td>7% vs. 5%</td> </tr> </table>	Level V	7% vs. 5%						
Larynx	247 (22,8%)																									
Hypopharynx	126 (11,6%)																									
Neck dissection																										
Gesamt, n	1119																									
Elektive RND	343 (30,7%)																									
therapeutische RND bei cN+	620 (55,4%)																									
therapeutische RND bei Pat , die während der Beobachtung von NO zu N+ übergehen	156 (13,9%)																									
Level V	7% vs. 5%																									
<p>Spector JG et al. (1999). Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. Head & neck; 21(2):116–23.</p> <p>(J. G. Spector et al., 1999)</p>	<p>Setting/ Region: USA, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 01/1971–12/1989 (Chirurgie, larynxerhaltend) 01/1971–12/1995 (Bestrahlung)</p> <p>Einschlusskriterien :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Histologisch gesicherte unbehandelte Plattenepithelkarzinome des Larynx: nur glottisch , T2N0 M0 – Pat, die mit kurativer Absicht behandelt wurden – Pat, die in Krebsregister des Studienzentrum erfasst wurden 	<p>Intervention:</p> <p>Bestrahlung:</p> <p>Protokoll 1971–1985: mittlere Dosis 58,5Gy [Min 55–65Gy] in 1,5–1,8Gy/Tag, 6–7 Wochen</p> <p>Protokoll 1986–1995: mittlere Dosis zwischen 67,5–70Gy in 2,25Gy/Tag, 6–7 Wochen (größerer Felder)</p> <p>Oder</p>	<p>Überleben (OS)</p> <p>Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)</p> <p>Lokale Kontrolle</p>	<table border="1"> <tr> <td>Überleben (OS)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>81,5%</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td>Lokale Kontrolle</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>84,5% (n=21 lokale Rezidive/134)</td> </tr> <tr> <td>Larynxfunktionserhalt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>84,4% (n=21 Salvage Therapien)</td> </tr> <tr> <td>Therapieversagen (n=38)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lokale Rezidive (Second primary)</td> <td>15,7% (n=21/134)</td> </tr> </table>	Überleben (OS)		5-Jahre	81,5%	Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)		5-Jahre	92%	Lokale Kontrolle		Gesamt	84,5% (n=21 lokale Rezidive/134)	Larynxfunktionserhalt		Gesamt	84,4% (n=21 Salvage Therapien)	Therapieversagen (n=38)		Lokale Rezidive (Second primary)	15,7% (n=21/134)	<p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Retrospektives Datenerhebung – geringe Fallzahl – Vollständigkeit des Krebsregisters nicht angegeben – Änderung der Therapiekolle 	<p>Studientyp: Krebsregisterstudie, retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p>
Überleben (OS)																										
5-Jahre	81,5%																									
Krankheitsspezifische Überlebensrate (DSS)																										
5-Jahre	92%																									
Lokale Kontrolle																										
Gesamt	84,5% (n=21 lokale Rezidive/134)																									
Larynxfunktionserhalt																										
Gesamt	84,4% (n=21 Salvage Therapien)																									
Therapieversagen (n=38)																										
Lokale Rezidive (Second primary)	15,7% (n=21/134)																									

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																						
	<p>Ausschlusskriterien: –Pat mit Laryngektomie –Pat mit kombinierter Therapie (Bestrahlung und Chirurgie)</p> <p>Follow-up: mindestens 5 Jahre</p> <p>Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=134</p> <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td>60,7 [41-89]</td></tr> <tr><td>Geschlecht, (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>92%</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>8%</td></tr> <tr><td>Tumor-/ Lymphknotenstadium (n)</td><td></td></tr> <tr><td>T2N0 (M0)</td><td>134 (100%)</td></tr> <tr><td>Nur T2B</td><td>56 (42%)</td></tr> </table>	Alter		Mittelwert [Min-Max], Jahre	60,7 [41-89]	Geschlecht, (%)		Männer	92%	Frauen	8%	Tumor-/ Lymphknotenstadium (n)		T2N0 (M0)	134 (100%)	Nur T2B	56 (42%)	<p>Chirurgie, larynxerhaltend –vertikale Hemilaryngektomie, –erweiterte vertikale frontolaterale Hemilaryngektomie, –Resektion der vorderen Kommissur</p>	<p>Larynxfunktionserhalt</p> <p>Therapieversagen</p>	<table border="1"> <tr><td>Regionale Rezidive (gesamt)</td><td>10,4% (n=14/134) –alle Rezidive auf der nicht-behandelten ipsilateralen Seite</td></tr> <tr><td>(nur T2B)</td><td>17,8% (n=10/56)</td></tr> <tr><td>Fernmetastasen</td><td>2,2% (n=3/134)</td></tr> </table> <p>Fazit der Autoren: Hochdosierte, täglich fraktionierte Bestrahlung erzielten gleichwertige Ergebnisse zur larynxerhaltenden Chirurgie bezogen auf die Endpunkte: 5-Jahre lokale Kontrolle, 5-Jahresüberleben</p> <p>Bei fortgeschrittenen T2B Tumoren, führte die Behandlung der ipsilateralen Hals-LK durch Bestrahlung oder funktionaler ND zu einer Reduzierung der regionalen Metastasen.</p>	Regionale Rezidive (gesamt)	10,4% (n=14/134) –alle Rezidive auf der nicht-behandelten ipsilateralen Seite	(nur T2B)	17,8% (n=10/56)	Fernmetastasen	2,2% (n=3/134)	<p>– LK wurden nicht routinemäßig reseziert – keine Angabe zu okkul-ten LK-Metastasen</p>	
Alter																												
Mittelwert [Min-Max], Jahre	60,7 [41-89]																											
Geschlecht, (%)																												
Männer	92%																											
Frauen	8%																											
Tumor-/ Lymphknotenstadium (n)																												
T2N0 (M0)	134 (100%)																											
Nur T2B	56 (42%)																											
Regionale Rezidive (gesamt)	10,4% (n=14/134) –alle Rezidive auf der nicht-behandelten ipsilateralen Seite																											
(nur T2B)	17,8% (n=10/56)																											
Fernmetastasen	2,2% (n=3/134)																											
<p>Terhaard CH <i>et al.</i> (1992). T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Co-operative Group:</p>	<p>Setting/ Region: Niederlande, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 1975-1984 Einschlusskriterien :</p>	<p>Intervention: –primäre Chirurgie (n=137) –primäre Bestrahlung (n=113) –geplante Kombination aus Chirurgie und Bestrahlung (n=113)</p>	<p>Okkulte Lymphknoten</p> <p>Therapieversagen :</p>	<table border="1"> <tr><td colspan="2">Lymphknotenstatus</td></tr> <tr><td>cN+</td><td>22%</td></tr> <tr><td colspan="2">Lokalisation der betroffenen LK (n. Abbildung)</td></tr> <tr><td>Level I</td><td>0%</td></tr> <tr><td>Level II</td><td>47%</td></tr> <tr><td>Level III</td><td>53%</td></tr> </table>	Lymphknotenstatus		cN+	22%	Lokalisation der betroffenen LK (n. Abbildung)		Level I	0%	Level II	47%	Level III	53%	<p>Stärken: - große Fallzahl - Auswertung nach Leveln</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence : 4</p>										
Lymphknotenstatus																												
cN+	22%																											
Lokalisation der betroffenen LK (n. Abbildung)																												
Level I	0%																											
Level II	47%																											
Level III	53%																											

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																										
<p>study design and general results. Clin Otolaryngol Allied Sci; 17(5):393-402.</p> <p>(Terhaard et al., 1992)</p>	<p>Histologisch gesicherte unbehandelte Plattenepithelkarzinome des Larynx: nur glottisch , T3N0-3 M0 (laryngoskopisch diagnostiziert)</p> <p>Ausschlusskriterien : -Follow-Up Zeitraum <36 Monate -Fernmetastasen</p> <p>Follow-Up : Mittelwert 75 Monate</p> <p>Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=511</p> <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td>63,9[29-91]</td></tr> <tr><td>Geschlecht, (%)</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>470 (92%)</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>41 (8%)</td></tr> <tr><td>Tumor-/ Lymphknotenstadium (n)</td><td></td></tr> <tr><td>T3N0-3 (M0)</td><td>511 (100%)</td></tr> <tr><td>Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)</td><td></td></tr> <tr><td>gut differenziert (G1)</td><td>32%</td></tr> <tr><td>mäßig differenziertes (G2)</td><td>46%</td></tr> <tr><td>niedrig differenziertes (G3)</td><td>14%</td></tr> <tr><td>Unbekannt</td><td>8%</td></tr> </table>	Alter		Mittelwert [Min-Max], Jahre	63,9[29-91]	Geschlecht, (%)		Männer	470 (92%)	Frauen	41 (8%)	Tumor-/ Lymphknotenstadium (n)		T3N0-3 (M0)	511 (100%)	Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)		gut differenziert (G1)	32%	mäßig differenziertes (G2)	46%	niedrig differenziertes (G3)	14%	Unbekannt	8%	<p>-selektive Bestrahlung (n=146)</p> <p>Kontrolle: Keine</p>	<p>regionale Rezidive</p>	<table border="1"> <tr><td>Level IV</td><td>9% (3%?)</td></tr> <tr><td>Level V</td><td>2%</td></tr> <tr><td>Okkulte Lymphknoten</td><td></td></tr> <tr><td>Wenn nur Stimmbänder betroffen sind</td><td>4%</td></tr> <tr><td>Gesamt</td><td>23%</td></tr> <tr><td>Lokale Kontrolle</td><td></td></tr> <tr><td>5-Jahre</td><td>72%</td></tr> <tr><td>Therapieversagen</td><td></td></tr> <tr><td>Regionale Rezidive bei cN+</td><td>22% (n=25/114)</td></tr> <tr><td>Regionale Rezidive bei cN0</td><td>10%</td></tr> </table> <table border="1"> <tr><th colspan="5">Lokoregionale Rezidive</th></tr> <tr><th>LK-Status</th><th>Primäre Chirurgie (N=137)</th><th>Primäre Bestrahlung</th><th>Kombinationstherapie</th><th>Selektive Bestrahlung</th></tr> <tr><td>N0</td><td>24% (n=26/108)</td><td>5% (n=4/88)</td><td>2% (n=2/82)</td><td>6% (n=7/118)</td></tr> <tr><td>N1</td><td>12% (n=3/12)</td><td>25% (n=1/6)</td><td>7% (n=2/28)</td><td>38% (n=8/21)</td></tr> <tr><td>N2</td><td>(n=0/3)</td><td>(n=1/6)</td><td>(n=0/3)</td><td>(n=1/3)</td></tr> <tr><td>N3</td><td>-/-</td><td>(n=1/3)</td><td></td><td>(n=2/4)</td></tr> </table>	Level IV	9% (3%?)	Level V	2%	Okkulte Lymphknoten		Wenn nur Stimmbänder betroffen sind	4%	Gesamt	23%	Lokale Kontrolle		5-Jahre	72%	Therapieversagen		Regionale Rezidive bei cN+	22% (n=25/114)	Regionale Rezidive bei cN0	10%	Lokoregionale Rezidive					LK-Status	Primäre Chirurgie (N=137)	Primäre Bestrahlung	Kombinationstherapie	Selektive Bestrahlung	N0	24% (n=26/108)	5% (n=4/88)	2% (n=2/82)	6% (n=7/118)	N1	12% (n=3/12)	25% (n=1/6)	7% (n=2/28)	38% (n=8/21)	N2	(n=0/3)	(n=1/6)	(n=0/3)	(n=1/3)	N3	-/-	(n=1/3)		(n=2/4)	<p>Schwächen :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Retrospektives Datenerhebung - Vergleich multipler Therapiearme - keine Angabe zur Art Neck dissection - - fehlende numerische Angaben für Überlebensraten 	
Alter																																																																																
Mittelwert [Min-Max], Jahre	63,9[29-91]																																																																															
Geschlecht, (%)																																																																																
Männer	470 (92%)																																																																															
Frauen	41 (8%)																																																																															
Tumor-/ Lymphknotenstadium (n)																																																																																
T3N0-3 (M0)	511 (100%)																																																																															
Differenzierungsgrad d. bösartigen Gewebes (Grading)																																																																																
gut differenziert (G1)	32%																																																																															
mäßig differenziertes (G2)	46%																																																																															
niedrig differenziertes (G3)	14%																																																																															
Unbekannt	8%																																																																															
Level IV	9% (3%?)																																																																															
Level V	2%																																																																															
Okkulte Lymphknoten																																																																																
Wenn nur Stimmbänder betroffen sind	4%																																																																															
Gesamt	23%																																																																															
Lokale Kontrolle																																																																																
5-Jahre	72%																																																																															
Therapieversagen																																																																																
Regionale Rezidive bei cN+	22% (n=25/114)																																																																															
Regionale Rezidive bei cN0	10%																																																																															
Lokoregionale Rezidive																																																																																
LK-Status	Primäre Chirurgie (N=137)	Primäre Bestrahlung	Kombinationstherapie	Selektive Bestrahlung																																																																												
N0	24% (n=26/108)	5% (n=4/88)	2% (n=2/82)	6% (n=7/118)																																																																												
N1	12% (n=3/12)	25% (n=1/6)	7% (n=2/28)	38% (n=8/21)																																																																												
N2	(n=0/3)	(n=1/6)	(n=0/3)	(n=1/3)																																																																												
N3	-/-	(n=1/3)		(n=2/4)																																																																												

2.12. Evidenztabelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkulten LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																				
<p>Yang CY et al. (1998). Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? <i>Laryngoscope</i>; 108(7):1006-8.</p> <p>(Yang et al., 1998)</p>	<p>Setting/ Region: USA, bizenitrisch Rekrutierungszeitraum: 1984-1994 Einschlusskriterien : – Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome Larynx , nur glottisch Follow-Up: 60 Monate [24-146] Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=92</p> <table border="1"> <tr><td>Alter,</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td>64 [43-91]Jahre</td></tr> <tr><td>Geschlecht</td><td></td></tr> <tr><td>Männer</td><td>92,4%</td></tr> <tr><td>Frauen</td><td>7,6%</td></tr> <tr><td>Primärtumorlokalisierung (n)</td><td></td></tr> <tr><td>Larynx, glottisch</td><td>92 (100%)</td></tr> <tr><td>Tumorstadium</td><td></td></tr> <tr><td>Tcis (carcinoma in situ)</td><td>9 (9,8%)</td></tr> <tr><td>T1</td><td>52 (56,5%)</td></tr> <tr><td>T2</td><td>10 (10,9%)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>14 (15,2%)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>7 (7,6%)</td></tr> </table>	Alter,		Mittelwert [Min-Max], Jahre	64 [43-91]Jahre	Geschlecht		Männer	92,4%	Frauen	7,6%	Primärtumorlokalisierung (n)		Larynx, glottisch	92 (100%)	Tumorstadium		Tcis (carcinoma in situ)	9 (9,8%)	T1	52 (56,5%)	T2	10 (10,9%)	T3	14 (15,2%)	T4	7 (7,6%)	<p>Intervention: – «wait and see»</p> <p>Kontrolle : Keine</p> <p>Art der ND: – Entfernung der paratrachealen LK – unilaterale ND – unilaterale ND + Entfernung der paratrachealen LK – bilaterale ND +Entfernung der paratrachealen LK</p>	<p>okkulte Lymphknoten, % (Anzahl/Gesamt)</p>	<table border="1"> <tr><td colspan="2">Okkulte Lymphknotenmetastasen (n=4/24 Präparate)</td></tr> <tr><td>Tcis</td><td>0%</td></tr> <tr><td>T1-T2</td><td>0%</td></tr> <tr><td>T3</td><td>21,4% (n=3/14)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>14,3% (n=1/7)</td></tr> </table> <p>Der Anteil okkulten Lymphknotenmetastasen bei cN0 Patienten ist gering, mit Inzidenzen von 0% in frühen Stadien (Tcis, T1-T2) und 19% in späteren Stadien (T3-T4).</p> <p>LK mit dem höchsten Risiko sind die paratrachealen LK, Level II und Level III.</p>	Okkulte Lymphknotenmetastasen (n=4/24 Präparate)		Tcis	0%	T1-T2	0%	T3	21,4% (n=3/14)	T4	14,3% (n=1/7)	<p>Schwächen : –Retrospektives Datenerhebung – geringe Fallzahl – starke Selektion der eingeschlossenen Fälle</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence : 4</p>
Alter,																																										
Mittelwert [Min-Max], Jahre	64 [43-91]Jahre																																									
Geschlecht																																										
Männer	92,4%																																									
Frauen	7,6%																																									
Primärtumorlokalisierung (n)																																										
Larynx, glottisch	92 (100%)																																									
Tumorstadium																																										
Tcis (carcinoma in situ)	9 (9,8%)																																									
T1	52 (56,5%)																																									
T2	10 (10,9%)																																									
T3	14 (15,2%)																																									
T4	7 (7,6%)																																									
Okkulte Lymphknotenmetastasen (n=4/24 Präparate)																																										
Tcis	0%																																									
T1-T2	0%																																									
T3	21,4% (n=3/14)																																									
T4	14,3% (n=1/7)																																									

2.12. Evidenztablelle Schlüsselfrage 7 (Neck Dissection): In welchen Situationen ist eine elektive ipsi- und kontralaterale Neck Dissection notwendig? Rate okkultes LK-Metastasen? Einfluss auf das Outcome? Nebenwirkungen, Nutzen-/ Risikoabwägung

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------------

2.13.1. Aggregierte Evidenz, Narrative Reviews

<p>Dedivitis RA et al. (2015). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. Head Neck; 37(11):1691-7. (Dedivitis et al., 2015)</p>	<p>Design: systematisches Review, Metaanalyse Suchdatum: bis 12/2013 Datenbanken: Medline Eingeschlossene Studien: N=63 Einschlusskriterien: Studien mit Pat. mit Larynxtumoren bei denen eine Laryngektomie durchgeführt wurde Ausschlusskriterien: Keine Angabe Follow-Up: keine Angabe Teilnehmercharakteristika Einzelstudien: keine Angabe</p>	<p>Intervention : Totale Laryngektomie Kontrolle: Keine</p>	<p>Risikofaktoren von pharyngeokutane Fisteln</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Risikofaktor</th> <th>Anzahl Studien (n)</th> <th>Anzahl Teilnehmer mit/ohne Fistel (n/N)</th> <th>Absolute Risikodifferenz, % [KI95%] (fixed-effects)</th> <th>I²</th> <th>p-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter <60 >60</td> <td>10</td> <td>196/906 199/1157</td> <td>2% [-1%; 6%]</td> <td>0%</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, männlich weiblich</td> <td>17</td> <td>548/2520 71/326</td> <td>1% [-4%; 6%]</td> <td>0%</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>Rauchen Ja nein</td> <td>9</td> <td>254/1143 26/146</td> <td>4% [-3%; 11%]</td> <td>0%</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td>Alkohol Ja nein</td> <td>7</td> <td>123/603 84/351</td> <td>2% [-4%; 7%]</td> <td>0%</td> <td>0,51</td> </tr> <tr> <td>Diabetes Ja Nein</td> <td>9</td> <td>77/204</td> <td>17% [11%; 23%]</td> <td>82%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Ja Nein</td> <td>6</td> <td>87/305 168/1000</td> <td>14% [7%;20%]</td> <td>76%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobin <12,5g/dL >12,5d/dL</td> <td>5</td> <td>91/384 82/486</td> <td>15% [9%;21%]</td> <td>86%</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>Bluttransfusion Ja nein</td> <td>3</td> <td>48/179 1125/93</td> <td>17% [7%;27%]</td> <td>36%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>vorherige Radiotherapie</td> <td>39</td> <td></td> <td>10% [8%, 12%]</td> <td>75%</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Risikofaktor	Anzahl Studien (n)	Anzahl Teilnehmer mit/ohne Fistel (n/N)	Absolute Risikodifferenz, % [KI95%] (fixed-effects)	I ²	p-Value	Alter <60 >60	10	196/906 199/1157	2% [-1%; 6%]	0%	0,18	Geschlecht, männlich weiblich	17	548/2520 71/326	1% [-4%; 6%]	0%	0,73	Rauchen Ja nein	9	254/1143 26/146	4% [-3%; 11%]	0%	0,23	Alkohol Ja nein	7	123/603 84/351	2% [-4%; 7%]	0%	0,51	Diabetes Ja Nein	9	77/204	17% [11%; 23%]	82%	<0,001	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Ja Nein	6	87/305 168/1000	14% [7%;20%]	76%	<0,001	Hämoglobin <12,5g/dL >12,5d/dL	5	91/384 82/486	15% [9%;21%]	86%	<0,01	Bluttransfusion Ja nein	3	48/179 1125/93	17% [7%;27%]	36%	<0,001	vorherige Radiotherapie	39		10% [8%, 12%]	75%	<0,001	<p>1/11 Amstar Qualitätskriterien erfüllt. Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt: – Kein a priori Studienprotokoll veröffentlicht – Studienauswahl nicht sicher durch 2 unabhängige Rater durchgeführt – Keine systematische Suche: nur MEDLINE durchsucht – Keine Suche innerhalb grauer Literatur – Keine Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien – Keine Darstellung der Charakteristika der Einzelstudien – Keine Bewertung der Studienqualität</p>	<p>Studientyp: Narratives Review von eobachtungsstudien/ Fallserien, Metaanalyse Level of Evidence: 5</p>
				Risikofaktor	Anzahl Studien (n)	Anzahl Teilnehmer mit/ohne Fistel (n/N)	Absolute Risikodifferenz, % [KI95%] (fixed-effects)	I ²	p-Value																																																									
				Alter <60 >60	10	196/906 199/1157	2% [-1%; 6%]	0%	0,18																																																									
				Geschlecht, männlich weiblich	17	548/2520 71/326	1% [-4%; 6%]	0%	0,73																																																									
				Rauchen Ja nein	9	254/1143 26/146	4% [-3%; 11%]	0%	0,23																																																									
				Alkohol Ja nein	7	123/603 84/351	2% [-4%; 7%]	0%	0,51																																																									
				Diabetes Ja Nein	9	77/204	17% [11%; 23%]	82%	<0,001																																																									
				Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) Ja Nein	6	87/305 168/1000	14% [7%;20%]	76%	<0,001																																																									
				Hämoglobin <12,5g/dL >12,5d/dL	5	91/384 82/486	15% [9%;21%]	86%	<0,01																																																									
				Bluttransfusion Ja nein	3	48/179 1125/93	17% [7%;27%]	36%	<0,001																																																									
vorherige Radiotherapie	39		10% [8%, 12%]	75%	<0,001																																																													

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																																																																																																																										
				<table border="1"> <tr> <td>ja</td> <td></td> <td>508/2068</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>nein</td> <td></td> <td>602/3882</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vorherige Chemotherapie</td> <td>5</td> <td>34/100</td> <td>11% [1%; 21%]</td> <td>0%</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>83/394</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vorherige Tracheotomie</td> <td>23</td> <td>273/1019</td> <td>4% [1%; 8%]</td> <td>57%</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>554/2823</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-Klassifikation T1-T2</td> <td>22</td> <td>186/922</td> <td>-3% [-6%; 0%]</td> <td>33%</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>T3-T4</td> <td></td> <td>674/2838</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>fortgeschrittene T Klassifikation T3</td> <td>20</td> <td>315/1543</td> <td>-2% [-6%; 1%]</td> <td>75%</td> <td>0,13</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td></td> <td>238/1082</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tumorsublokalisierung: Supraglottis</td> <td>23</td> <td>222/1156</td> <td>3% [0%; 6%]</td> <td>34%</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>Glottis</td> <td></td> <td>226/1560</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisierung: Hypopharynx</td> <td>15</td> <td>152/522</td> <td>9% [5; 13%]</td> <td>45%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Nur Larynx</td> <td></td> <td>406/2273</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Knorpelinvasion</td> <td>3</td> <td>47/156</td> <td>-4% [-1 3%; 6%]</td> <td>0%</td> <td>0,44</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>72/222</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tumorgrad I</td> <td>8</td> <td>97/477</td> <td>-1% [-5%; 4%]</td> <td>25%</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>II-III</td> <td></td> <td>195/916</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Resektionsränder</td> <td>12</td> <td>71/235</td> <td>8% [2%; 14%]</td> <td>66%</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td></td> <td>355/1787</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frei</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nahtmaterial</td> <td>5</td> <td>135/510</td> <td>10% [5%; 15%]</td> <td>68%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>Catgut</td> <td></td> <td>83/582</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vicryl</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zweite Nahtebene</td> <td>2</td> <td>25/138</td> <td>-3% [-1 2%; 6%]</td> <td>32%</td> <td>0,49</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>46/212</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Muskulokutaner Flap</td> <td>7</td> <td></td> <td>5% [-2%; 12%]</td> <td>15%</td> <td>0,14</td> </tr> </table>	ja		508/2068				nein		602/3882				Vorherige Chemotherapie	5	34/100	11% [1%; 21%]	0%	0,04	Ja		83/394				Nein						Vorherige Tracheotomie	23	273/1019	4% [1%; 8%]	57%	0,006	Ja		554/2823				Nein						T-Klassifikation T1-T2	22	186/922	-3% [-6%; 0%]	33%	0,06	T3-T4		674/2838				fortgeschrittene T Klassifikation T3	20	315/1543	-2% [-6%; 1%]	75%	0,13	T4		238/1082				Tumorsublokalisierung: Supraglottis	23	222/1156	3% [0%; 6%]	34%	0,03	Glottis		226/1560				Tumorlokalisierung: Hypopharynx	15	152/522	9% [5; 13%]	45%	<0,001	Nur Larynx		406/2273				Knorpelinvasion	3	47/156	-4% [-1 3%; 6%]	0%	0,44	Ja		72/222				Nein						Tumorgrad I	8	97/477	-1% [-5%; 4%]	25%	0,73	II-III		195/916				Resektionsränder	12	71/235	8% [2%; 14%]	66%	0,01	Positiv		355/1787				Frei						Nahtmaterial	5	135/510	10% [5%; 15%]	68%	<0,001	Catgut		83/582				Vicryl						Zweite Nahtebene	2	25/138	-3% [-1 2%; 6%]	32%	0,49	Ja		46/212				Nein						Muskulokutaner Flap	7		5% [-2%; 12%]	15%	0,14	<p>- Qualität der eingeschlossenen in Diskussion nicht berücksichtigt</p> <p>- Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde nicht eruiert (kein Funnel-Plot, keine stat. Tests)</p> <p>- Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden nicht dargestellt</p> <p>Stärken:</p> <p>- -adäquate statistische Methoden zur Zusammenfassung der Einzelstudien</p> <p>- Keine Angaben zum Funding der Studie</p>	
ja		508/2068																																																																																																																																																																																														
nein		602/3882																																																																																																																																																																																														
Vorherige Chemotherapie	5	34/100	11% [1%; 21%]	0%	0,04																																																																																																																																																																																											
Ja		83/394																																																																																																																																																																																														
Nein																																																																																																																																																																																																
Vorherige Tracheotomie	23	273/1019	4% [1%; 8%]	57%	0,006																																																																																																																																																																																											
Ja		554/2823																																																																																																																																																																																														
Nein																																																																																																																																																																																																
T-Klassifikation T1-T2	22	186/922	-3% [-6%; 0%]	33%	0,06																																																																																																																																																																																											
T3-T4		674/2838																																																																																																																																																																																														
fortgeschrittene T Klassifikation T3	20	315/1543	-2% [-6%; 1%]	75%	0,13																																																																																																																																																																																											
T4		238/1082																																																																																																																																																																																														
Tumorsublokalisierung: Supraglottis	23	222/1156	3% [0%; 6%]	34%	0,03																																																																																																																																																																																											
Glottis		226/1560																																																																																																																																																																																														
Tumorlokalisierung: Hypopharynx	15	152/522	9% [5; 13%]	45%	<0,001																																																																																																																																																																																											
Nur Larynx		406/2273																																																																																																																																																																																														
Knorpelinvasion	3	47/156	-4% [-1 3%; 6%]	0%	0,44																																																																																																																																																																																											
Ja		72/222																																																																																																																																																																																														
Nein																																																																																																																																																																																																
Tumorgrad I	8	97/477	-1% [-5%; 4%]	25%	0,73																																																																																																																																																																																											
II-III		195/916																																																																																																																																																																																														
Resektionsränder	12	71/235	8% [2%; 14%]	66%	0,01																																																																																																																																																																																											
Positiv		355/1787																																																																																																																																																																																														
Frei																																																																																																																																																																																																
Nahtmaterial	5	135/510	10% [5%; 15%]	68%	<0,001																																																																																																																																																																																											
Catgut		83/582																																																																																																																																																																																														
Vicryl																																																																																																																																																																																																
Zweite Nahtebene	2	25/138	-3% [-1 2%; 6%]	32%	0,49																																																																																																																																																																																											
Ja		46/212																																																																																																																																																																																														
Nein																																																																																																																																																																																																
Muskulokutaner Flap	7		5% [-2%; 12%]	15%	0,14																																																																																																																																																																																											

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																												
				<table border="1"> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>72/300</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td>112/620</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primäre Tracheo- oosphageale Prothese</td> <td>6</td> <td></td> <td>1% [-5%;7%]</td> <td>86%</td> <td>0,69</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>74/320</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td>117/641</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neck dissection (ND)</td> <td>21</td> <td></td> <td>3% [0%;6%]</td> <td>63%</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td></td> <td>384/1817</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td></td> <td>259/1529</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Art Neck Dissec- tion Radikal</td> <td>7</td> <td></td> <td>1% [-5%;8%]</td> <td>63%</td> <td>0,69</td> </tr> <tr> <td>Selektiv</td> <td></td> <td>89/373 95/344</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Fazit der Autoren: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) , vorausgegangene erniedrigte Hämoglobinkonzentration <12,5g/dL, Bluttransfusion, vorausgegangene Radio- oder Chemotherapie, fortgeschrittener Primärtumor, supraglottische Sublokalisierung, hypopharyngeale Tumorkonlokalisierung, positive Resektionsränder und die Durchführung einer Neck dissection waren Risikofaktoren für pharyngeokutane Fisteln.</p>	Ja		72/300				Nein		112/620				Primäre Tracheo- oosphageale Prothese	6		1% [-5%;7%]	86%	0,69	Ja		74/320				Nein		117/641				Neck dissection (ND)	21		3% [0%;6%]	63%	0,05	Ja		384/1817				Nein		259/1529				Art Neck Dissec- tion Radikal	7		1% [-5%;8%]	63%	0,69	Selektiv		89/373 95/344					
Ja		72/300																																																																
Nein		112/620																																																																
Primäre Tracheo- oosphageale Prothese	6		1% [-5%;7%]	86%	0,69																																																													
Ja		74/320																																																																
Nein		117/641																																																																
Neck dissection (ND)	21		3% [0%;6%]	63%	0,05																																																													
Ja		384/1817																																																																
Nein		259/1529																																																																
Art Neck Dissec- tion Radikal	7		1% [-5%;8%]	63%	0,69																																																													
Selektiv		89/373 95/344																																																																
<p>Marioni G et al. (2006). The role of supracricoid laryngectomy for glottic carcinoma recurrence after radiotherapy failure: a critical review. Acta Otolaryngol; 126(12):1245-51 (Marioni et al., 2006)</p>	<p>Datenbanken: PubMed/Medline Eingeschlossene Studien: n=7 Studien aus Europa Einschlusskriterien: - Keine Angabe Ausschlusskriterien: - Keine Angabe Follow-Up: keine Angabe Studienteilnehmer n=103</p>	<p>Intervention: Suprakrikoidale Laryngektomie für Rezidive bei Glottis-Karzinomen Kontrolle: Keine</p>	<p>Lokale Kontrolle Überleben Totale Laryngektomien nach suprakrikoidaler Laryngektomie</p>	<table border="1"> <tr> <td>Lokale Kontrolle</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Keine Rezidiv nach suprakrikoidaler Laryngektomie</td> <td>84,5%</td> </tr> <tr> <td>Mittlerer Follow-Up, Monate [Min-Max]</td> <td>[35-123]</td> </tr> <tr> <td>Larynxrezidive, n(%) [Min-Max]</td> <td>16 (15,5%) [0-55,5%]</td> </tr> <tr> <td>-erfolgreiche Behandlung durch totale Laryngektomie nach Rezidiv, n/N (%)</td> <td>6/9-(66,7%)</td> </tr> </table>	Lokale Kontrolle		Keine Rezidiv nach suprakrikoidaler Laryngektomie	84,5%	Mittlerer Follow-Up, Monate [Min-Max]	[35-123]	Larynxrezidive, n(%) [Min-Max]	16 (15,5%) [0-55,5%]	-erfolgreiche Behandlung durch totale Laryngektomie nach Rezidiv, n/N (%)	6/9-(66,7%)	<p>Schwächen: wenig detaillierter Methodenteil: - keine Angabe der genauen Suchstrategie (nur Schlüsselwörter) - Suchdatum nicht spezifiziert - keine a priori Studienprotokoll</p>	<p>Studientyp: Narratives Review von Fallserien Level of Evidence: 5</p>																																																		
Lokale Kontrolle																																																																		
Keine Rezidiv nach suprakrikoidaler Laryngektomie	84,5%																																																																	
Mittlerer Follow-Up, Monate [Min-Max]	[35-123]																																																																	
Larynxrezidive, n(%) [Min-Max]	16 (15,5%) [0-55,5%]																																																																	
-erfolgreiche Behandlung durch totale Laryngektomie nach Rezidiv, n/N (%)	6/9-(66,7%)																																																																	

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																				
	Keine Charakteristika der Studienteilnehmer berichtet			<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Überleben (nach suprakrikoidaler Salvage Laryngektomie)</th> </tr> <tr> <td>3-Jahresüberleben, % [Min-Max]</td> <td>[80-100%] (n=4 Studien)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahresüberleben, % [Min-Max]</td> <td>[69,04-100%] (n=4 Studien)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Funktionale Endpunkte</th> </tr> <tr> <td>Atmung/ Dekanülierungsrate, %</td> <td>[83-100%] (n=5 Studien)</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis Dekanülierung, Tage [Min-Max]</td> <td>[12-28] (n=5 Studien)</td> </tr> <tr> <td>Schluckfunktion</td> <td>Häufigste funktionale Komplikation</td> </tr> <tr> <td>Aspirationspneumonie</td> <td>n=10/57 (17,5%)</td> </tr> </table>	Überleben (nach suprakrikoidaler Salvage Laryngektomie)		3-Jahresüberleben, % [Min-Max]	[80-100%] (n=4 Studien)	5-Jahresüberleben, % [Min-Max]	[69,04-100%] (n=4 Studien)	Funktionale Endpunkte		Atmung/ Dekanülierungsrate, %	[83-100%] (n=5 Studien)	Zeit bis Dekanülierung, Tage [Min-Max]	[12-28] (n=5 Studien)	Schluckfunktion	Häufigste funktionale Komplikation	Aspirationspneumonie	n=10/57 (17,5%)	<ul style="list-style-type: none"> - nur 1 Datenbank durchsucht: PubMed - Anzahl der Rater nicht angegeben - Studienqualität der Einzelstudien nicht bewertet - keine Angaben zu ausgeschlossenen Studien - keine Diskussion eines Publikationsbias - keine Angaben zu Interessenkonflikten in Einzelstudien bzw. im Review - keine Angabe zum Funding <p>Stärken: Detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien</p>					
Überleben (nach suprakrikoidaler Salvage Laryngektomie)																										
3-Jahresüberleben, % [Min-Max]	[80-100%] (n=4 Studien)																									
5-Jahresüberleben, % [Min-Max]	[69,04-100%] (n=4 Studien)																									
Funktionale Endpunkte																										
Atmung/ Dekanülierungsrate, %	[83-100%] (n=5 Studien)																									
Zeit bis Dekanülierung, Tage [Min-Max]	[12-28] (n=5 Studien)																									
Schluckfunktion	Häufigste funktionale Komplikation																									
Aspirationspneumonie	n=10/57 (17,5%)																									
<p>Paleri V et al. (2011). Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radio recurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. Cancer; 117(12):2668-76</p> <p>(Paleri et al., 2011)</p>	<p>Design: systematisches Review, Metaanalyse</p> <p>Suchdatum: 09/2009 (letztes Suchdatum)</p> <p>Datenbanken: Medline, Embase, Zetoc, Tagungsbänder (Conference Proceedings)</p> <p>Eingeschlossene Studien: 26 Fallserien: n=13 aus Europa, n=7 USA, n=3 Japan, n=2 Australien, n=1 Mexiko</p> <p>Einschlusskriterien: - Ab 1980 publizierte Studien</p>	<p>Intervention: Offene Erhaltungs(teil-)chirurgie des Larynx (Open conservation partial laryngeal surgery) bei "radio-rekurrenten" Larynxkarzinomen</p> <p>chirurgische Interventionen: VPL= vertikale partielle Laryngektomie SGL=supraglottische Laryngektomie</p>	<p>Lokale Kontrolle nach 24 Monaten</p> <p>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Salvage-Laryngektomien</p> <p>Funktionale Endpunkte:</p>	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>Anzahl Studien, n</th> <th>Studienteilnehmer, n</th> <th>I²</th> <th>Gepoolter Effektschätzer, % [KI95%] (random effects)</th> </tr> <tr> <td colspan="5">Lokale Kontrolle (nach 24 Monaten)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>26</td> <td>560</td> <td>56,1</td> <td>86,9 [84,0-89,5]</td> </tr> <tr> <td>-VPL</td> <td>8</td> <td>198</td> <td>0</td> <td>84,4 [79,2-89,0]</td> </tr> </table>		Anzahl Studien, n	Studienteilnehmer, n	I ²	Gepoolter Effektschätzer, % [KI95%] (random effects)	Lokale Kontrolle (nach 24 Monaten)					Gesamt	26	560	56,1	86,9 [84,0-89,5]	-VPL	8	198	0	84,4 [79,2-89,0]	<p>4/11 Amstar Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein a priori Studienprotokoll veröffentlicht, nur Einschlusskriterien wurden a priori definiert 	<p>Studientyp: Systematisches Review von Fallserien, Metaanalyse</p> <p>Level of Evidence: 4</p>
	Anzahl Studien, n	Studienteilnehmer, n	I ²	Gepoolter Effektschätzer, % [KI95%] (random effects)																						
Lokale Kontrolle (nach 24 Monaten)																										
Gesamt	26	560	56,1	86,9 [84,0-89,5]																						
-VPL	8	198	0	84,4 [79,2-89,0]																						

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																																																		
	<ul style="list-style-type: none"> Fallserien n≥10 zur primäre offene Erhaltungs- (teil-)Chirurgie des Larynx (open conservation laryngectomy) Ergebnisse zu partiellen Larynxeingriffen werden separat berichtet Partielle Eingriffe beinhalten nicht „beinahe“ Laryngektomien Klare Beschreibung von Tumorstadium und Einschlusskriterien Klare Beschreibung von lokalen Kontrollraten für 24 Monate <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> vor 1980 publizierte Artikel nicht englischsprachige Artikel <p>Follow-Up: keine Angabe</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=560 Patienten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Geschlecht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Männer/ Frauen</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Alter</th> </tr> <tr> <td>Altersklassen</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Tumorstadium, (n)</th> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Geschlecht		Männer/ Frauen	Keine Angabe	Alter		Altersklassen	Keine Angabe	Tumorstadium, (n)		T1	240	T2	108	T3	18	T4	3	<p>SCPL= suprakrikoidale Laryngektomie</p> <ul style="list-style-type: none"> CHP= cricohyoidopexy CHEP=cricohyoidoepiglottopexy <p>Kontrolle: Keine</p>	<p>Dekanulierungsrate, Larynxstenose, Stimm- und Sprachfunktion</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>-SCPL</td> <td>8</td> <td>149</td> <td>18,8</td> <td>94,1 [89,9–97,3]</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</th> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>16</td> <td>560</td> <td>35,1</td> <td>91,2 [88,2–93,9]</td> </tr> <tr> <td>-VPL</td> <td>6</td> <td>155</td> <td>59,8</td> <td>88,7 [83,2–93,1]</td> </tr> <tr> <td>-SCPL</td> <td>6</td> <td>125</td> <td>24,5</td> <td>91,3 [85,9–95,5]</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Gesamtüberleben (OS)</th> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>15</td> <td>360</td> <td>2,1</td> <td>83,1 [79,1–86,7]</td> </tr> <tr> <td>-VPL</td> <td>7</td> <td>180</td> <td>38,6</td> <td>85,4 [80,0–90,1]</td> </tr> <tr> <td>-SCPL</td> <td>8</td> <td>130</td> <td>0</td> <td>81,1 [74,1–87,2]</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Salvage Laryngektomien</th> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>10*</td> <td>253</td> <td>k.A.</td> <td>9,2 [7,4–11,1]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">*n=3 Studien mit supraglottischen Tumoren ausgeschlossen</td> </tr> <tr> <td>Salvage wg. Aspiration</td> <td>7</td> <td>224</td> <td>k.A.</td> <td>4,4 [2,2–7,4]</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Funktionale Endpunkte</th> </tr> <tr> <td>Tracheostomie-Dekanulierungsrate</td> <td>15</td> <td>315</td> <td>k.A.</td> <td>91,5 [92,6–97,2]</td> </tr> <tr> <td>Larynxstenose</td> <td>4</td> <td>194</td> <td>k.A.</td> <td>5,3 [2,6–8,8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stimme und Sprache: n=1 Studie: befriedigende Sprach- und Schluckfunktion: 76% der Patienten;</p>	-SCPL	8	149	18,8	94,1 [89,9–97,3]	Krankheitsfreies Überleben (DFS)					Gesamt	16	560	35,1	91,2 [88,2–93,9]	-VPL	6	155	59,8	88,7 [83,2–93,1]	-SCPL	6	125	24,5	91,3 [85,9–95,5]	Gesamtüberleben (OS)					Gesamt	15	360	2,1	83,1 [79,1–86,7]	-VPL	7	180	38,6	85,4 [80,0–90,1]	-SCPL	8	130	0	81,1 [74,1–87,2]	Salvage Laryngektomien					Gesamt	10*	253	k.A.	9,2 [7,4–11,1]	*n=3 Studien mit supraglottischen Tumoren ausgeschlossen					Salvage wg. Aspiration	7	224	k.A.	4,4 [2,2–7,4]	Funktionale Endpunkte					Tracheostomie-Dekanulierungsrate	15	315	k.A.	91,5 [92,6–97,2]	Larynxstenose	4	194	k.A.	5,3 [2,6–8,8]	<ul style="list-style-type: none"> Suche wurde von 2 Personen durchgeführt, Studienauswahl nicht sicher durch 2 unabhängige Rater durchgeführt Keine vollständige Liste der ausgeschlossenen Studien (keine genauen Zahlen zu Ausschlussgründen) Keine Darstellung der Charakteristika der Einzelstudien In der Formulierung der Schlussfolgerungen wurde die Qualität der eingeschlossenen nicht ausreichend berücksichtigt Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde nicht eruiert (kein Funnel-Plot, keine stat. Tests) Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden nicht dargestellt 	
Geschlecht																																																																																																								
Männer/ Frauen	Keine Angabe																																																																																																							
Alter																																																																																																								
Altersklassen	Keine Angabe																																																																																																							
Tumorstadium, (n)																																																																																																								
T1	240																																																																																																							
T2	108																																																																																																							
T3	18																																																																																																							
T4	3																																																																																																							
-SCPL	8	149	18,8	94,1 [89,9–97,3]																																																																																																				
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																																																																								
Gesamt	16	560	35,1	91,2 [88,2–93,9]																																																																																																				
-VPL	6	155	59,8	88,7 [83,2–93,1]																																																																																																				
-SCPL	6	125	24,5	91,3 [85,9–95,5]																																																																																																				
Gesamtüberleben (OS)																																																																																																								
Gesamt	15	360	2,1	83,1 [79,1–86,7]																																																																																																				
-VPL	7	180	38,6	85,4 [80,0–90,1]																																																																																																				
-SCPL	8	130	0	81,1 [74,1–87,2]																																																																																																				
Salvage Laryngektomien																																																																																																								
Gesamt	10*	253	k.A.	9,2 [7,4–11,1]																																																																																																				
*n=3 Studien mit supraglottischen Tumoren ausgeschlossen																																																																																																								
Salvage wg. Aspiration	7	224	k.A.	4,4 [2,2–7,4]																																																																																																				
Funktionale Endpunkte																																																																																																								
Tracheostomie-Dekanulierungsrate	15	315	k.A.	91,5 [92,6–97,2]																																																																																																				
Larynxstenose	4	194	k.A.	5,3 [2,6–8,8]																																																																																																				

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence					
	<table border="1" data-bbox="450 432 786 496"> <tr> <td>Fehlende Angaben</td> <td>165</td> </tr> </table>	Fehlende Angaben	165			<p>n=1 Studie: „gebrauchsfähige“ Sprache bei 87,5% der Pat., unzureichende Sprachfunktion bei 12,5%;</p> <p>n=1 Studie erhaltene Stimme: 86%</p> <p>Schluckfunktion:</p> <p>n=2 Studien: Schluckfunktion ohne Aspiration bei allen Pat.</p> <p>n=1 Studie alle Teilnehmer erlangten ihre Schluckfunktion wieder</p> <p>n=1 Studie 12,5% neuauftretende, postoperative Dysphagie</p> <p>Fazit der Autoren: Offene Erhaltungs(teil-)chirurgie des Larynx (Open conservation partial laryngeal surgery) sind onkologisch fundierte Prozeduren im Bereich von Salvage-Chirurgie. Sie weisen einen hohen Anteil für Larynxerhalt auf.</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – genaue Suchterms nicht veröffentlicht – Anzahl der ausgeschlossenen Studien pro Auswahlkriterium nicht berichtet – Datum der letzten Suche unklar 02/2010 – Flowchart, 09/2009 – Methodenteil – Fast ausschließlich Pat. mit T1, T2 Tumoren – Wenig Daten in Einzelstudien zur postoperativen Schluck-, Stimmqualität <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einschluss der Studien nach Qualitätskriterien. – Suchstrategie durch 2 Personen entwickelt <p>Funding: Georag Titley Memorial Fund, Freeman Hospital</p>				
Fehlende Angaben	165										
<p>Ramakrishnan Y et al. (2014).</p>	<p>Design: systematisches Review, Metaanalyse</p>	<p>Intervention:</p>	<p>lokale Kontrolle 24 Monate nach TLM</p>	<table border="1" data-bbox="1368 1270 1800 1343"> <tr> <td></td> <td>Anzahl Studien, n</td> <td>Studienteil</td> <td>I²</td> <td>Gepoolter Effektschätzer, %</td> </tr> </table>		Anzahl Studien, n	Studienteil	I ²	Gepoolter Effektschätzer, %	<p>5/11 Amstar Qualitätskriterien erfüllt.</p>	<p>Studientyp:</p>
	Anzahl Studien, n	Studienteil	I ²	Gepoolter Effektschätzer, %							

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																																																																														
<p>Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radio recurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. Head Neck; 36(2):280-5.</p> <p>(Ramakrishnan et al., 2014)</p>	<p>Suchdatum: 07/2011 (letztes Suchdatum) Suchzeitraum: 1984-2010 Datenbanken: Medline, Embase, Zetoc, Tagungsbänder (Conference Proceedings), Handsuche- Kontakt Experten Eingeschlossene Studien: 11 Studien: n=9 aus Europa, n=2 USA Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primärtherapie Radio- oder Radiochemotherapie - Behandlung von „radio“-rekurrenten Erkrankung mit transoraler Mikrolaserchirurgie (TLM) - Fallserien ≥10 TLM Eingriffen (gleiche Institution) - Klare Beschreibung der Tumorlokalisation - Klare Beschreibung der lokalen Kontrollraten nach 24 Monaten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht englischsprachige Artikel <p>Follow-Up: keine Angabe</p> <p>Teilnehmercharakteristika: n=286</p> <table border="1"> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer/ Frauen</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Altersklassen</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> </table>	Geschlecht		Männer/ Frauen	Keine Angabe	Alter		Altersklassen	Keine Angabe	<p>transoraler Mikrolaserchirurgie (TLM) nach radio-rekurrentem Larynxkarzinom</p> <p>Kontrolle: keine</p>	<p>krankheitsfreies Überleben</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Larynxerhalt</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>nehmer, n</td> <td></td> <td>[KI95%] (random effects)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Lokale Kontrolle (nach 24 Monaten)</td> </tr> <tr> <td>Nach erster TLM</td> <td>10</td> <td>249</td> <td>70,4</td> <td>56,9[47,4-66,1]</td> </tr> <tr> <td>Nach wiederholter TLM</td> <td>5</td> <td>186</td> <td>47,9</td> <td>63,8[57,1-70,2]</td> </tr> <tr> <td>nach Salvage Laryngektomie</td> <td>k.A.</td> <td>168</td> <td>69,2</td> <td>88,2 [80,0-94,5]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Krankheitsfreies Überleben (DFS)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>7</td> <td>174</td> <td>67,6</td> <td>70,9 [60,8-80,0]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>k.A.</td> <td>276</td> <td>61,1</td> <td>74,8 [68,2-80,9]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Larynxerhalt</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>k.A.</td> <td>276</td> <td>34,8</td> <td>72,3 [68,4-76,1]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Funktionale Endpunkte</td> </tr> <tr> <td>Larynxstenose</td> <td>4</td> <td>190</td> <td>k.A.</td> <td>5,3% (n=10) -davon n=5 Tracheostomie -davon n=2 dauerhafte T-Sonden -davon 1 temporäre T-Sonde</td> </tr> <tr> <td>Ernährungsstatus</td> <td>2</td> <td>152</td> <td>k.A.</td> <td>N=2 Pat. mit dauerhafter perkutaner Gastrostomie</td> </tr> </table> <p><u>Fazit der Autoren:</u> Die TLM ist im Salvage-Setting onkologisch fundiert mit hohen Larynxerhalt-Raten, aber es gibt einen Trend hin zu erniedrigten lokale Kontrollraten im Vergleich zur offenen Kehlkopfteilresektion.</p>			nehmer, n		[KI95%] (random effects)	Lokale Kontrolle (nach 24 Monaten)					Nach erster TLM	10	249	70,4	56,9[47,4-66,1]	Nach wiederholter TLM	5	186	47,9	63,8[57,1-70,2]	nach Salvage Laryngektomie	k.A.	168	69,2	88,2 [80,0-94,5]	Krankheitsfreies Überleben (DFS)					Gesamt	7	174	67,6	70,9 [60,8-80,0]	Gesamtüberleben (OS)					Gesamt	k.A.	276	61,1	74,8 [68,2-80,9]	Larynxerhalt					Gesamt	k.A.	276	34,8	72,3 [68,4-76,1]	Funktionale Endpunkte					Larynxstenose	4	190	k.A.	5,3% (n=10) -davon n=5 Tracheostomie -davon n=2 dauerhafte T-Sonden -davon 1 temporäre T-Sonde	Ernährungsstatus	2	152	k.A.	N=2 Pat. mit dauerhafter perkutaner Gastrostomie	<p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein a priori Studienprotokoll - Suche nicht durch 2 unabhängiger Rater durchgeführt - Keine Suche/Einschluss grauer Literatur - Keine vollständige Liste der ausgeschlossenen Studien - Keiner Bewertung der Studienqualität der Einzelstudien - Keine Zusammenfassung der Einzelstudien (fehlende Erklärung) - Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde nicht eruiert - Potentielle Interessenkonflikte (COI) weder für Review -noch für Einzelstudien angegeben <p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suchstrategie detailliert angegeben 	<p>Systematisches Review von Fallserien</p> <p>Level of Evidence: 4</p>
Geschlecht																																																																																				
Männer/ Frauen	Keine Angabe																																																																																			
Alter																																																																																				
Altersklassen	Keine Angabe																																																																																			
		nehmer, n		[KI95%] (random effects)																																																																																
Lokale Kontrolle (nach 24 Monaten)																																																																																				
Nach erster TLM	10	249	70,4	56,9[47,4-66,1]																																																																																
Nach wiederholter TLM	5	186	47,9	63,8[57,1-70,2]																																																																																
nach Salvage Laryngektomie	k.A.	168	69,2	88,2 [80,0-94,5]																																																																																
Krankheitsfreies Überleben (DFS)																																																																																				
Gesamt	7	174	67,6	70,9 [60,8-80,0]																																																																																
Gesamtüberleben (OS)																																																																																				
Gesamt	k.A.	276	61,1	74,8 [68,2-80,9]																																																																																
Larynxerhalt																																																																																				
Gesamt	k.A.	276	34,8	72,3 [68,4-76,1]																																																																																
Funktionale Endpunkte																																																																																				
Larynxstenose	4	190	k.A.	5,3% (n=10) -davon n=5 Tracheostomie -davon n=2 dauerhafte T-Sonden -davon 1 temporäre T-Sonde																																																																																
Ernährungsstatus	2	152	k.A.	N=2 Pat. mit dauerhafter perkutaner Gastrostomie																																																																																

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Tumorstadium, – Klinisch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tis, n(%)</td> <td>9/224 (4,0%)</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>150/224 (67%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>46/224 (20,5%)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>13/224 (5,8%)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>6/224 (2,7%)</td> </tr> </tbody> </table>	Tumorstadium, – Klinisch		Tis, n(%)	9/224 (4,0%)	T1	150/224 (67%)	T2	46/224 (20,5%)	T3	13/224 (5,8%)	T4	6/224 (2,7%)				<ul style="list-style-type: none"> – Flowchart (jedoch nicht PRISMA konform) – Differenzierte Beschreibung der Einzelstudien – Ausgewogene Diskussion der Ergebnisse <p>Funding: Keine Angaben</p>	
Tumorstadium, – Klinisch																		
Tis, n(%)	9/224 (4,0%)																	
T1	150/224 (67%)																	
T2	46/224 (20,5%)																	
T3	13/224 (5,8%)																	
T4	6/224 (2,7%)																	
<p>Sanabria A et al. (2014). Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma? Eur Arch Otorhinolaryngol; 271(12):3111–9. (Sanabria et al., 2014)</p>	<p>Design: systematisches Review Suchzeitraum: 01/1990–09/2013 Datenbanken: Medline, Embase Eingeschlossene Studien: N=12 Fallserien: - n=5 Fallserien: entweder a) nur Routine Neck dissection oder b) „nur Beobachtung“ - n=7 Fallserien: direkter Vergleich ND vs. „nur Beobachtung“</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur englischsprachige Studien - Plattenepithelkarzinome folgender Lokalisationen: Mundhöhle, Nasopharynx, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studien über geplante ND nach Chemotherapie - Studien über lokale Rezidive nach Salvage Surgery ohne Informationen zu ND 	<p>Intervention:</p> <ol style="list-style-type: none"> „nur Beobachtung“ nach Salvage Chirurgie Routine Neck dissection nach Salvage Routine Neck Dissection vs. „nur Beobachtung“ <p>Kontrolle: Keine</p>	<p>Okkulte Lymphknotenmetastasen (bei Salvage Surgery bei rezidivierenden Tumoren)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Okkulte LK-Metastasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle Tumorentitäten, % [Min–Max]</td> <td>[3,4–12%]</td> </tr> <tr> <td>nur Larynx, % [Min–Max]</td> <td>[7,5–12%]</td> </tr> <tr> <td>frühe Stadien (alle Entitäten), % [Min–Max]</td> <td>[7,5–12,2%]</td> </tr> <tr> <td>späte Stadien (alle Entitäten), % [Min–Max]</td> <td>[3,4–7,9%]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fazit der Autoren: Das Therapieschema „nur Beobachtung“ für „Häse“ könnte bei Patienten mit glottischen Tumoren verwendet werden, die originär als frühe Tumore (T1–2) eingestuft wurden und als frühen Tumorstadien rezidivieren (rT1–2). Für fortgeschrittene Larynx-Tumor-Rezidive (rT3–4) kann eine elektive Neck dissection in Erwägung gezogen werden – dies im Sinne einer bilateralen ND für glottische Tumore, besonders wenn die Bestrahlungsfelder nicht den lateralen Hals einschließen.</p>	Okkulte LK-Metastasen		alle Tumorentitäten, % [Min–Max]	[3,4–12%]	nur Larynx, % [Min–Max]	[7,5–12%]	frühe Stadien (alle Entitäten), % [Min–Max]	[7,5–12,2%]	späte Stadien (alle Entitäten), % [Min–Max]	[3,4–7,9%]	<p>2/11 Amstar Qualitätskriterien erfüllt.</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kein a priori Studienprotokoll veröffentlicht, nur Einschlusskriterien wurden a priori definiert – Suche wurde von 2 Personen durchgeführt, Studienauswahl nicht sicher durch 2 unabhängige Rater durchgeführt – Keine vollständige Liste der ausgeschlossenen Studien (keine genauen 	<p>Studientyp: Systematisches Review von Fallserien</p> <p>Level of Evidence: 4</p>		
Okkulte LK-Metastasen																		
alle Tumorentitäten, % [Min–Max]	[3,4–12%]																	
nur Larynx, % [Min–Max]	[7,5–12%]																	
frühe Stadien (alle Entitäten), % [Min–Max]	[7,5–12,2%]																	
späte Stadien (alle Entitäten), % [Min–Max]	[3,4–7,9%]																	

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																				
	<p>Follow-Up: keine Angabe Teilnehmercharakteristika: N=530</p> <table border="1"> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer/ Frauen</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Altersklassen</td> <td>Keine Angabe</td> </tr> <tr> <td>Tumorlokalisation</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Larynx, n</td> <td>426</td> </tr> <tr> <td>Andere Kopf-Hals Lokalisationen, n</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (aller Lokalisationen)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>originär T1-2N0 (frühe Stadien)</td> <td>289</td> </tr> <tr> <td>originär T3-4N0 (späte Stadien)</td> <td>157</td> </tr> </table>	Geschlecht		Männer/ Frauen	Keine Angabe	Alter		Altersklassen	Keine Angabe	Tumorlokalisation		Larynx, n	426	Andere Kopf-Hals Lokalisationen, n	104	Tumorstadium (aller Lokalisationen)		originär T1-2N0 (frühe Stadien)	289	originär T3-4N0 (späte Stadien)	157				<p>Zahlen zu Ausschlussgründen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Darstellung der Charakteristika der Einzelstudien - In der Formulierung der Schlussfolgerungen wurde die Qualität der eingeschlossenen nicht ausreichend berücksichtigt - Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde nicht eruiert (kein Funnel-Plot, keine stat. Tests) - Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden nicht dargestellt <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genaue Suchterms nicht veröffentlicht - Anzahl der eingeschlossenen Studien pro Auswahlkriterium nicht berichtet - Datum der letzten Suche unklar 02/2010 	
Geschlecht																										
Männer/ Frauen	Keine Angabe																									
Alter																										
Altersklassen	Keine Angabe																									
Tumorlokalisation																										
Larynx, n	426																									
Andere Kopf-Hals Lokalisationen, n	104																									
Tumorstadium (aller Lokalisationen)																										
originär T1-2N0 (frühe Stadien)	289																									
originär T3-4N0 (späte Stadien)	157																									

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence																				
					Flowchart, 09/2009 Methodenteil – Fast ausschließlich Pat. mit T1, T2 Tumoren – Wenig Daten in Einzelstudien zur postoperativen Schluck-, Stimmqualität Stärken: – Einschluss der Studien nach Qualitätskriterien. – Suchstrategie durch 2 Personen entwickelt																					
<p>Sayles M et al. (2014). Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope; 124(5):1150-63 (Sayles und Grant, 2014)</p>	<p>Design: systematisches Review +Metanalyse von Beobachtungsstudien Suchzeitraum: 01/2000-09/2013 Datenbanken: Medline, Embase Eingeschlossene Studien: N=33 - n=1 RCT (Randomisierung nicht in Bezug auf Verschlusstechnik) - n=7 Studien mit Vergleichsgruppen - n=25 Fallserien Einschlusskriterien: – Lokalisation: Plattenepithelkarzinome d. Larynx oder Hypopharynx – Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> totale Laryngektomie 	<p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> primärer totaler Laryngektomie (PTL) Salvage Laryngektomie (STL) Salvage Laryngektomie mit „onlay“ Flap verstärktem Verschluss <p>Kontrolle: unterschiedliche der o.a. Interventionen</p>	<p>Inzidenz von Fistel nach: –PTL –STL nach Radiotherapie mit/ohne Chemotherapie –STL</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inzidenz von Fisteln- bei</th> <th>Anzahl Studien (n)</th> <th>Anzahl Teilnehmer mit/ohne Fistel (n/N)</th> <th>Gepoolter Effektschätzer, % [KI95%] (random effects)</th> <th>I²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PTL</td> <td>16</td> <td>326/2177</td> <td>14,3% [11,7%-17,0%]</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>STL nach Radiotherapie mit/ ohne Chemotherapie - ohne Flap</td> <td>27</td> <td>443/1712</td> <td>27,6% [23,4%-31,8%]</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td>STL nach alleiniger Radiotherapie</td> <td>17</td> <td>239/1072</td> <td>22,8% [18,3%-27,4%]</td> <td>60%</td> </tr> </tbody> </table>	Inzidenz von Fisteln- bei	Anzahl Studien (n)	Anzahl Teilnehmer mit/ohne Fistel (n/N)	Gepoolter Effektschätzer, % [KI95%] (random effects)	I ²	PTL	16	326/2177	14,3% [11,7%-17,0%]	64%	STL nach Radiotherapie mit/ ohne Chemotherapie - ohne Flap	27	443/1712	27,6% [23,4%-31,8%]	72%	STL nach alleiniger Radiotherapie	17	239/1072	22,8% [18,3%-27,4%]	60%	<p>5/11 Amstar Qualitätskriterien erfüllt. Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt: – Kein a priori Studienprotokoll veröffentlicht, nur Einschlusskriterien wurden a priori definiert – Studienauswahl nicht durch 2 unabhängige Rater durchgeführt</p>	<p>Studientyp: Systematisches Review und Metaanalyse von Fallserien Level of Evidence: 2b-4</p>
Inzidenz von Fisteln- bei	Anzahl Studien (n)	Anzahl Teilnehmer mit/ohne Fistel (n/N)	Gepoolter Effektschätzer, % [KI95%] (random effects)	I ²																						
PTL	16	326/2177	14,3% [11,7%-17,0%]	64%																						
STL nach Radiotherapie mit/ ohne Chemotherapie - ohne Flap	27	443/1712	27,6% [23,4%-31,8%]	72%																						
STL nach alleiniger Radiotherapie	17	239/1072	22,8% [18,3%-27,4%]	60%																						

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence										
	<ul style="list-style-type: none"> • totale Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie <p>- Verschlusstechnik: nur Pat. mit primärer pharyngalem Verschluss</p> <p>- Studiengröße: n ≥ 10</p> <p>- Follow-Up Zeitraum: ≥ 3 Monate</p> <p>Ausschlusskriterien: Keine Angabe</p> <p>Follow-up über alle Studien: keine Angabe</p> <p>Teilnehmercharakteristika: keine Angaben über alle Studien, nur auf Studienebene berichtet</p>			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1357 424 1473 531">STL nach Radio + Chemo-Therapie</td> <td data-bbox="1473 424 1541 531">7</td> <td data-bbox="1541 424 1626 531">65/206</td> <td data-bbox="1626 424 1765 531">34,1% [22,6%-45,6%]</td> <td data-bbox="1765 424 1809 531">69%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1357 531 1473 655">STL nach Radiotherapie mit/ ohne Chemotherapie - <u>mit Flap</u></td> <td data-bbox="1473 531 1541 655">10</td> <td data-bbox="1541 531 1626 655">24/188</td> <td data-bbox="1626 531 1765 655">10,3% [4,6%-15,9%]</td> <td data-bbox="1765 531 1809 655">44%</td> </tr> </table> <p>Relatives Risiko für eine Fistel bei STL mit Flap vs. STL ohne Flap: RR=0,57 [0,37-0,86] p<0,001 → NNT mit eine STL+ Flap für die Vermeidung einer Fistel beträgt 6,05.</p> <p>Fazit der Autoren: Prophylaktische Flaps im Sinne von „onlay Flaps“ reduzieren die Inzidenz von Fisteln bei Salvage-Laryngektomie. Radiochemotherapie erhöht die Inzidenz von Fisteln mehr als eine alleinige Radiotherapie. Prophylaktische Flaps sollten bei Salvage Fällen angeboten werden, wenn Radiochemotherapie-Protokolle gescheitert sind.</p>	STL nach Radio + Chemo-Therapie	7	65/206	34,1% [22,6%-45,6%]	69%	STL nach Radiotherapie mit/ ohne Chemotherapie - <u>mit Flap</u>	10	24/188	10,3% [4,6%-15,9%]	44%	<p>- graue Literatur nicht durchsucht/ keine zusätzlichen Literaturquellen berücksichtigt</p> <p>- Keine vollständige Liste der ausgeschlossenen Studien (keine genauen Zahlen zu Ausschlussgründen)</p> <p>- In der Formulierung der Schlussfolgerungen wurde die Qualität der eingeschlossenen nicht ausreichend berücksichtigt</p> <p>- Potentielle Interessenkonflikte (COI) innerhalb der Einzelstudien wurden nicht dargestellt</p> <p>Schwächen:</p> <p>- genaue Suchterms nicht veröffentlicht</p> <p>Stärken:</p> <p>- Klare Darstellung der Charakteristika der Einzelstudien</p>	
STL nach Radio + Chemo-Therapie	7	65/206	34,1% [22,6%-45,6%]	69%												
STL nach Radiotherapie mit/ ohne Chemotherapie - <u>mit Flap</u>	10	24/188	10,3% [4,6%-15,9%]	44%												

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchtes Verfahren, Teilnehmerfluß	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Level of Evidence
					<ul style="list-style-type: none"> - Angemessen stat. Verfahren zum „Poolen“ der Studien angewandt - Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias eruiert - Nutzung von zwei Datenbanken - Beurteilung der Studien auf Qualitätskriterien. - Flowchart der Studien-selektion 	

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionstherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	-------------------------------

2.13.2. Primärliteratur

<p>van der Putten et al. (2011). Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. Oral Oncol; 47(4):296-301.</p> <p>(van der Putten et al., 2011a)</p>	<p>Setting/ Region: Niederlande, monozentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 1990-2007</p> <p>Einschlusskriterien :</p> <p>Pat. mit Salvage Chirurgie bei rekurrendem oder residuellem Larynxkarzinom nach (Chemo-) Radiotherapie</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Pat. mit anderen Indikationen als rekurrendem oder residuellem Larynxkarzinom</p> <p>Teilnehmercharakteristika: : N=120</p>	<p>Intervention:</p> <p>Salvage Chirurgie</p> <p>Kontrolle:</p> <p>Keine</p>	<p>Überleben</p> <p>Postoperative Komplikationen</p> <p>Okkulte LK-Metastasen</p> <p>Funktionale Endpunkte</p>	<table border="1"> <tr> <td>Überleben</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-Jahrsüberleben, gesamt</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>5-Jahrsüberleben, krankheitsspezifisch</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Postoperative Komplikationen</td> </tr> <tr> <td>Gesamt, n (%)</td> <td>67 (56%)</td> </tr> <tr> <td>-schwerwiegend (major)</td> <td>40 (33%)</td> </tr> <tr> <td>-minderschwer (minor)</td> <td>27 (23%)</td> </tr> <tr> <td>Mortalität durch Komplikationen</td> <td>(3%)</td> </tr> <tr> <td>Pharyngokutane Fisteln</td> <td>36 (30%)</td> </tr> <tr> <td>Tracheo-ösophageale Fistel mit Re-Operation</td> <td>6 (5%)</td> </tr> <tr> <td>Wunddehiszenz</td> <td>8 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Wundinfektion</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Blutung</td> <td>8 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Schluckprobleme</td> <td>9 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Andere Komplikationen</td> <td>11 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Okkulte Lymphknotenmetastasen</td> <td></td> </tr> </table>	Überleben		5-Jahrsüberleben, gesamt	50%	5-Jahrsüberleben, krankheitsspezifisch	58%	Postoperative Komplikationen		Gesamt, n (%)	67 (56%)	-schwerwiegend (major)	40 (33%)	-minderschwer (minor)	27 (23%)	Mortalität durch Komplikationen	(3%)	Pharyngokutane Fisteln	36 (30%)	Tracheo-ösophageale Fistel mit Re-Operation	6 (5%)	Wunddehiszenz	8 (7%)	Wundinfektion	1 (1%)	Blutung	8 (7%)	Schluckprobleme	9 (8%)	Andere Komplikationen	11 (9%)	Okkulte Lymphknotenmetastasen		<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -retrospektive Datenerhebung -monozentrisch Studienteilnehmer nicht konsekutiv rekrutiert -Beschreibung der Endpunkte in Methodenteil unzureichend <p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienpopulation kar beschrieben zusätzliche Interventionen klar beschrieben 	<p>Studientyp: retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p>
	Überleben																																					
	5-Jahrsüberleben, gesamt	50%																																				
	5-Jahrsüberleben, krankheitsspezifisch	58%																																				
	Postoperative Komplikationen																																					
	Gesamt, n (%)	67 (56%)																																				
	-schwerwiegend (major)	40 (33%)																																				
	-minderschwer (minor)	27 (23%)																																				
	Mortalität durch Komplikationen	(3%)																																				
	Pharyngokutane Fisteln	36 (30%)																																				
Tracheo-ösophageale Fistel mit Re-Operation	6 (5%)																																					
Wunddehiszenz	8 (7%)																																					
Wundinfektion	1 (1%)																																					
Blutung	8 (7%)																																					
Schluckprobleme	9 (8%)																																					
Andere Komplikationen	11 (9%)																																					
Okkulte Lymphknotenmetastasen																																						
Alter																																						
Median [Min-Max], Jahre	62 [40-87]																																					
Intervall zw. Radio(-chemo)therapie und Rezidiv, Monate (Median [Min-Max.])	8,7 [1,7-34]																																					
Median [Min-Max], Jahre	62 [40-87]																																					
Geschlecht, (%)																																						
Männer	105 (88%)																																					
Frauen	15 (12%)																																					
Tumorlokalisierung																																						

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionstherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																						
	<table border="1"> <tr><td>Supraglottisch</td><td>40 (33%)</td></tr> <tr><td>Glottisch</td><td>79 (66%)</td></tr> <tr><td>Subglottisch</td><td>1 (1%)</td></tr> <tr><td>Tumorstadium (n) vor RT</td><td></td></tr> <tr><td>T1</td><td>24 (20%)</td></tr> <tr><td>T2</td><td>58 (48%)</td></tr> <tr><td>T3</td><td>23 (19%)</td></tr> <tr><td>T4</td><td>15 (13%)</td></tr> <tr><td>Lymphknotenstadium</td><td></td></tr> <tr><td>N0</td><td>104 (87%)</td></tr> <tr><td>N1</td><td>10(8%)</td></tr> <tr><td>N2a,b,c,</td><td>6 (6%)</td></tr> <tr><td>N3</td><td>0 (0%)</td></tr> <tr><td>Neck dissection</td><td></td></tr> <tr><td>keine</td><td>15 (12%)</td></tr> <tr><td>Unilateral</td><td>57 (48%)</td></tr> <tr><td>Bilateral</td><td>48 (40%)</td></tr> <tr><td>Resektionsränder, Histopathologie</td><td></td></tr> <tr><td>Negative Ränder</td><td>108 (90%)</td></tr> <tr><td>Positive Ränder</td><td>12(10%)</td></tr> <tr><td>Initiale Therapie</td><td></td></tr> <tr><td>Radiotherapie</td><td>114 (95%)</td></tr> <tr><td>Radiochemotherapie</td><td>6 (5%)</td></tr> </table>	Supraglottisch	40 (33%)	Glottisch	79 (66%)	Subglottisch	1 (1%)	Tumorstadium (n) vor RT		T1	24 (20%)	T2	58 (48%)	T3	23 (19%)	T4	15 (13%)	Lymphknotenstadium		N0	104 (87%)	N1	10(8%)	N2a,b,c,	6 (6%)	N3	0 (0%)	Neck dissection		keine	15 (12%)	Unilateral	57 (48%)	Bilateral	48 (40%)	Resektionsränder, Histopathologie		Negative Ränder	108 (90%)	Positive Ränder	12(10%)	Initiale Therapie		Radiotherapie	114 (95%)	Radiochemotherapie	6 (5%)			<table border="1"> <tr><td>T1-2cN0, ND ipsilateral</td><td>15%</td></tr> <tr><td>T1-2cN0, ND kontralateral</td><td>7%</td></tr> <tr><td>T2N+ oder T3-4, ND ipsilateral</td><td>27%</td></tr> <tr><td>T2N+ oder T3-4, ND ipsilateral</td><td>16%</td></tr> <tr><td colspan="2">Funktionale Endpunkte</td></tr> <tr><td>Sprachfunktion mit Stimmprothese (≤1 Jahr)</td><td>87%</td></tr> <tr><td>Ösophagusersatzstimme</td><td>9%</td></tr> <tr><td>Elektrolarynx</td><td>1%</td></tr> <tr><td>Schreiben/Zeichensprache</td><td>3%</td></tr> <tr><td>Normale Ernährung</td><td>84% (davon 16% weiche Kost)</td></tr> <tr><td>Schwerwiegende Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme, gesamt</td><td>16%</td></tr> <tr><td>-davon über Magensonde/ Gastrostomie</td><td>9%</td></tr> </table>	T1-2cN0, ND ipsilateral	15%	T1-2cN0, ND kontralateral	7%	T2N+ oder T3-4, ND ipsilateral	27%	T2N+ oder T3-4, ND ipsilateral	16%	Funktionale Endpunkte		Sprachfunktion mit Stimmprothese (≤1 Jahr)	87%	Ösophagusersatzstimme	9%	Elektrolarynx	1%	Schreiben/Zeichensprache	3%	Normale Ernährung	84% (davon 16% weiche Kost)	Schwerwiegende Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme, gesamt	16%	-davon über Magensonde/ Gastrostomie	9%		
Supraglottisch	40 (33%)																																																																											
Glottisch	79 (66%)																																																																											
Subglottisch	1 (1%)																																																																											
Tumorstadium (n) vor RT																																																																												
T1	24 (20%)																																																																											
T2	58 (48%)																																																																											
T3	23 (19%)																																																																											
T4	15 (13%)																																																																											
Lymphknotenstadium																																																																												
N0	104 (87%)																																																																											
N1	10(8%)																																																																											
N2a,b,c,	6 (6%)																																																																											
N3	0 (0%)																																																																											
Neck dissection																																																																												
keine	15 (12%)																																																																											
Unilateral	57 (48%)																																																																											
Bilateral	48 (40%)																																																																											
Resektionsränder, Histopathologie																																																																												
Negative Ränder	108 (90%)																																																																											
Positive Ränder	12(10%)																																																																											
Initiale Therapie																																																																												
Radiotherapie	114 (95%)																																																																											
Radiochemotherapie	6 (5%)																																																																											
T1-2cN0, ND ipsilateral	15%																																																																											
T1-2cN0, ND kontralateral	7%																																																																											
T2N+ oder T3-4, ND ipsilateral	27%																																																																											
T2N+ oder T3-4, ND ipsilateral	16%																																																																											
Funktionale Endpunkte																																																																												
Sprachfunktion mit Stimmprothese (≤1 Jahr)	87%																																																																											
Ösophagusersatzstimme	9%																																																																											
Elektrolarynx	1%																																																																											
Schreiben/Zeichensprache	3%																																																																											
Normale Ernährung	84% (davon 16% weiche Kost)																																																																											
Schwerwiegende Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme, gesamt	16%																																																																											
-davon über Magensonde/ Gastrostomie	9%																																																																											

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																					
<p>de Vincenziis M, et al. (2015). Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: emerging role of supracricoid partial laryngectomy. <i>Head Neck</i>; 37(1):84-91. (de Vincenziis</p>	<p>Setting/ Region: Italien, bizen-trisch Rekrutierungszeitraum:2004-2010 Einschlusskriterien : - Pat. mit erstem Rezidiv eines Plattenepithelkarzinoms des Larynx: - Primärbehandlung, funktionserhaltend: endoskopisch (CO2 Laser) oder nicht-chirurgisch + Chirurgie (suprakrikoidale oder totale Laryngektomie) Ausschlusskriterien: - andere Tumorhistologien (nicht Plattenepithelkarzinome) - Pat. mit bekannten Fernmetastasen - nicht eligible Pat. für eine radikale Salvage-Chirurgie - Pat. ohne Follow-Up - Pat. mit alternativen Salvage-Modalitäten (Radiotherapie, endoskopische Chirurgie) Follow-Up: Median 36 Monate nach Primärdiagnose, Median 25 Monate nach Rezidiv Teilnehmercharakteristika: N=76</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Totale Laryngektomie (n=45)</td> <td>Partielle supra-krikoidale Laryngektomie (n=23)</td> </tr> </table>		Totale Laryngektomie (n=45)	Partielle supra-krikoidale Laryngektomie (n=23)	<p>Intervention: totale Laryngektomie partielle suprakrikoidale Laryngektomie (CHP -cri-cohyoidopexy) Kontrolle: Keine</p>	<p>Rezidivfreies Überleben (seit Primärdiagnose) Gesamtüberleben (seit Primärdiagnose/ seit Salvage-Chirurgie) Krankheitsspezifisches Überleben -DSS (seit Primärdiagnose /seit Salvage-Chirurgie)</p>	<table border="1"> <tr> <th>Gesamtüberleben (OS)</th> <th>Ge-samt</th> <th>Nur supra-krikoi-dale LE (CHP)</th> </tr> <tr> <td>3-Jahre nach Primärdiagnose</td> <td>79%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre nach Salvage Treatment</td> <td>74%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Krankheitsfreies Überleben (DSS)</th> </tr> <tr> <td>3-Jahre nach Primärdiagnose</td> <td>82%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>2-Jahresüberleben nach Salvage Treatment</td> <td>80%</td> <td>93%</td> </tr> </table> <p>Fazit der Autoren:</p>	Gesamtüberleben (OS)	Ge-samt	Nur supra-krikoi-dale LE (CHP)	3-Jahre nach Primärdiagnose	79%	76%	2-Jahre nach Salvage Treatment	74%	76%	Krankheitsfreies Überleben (DSS)			3-Jahre nach Primärdiagnose	82%	80%	2-Jahresüberleben nach Salvage Treatment	80%	93%	<p>Schwächen: -Studienziel nicht klar beschrieben -retrospektive Datenerhebung - Beschreibung der sekundären Endpunkte in Methodenteil unklar -Ein-/Aus-schlusskriterien klar beschrieben Stärken -Studienteilnehmer konsekutiv rekrutiert - Studie bi-zentrisch -Studienpopu-lation klar be-schrieben</p>	<p>Studientyp: retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4</p>
	Totale Laryngektomie (n=45)	Partielle supra-krikoidale Laryngektomie (n=23)																									
Gesamtüberleben (OS)	Ge-samt	Nur supra-krikoi-dale LE (CHP)																									
3-Jahre nach Primärdiagnose	79%	76%																									
2-Jahre nach Salvage Treatment	74%	76%																									
Krankheitsfreies Überleben (DSS)																											
3-Jahre nach Primärdiagnose	82%	80%																									
2-Jahresüberleben nach Salvage Treatment	80%	93%																									

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																															
et al., 2015)	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">Alter, Jahre</th> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>61[41-80]</td> <td>62[39-71]</td> </tr> <tr> <td>[Min-Max]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th colspan="3">Geschlecht, %</th> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>87%</td> <td>91,3%</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>13%</td> <td>8,7%</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Primärtumolokalisation</th> </tr> <tr> <td>Supraglottisch</td> <td>38%</td> <td>78,3%</td> </tr> <tr> <td>Glottisch</td> <td>62%</td> <td>21,7%</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Primäre Behandlungsmodalität</th> </tr> <tr> <td>Endoskopische Chirurgie</td> <td>33,3%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>Radiotherapie</td> <td>66,7%</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <th colspan="3">cT-Krankheitsstadium</th> </tr> <tr> <td>T1a</td> <td>17,8%</td> <td>21,7%</td> </tr> <tr> <td>T1b</td> <td>11,1%</td> <td>17,4%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>33,3%</td> <td>43,5%</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>24,5%</td> <td>17,4%</td> </tr> <tr> <td>T4a</td> <td>13,3%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <th colspan="3">cN Lymphknoten-Stadium</th> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>84,5%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>4,4%</td> <td>9%</td> </tr> </table>	Alter, Jahre			Median	61[41-80]	62[39-71]	[Min-Max]			Geschlecht, %			Männer	87%	91,3%	Frauen	13%	8,7%	Primärtumolokalisation			Supraglottisch	38%	78,3%	Glottisch	62%	21,7%	Primäre Behandlungsmodalität			Endoskopische Chirurgie	33,3%	13%	Radiotherapie	66,7%	87%	cT-Krankheitsstadium			T1a	17,8%	21,7%	T1b	11,1%	17,4%	T2	33,3%	43,5%	T3	24,5%	17,4%	T4a	13,3%	0	cN Lymphknoten-Stadium			N0	84,5%	82%	N1	4,4%	9%			Das Überleben wurde weder durch die Primärtherapie noch durch die Art der Salvage-Chirurgie beeinflusst. Suprakrikoidale Chirurgie kann bei vorsichtiger Indikationsstellung eine zuverlässige Salvage Methode darstellen.	-Interventionen klar beschrieben	
Alter, Jahre																																																																					
Median	61[41-80]	62[39-71]																																																																			
[Min-Max]																																																																					
Geschlecht, %																																																																					
Männer	87%	91,3%																																																																			
Frauen	13%	8,7%																																																																			
Primärtumolokalisation																																																																					
Supraglottisch	38%	78,3%																																																																			
Glottisch	62%	21,7%																																																																			
Primäre Behandlungsmodalität																																																																					
Endoskopische Chirurgie	33,3%	13%																																																																			
Radiotherapie	66,7%	87%																																																																			
cT-Krankheitsstadium																																																																					
T1a	17,8%	21,7%																																																																			
T1b	11,1%	17,4%																																																																			
T2	33,3%	43,5%																																																																			
T3	24,5%	17,4%																																																																			
T4a	13,3%	0																																																																			
cN Lymphknoten-Stadium																																																																					
N0	84,5%	82%																																																																			
N1	4,4%	9%																																																																			

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																
	<table border="1"> <tr><td>N2B</td><td>6,7%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>N2C</td><td>4,4%</td><td>9%</td></tr> <tr><td colspan="3">Rezidiv rT-Krankheitsstadium</td></tr> <tr><td>T1b</td><td>2,2%</td><td>17,4%</td></tr> <tr><td>T2</td><td>15,6%</td><td>60,9%</td></tr> <tr><td>T3</td><td>33,3%</td><td>21,7%</td></tr> <tr><td>T4a</td><td>48,9%</td><td>0</td></tr> <tr><td colspan="3">Rezidiv rN Lymphknoten-Stadium</td></tr> <tr><td>N0</td><td>84,4%</td><td>82%</td></tr> <tr><td>N1</td><td>6,7%</td><td>9%</td></tr> <tr><td>N2A</td><td>8,9%</td><td>0%</td></tr> <tr><td>N2B</td><td>22,5%</td><td>4,5%</td></tr> <tr><td>N2C</td><td>3,4%</td><td>4,5%</td></tr> <tr><td colspan="3">Resektionsränder der Salvage Chirurgie</td></tr> <tr><td>Negativ</td><td>91,1%</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Positiv</td><td>8,9%</td><td>0</td></tr> </table>	N2B	6,7%	0%	N2C	4,4%	9%	Rezidiv rT-Krankheitsstadium			T1b	2,2%	17,4%	T2	15,6%	60,9%	T3	33,3%	21,7%	T4a	48,9%	0	Rezidiv rN Lymphknoten-Stadium			N0	84,4%	82%	N1	6,7%	9%	N2A	8,9%	0%	N2B	22,5%	4,5%	N2C	3,4%	4,5%	Resektionsränder der Salvage Chirurgie			Negativ	91,1%	100%	Positiv	8,9%	0					
N2B	6,7%	0%																																																				
N2C	4,4%	9%																																																				
Rezidiv rT-Krankheitsstadium																																																						
T1b	2,2%	17,4%																																																				
T2	15,6%	60,9%																																																				
T3	33,3%	21,7%																																																				
T4a	48,9%	0																																																				
Rezidiv rN Lymphknoten-Stadium																																																						
N0	84,4%	82%																																																				
N1	6,7%	9%																																																				
N2A	8,9%	0%																																																				
N2B	22,5%	4,5%																																																				
N2C	3,4%	4,5%																																																				
Resektionsränder der Salvage Chirurgie																																																						
Negativ	91,1%	100%																																																				
Positiv	8,9%	0																																																				
Pellini R, Manciocco V, Spriano G. (2006). Functional outcome of supracricoid partial	Setting/ Region: Italien, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 09/1988–06/2005 Einschlusskriterien : –suprakrikoidalen Larynxteilresektion (SPL) bei Pat. mit Larynx-Plattenepithelkarzinomen Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=82 <table border="1"> <tr><td>Alter</td><td></td></tr> <tr><td>Mittelwert [Min-Max], Jahre</td><td>58,5[28-75]</td></tr> </table>	Alter		Mittelwert [Min-Max], Jahre	58,5[28-75]	Intervention: suprakrikoidalen Larynxteilresektion (SCPL) – als Primärtherapie suprakrikoidalen Larynxteilresektion (SCPL) – als Salvage Chirurgie (nach Radiotherapie)	Funktionale Endpunkte: –frühe postoperative Komplikationen –späte postoperative Komplikationen	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>SCPL als Primärtherapie (n=65)</td> <td>SCPL als Salvage (n=17)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">frühe postoperative Komplikationen</td> </tr> </table>		SCPL als Primärtherapie (n=65)	SCPL als Salvage (n=17)	frühe postoperative Komplikationen			Schwächen: –Studienziel nicht klar beschrieben –retrospektive Datenerhebung – monozentrische Studie	Studientyp: retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4																																						
Alter																																																						
Mittelwert [Min-Max], Jahre	58,5[28-75]																																																					
	SCPL als Primärtherapie (n=65)	SCPL als Salvage (n=17)																																																				
frühe postoperative Komplikationen																																																						

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence		
laryngectomy with cricohyoidopexy: radiation failure vs previously untreated cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 132(11):1221-5. (Santoro et al., 2014)	Geschlecht, n (%)	Kontrolle: Keine		Gesamt, n (%)	– keine Darstellung von Ausschlusskriterien Stärken: –Studienteilnehmer konsekutiv rekrutiert –Studienpopulation klar beschrieben –klare Definition der funktionalen Endpunkte –Studienergebnisse klar beschrieben –Interventionen klar beschrieben			
	Männer			15 (23%)			9 (53%)	
	Frauen			p=0,04				
	Indikation der Teilresektion (SPL)			Wundinfektion			4	3
	Primärtherapie			Partielle Hals-„Flap“-Nekrose			3	0
	Salvage Chirurgie			Sukutanes Emphysem			2	2
	Tumorstadium – nur SCPL als Primätherapie (n=65)			Blutung, zervikal			4	0
	T1a			Lymphorrhoe			1	0
	T2			Ödem des Aryknorpels			1	3
	T3			Thrombophlebitis der Vena jugularis int.			1	0
	T4			späte postoperative Komplikationen				
	Tumorstadium – initial bei Salvage Patienten (n=17)			Gesamt, n (%)			18 (27,6%)	4 (23,5%)
	T1			p=0,97				
	T2			Larynxstenose			7	4
	Lymphknoten-Stadium–nur SCPL Primätherapie (n=65)							
	N0							
	N1							
	N2A							
	N2B							
	N2C							
Neck dissection (ND)								
Gesamt								
Keine								

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence															
	<table border="1"> <tr> <td>Unilateral – selektive ND (Level II–V)</td> <td>15 (24,6%)</td> </tr> <tr> <td>Bilateral – selektive ND (Level II–V)</td> <td>40 (71,4%)</td> </tr> <tr> <td>Radikale ND (eine Seite) – selektive ND (andere Seite)</td> <td>1 (1,5%)</td> </tr> </table>	Unilateral – selektive ND (Level II–V)	15 (24,6%)	Bilateral – selektive ND (Level II–V)	40 (71,4%)	Radikale ND (eine Seite) – selektive ND (andere Seite)	1 (1,5%)			<table border="1"> <tr> <td>Aspirationspneumonie</td> <td>7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Laryngozele</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Postoperative Aspiration, permanent</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Fazit der Autoren: Trotz einer leicht verzögerten Erholung der physiologischen Funktionen des Kehlkopfes, die als Nachteil von SCPL mit Cricohyoidopexy nach Strahlentherapie bezeichnet werden kann, ist diese Operation ein zuverlässiges und nützliches Verfahren für ausgewählte Patienten mit rezidivierendem Krebs, die ansonsten eine totale Laryngotomie erhalten würden.</p>	Aspirationspneumonie	7	0	Laryngozele	1	0	Postoperative Aspiration, permanent	3	0		
Unilateral – selektive ND (Level II–V)	15 (24,6%)																				
Bilateral – selektive ND (Level II–V)	40 (71,4%)																				
Radikale ND (eine Seite) – selektive ND (andere Seite)	1 (1,5%)																				
Aspirationspneumonie	7	0																			
Laryngozele	1	0																			
Postoperative Aspiration, permanent	3	0																			
<p>Santoro R et al. (2014). Salvage surgery after unsuccessful radiotherapy in early</p>	<p>Setting/ Region: Italien, monozentrisch Rekrutierungszeitraum: 1980–2006 Einschlusskriterien : –rezidivierendes Larynxkarzinom nach kurativer Radiotherapie Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=173</p> <table border="1"> <tr> <td>Alter</td> <td></td> </tr> <tr> <td><60 Jahre</td> <td>54 (31%)</td> </tr> </table>	Alter		<60 Jahre	54 (31%)	<p>Intervention: –Salvage Larynxteilresektion (SPL) –Salvage (totale) Laryngotomie (STL) Kontrolle: Keine</p>	<p>Kranheitsfreies Überleben (DFS) Gesamtüberleben (OS) Funktionale Endpunkte</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Krankheitsfreie Zeit (bis Rezidiv nach Radiotherapie)</td> </tr> <tr> <td>Median, Monate [Min–Max]</td> <td>22,8 [3–39]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> </table>	Krankheitsfreie Zeit (bis Rezidiv nach Radiotherapie)		Median, Monate [Min–Max]	22,8 [3–39]	Gesamtüberleben (OS)		<p>Schwächen: –Studienziel nicht klar beschrieben –retrospektive Datenerhebung – monozentrische Studie</p>	<p>Studientyp: retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4</p>					
Alter																					
<60 Jahre	54 (31%)																				
Krankheitsfreie Zeit (bis Rezidiv nach Radiotherapie)																					
Median, Monate [Min–Max]	22,8 [3–39]																				
Gesamtüberleben (OS)																					

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence			
glottic cancer. B-ent; 10(2):113-20. (Santoro et al., 2014)	≥60	119 (69%)	Larynxteilresektionen (n=47) Endoskopische Laser CO2-Korrekтомie Typ IV 11 (6%) Frontolaterale Laryngektomie (FL) 1 (<1%) CHP= cricohyoidopexy 23 (13%) CHEP= cricohyoidoepiglottopexy 10 (6%) THP=tracheohyoidopexy 1 (<1%) THEP= tracheohyoidoepiglottopexy 1 (<1%) Totale Laryngektomie (n=126) STL=Salvage Laryngektomie 126 (73%)	Nicht näher spezifiziert	Kein stat. signifikanter Unterschied	- keine Darstellung von Ausschlusskriterien - Studienteilnehmer nicht konsekutiv rekrutiert - Studienpopulation unzureichend beschrieben - Intervention unzureichend beschrieben - Ergebnisse zu Endpunkten (DFS, OS) unzureichend beschrieben Stärken: Falldefinition klar beschreiben			
	Geschlecht, n (%)						Krankheitsfreies Überleben (DSS)		
	Männer	161 (93%)		Nicht näher spezifiziert	Kein stat. signifikanter Unterschied				
	Frauen	12 (7%)							
	Indikation der Teilresektion (SPL)			Funktionale Endpunkte					
	Primärtherapie	65 (79,3%)		Komplikationen	SP L (n = 35)		En-dos-kopisch CO2 Korrekтомie (n=11)	FL (n = 1)	STL (n=126)
	Salvage Chirurgie	17 (20,7%)							
	Tumorstadium, initial			insgesamt, n (%)	5 (14%)		1 (<1%)	1 (100%)	58 (46%)
	T1a	67 (39%)							
	T1b	47 (27%)							
	T2	59 (34%)							
	Tumorstadium zum Zeitpunkt der Salvage-Chirurgie								
	T1a	25 (14%)							
	T1b	21 (12%)							
	T2								
T3									
T4									

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																									
				<table border="1"> <tr> <td>Lokale Wundinfektion</td> <td>2 (6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>54 (43%)</td> </tr> <tr> <td>Schlucken</td> <td>3 (9%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Atemwege</td> <td>2 (6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>8 (6,3%)</td> </tr> <tr> <td>Systemische/metabolische</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Pharyngokutane Fistel</td> <td>2 (6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>52 (41%)</td> </tr> </table>	Lokale Wundinfektion	2 (6%)	0	0	54 (43%)	Schlucken	3 (9%)	0	0	3 (2%)	Atemwege	2 (6%)	0	0	8 (6,3%)	Systemische/metabolische	0	0	0	5 (4%)	Pharyngokutane Fistel	2 (6%)	0	0	52 (41%)		
Lokale Wundinfektion	2 (6%)	0	0	54 (43%)																											
Schlucken	3 (9%)	0	0	3 (2%)																											
Atemwege	2 (6%)	0	0	8 (6,3%)																											
Systemische/metabolische	0	0	0	5 (4%)																											
Pharyngokutane Fistel	2 (6%)	0	0	52 (41%)																											
Weber RS, et al. (2003). Outcome of salvage total laryngectomy following	Setting/ Region: Italien, multizentrisch Rekrutierungszeitraum: 08/1992-05/2000 Einschlusskriterien : –histologisch gesichter Plattenepithelkarzinome des Larynx Stadium III-IV Teilnehmercharakteristika (gesamt) : N=517	Arm1: Radiotherapie + Induktionschemotherapie (Cis/5-FU), 2 Zyklen Response → 1 Zyklus→ RT Keine Response→ Laryngektomie	Laryngektomie Gesamtüberleben Krankheitsfreies Überleben	<table border="1"> <tr> <td>Nur Salvage-Laryngektomiete</td> <td>RT+ Induktionschemo (n=48)</td> <td>Radi- ochemo- therapie (n=27)</td> <td>Al- leini- ge RT (n=54)</td> </tr> </table>	Nur Salvage-Laryngektomiete	RT+ Induktionschemo (n=48)	Radi- ochemo- therapie (n=27)	Al- leini- ge RT (n=54)	Generierung der Randomisierungsequenz: (?) unklares Risiko	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Level of Evidence:																					
Nur Salvage-Laryngektomiete	RT+ Induktionschemo (n=48)	Radi- ochemo- therapie (n=27)	Al- leini- ge RT (n=54)																												

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population				Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse				methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 129(1):44-9. (Weber et al., 2003)		RT+ Induktionschemotherapie (n=48)	Radiochemotherapie	Nur Radiotherapie	<p><u>Arm2:</u> Radiotherapie (70Gy à 2Gy/d über 35 Tage)+ konkomitierende Chemotherapie (Cis d1,d22,d43)</p> <p><u>Arm3:</u> Alleinige Radiotherapie (70Gy à 2Gy/d über 35 Tage)</p> <p>+ Neck Dissection bei LK >3cm 6-8w nach RT</p>	Komplikationen	Notwendigkeit eine Laryngektomie n/N (%)	48/173 (28%)	27/172 (16%)	54/72 (31%)	<p>Verdeckte Gruppenzuteilung: (?) unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: (-) hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: (-) hohes Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten (-) hohes Risiko</p> <p>Selektives Reporting</p>	2b
	Alter, Jahre											
	Median	58	57	58								
	[Min-Max]	[38-74]	[40-70]	[38-77]								
	Geschlecht											
	Männer	36 (75%)	26 (96%)	44(81%)								
	Frauen	12 (25%)	1 (4%)	10(19%)								
	Tumorlokalisation											
	Supraglottisch	26 (54%)	16 (59%)	36 (67%)								
	Glottisch	22 (46%)	11 (41%)	18 (33%)								
	Tumorstadium											
	T2	9 (19%)	3 (11%)	5 (9%)								
T3, fixierte Stimmbänder	29 (60%)	15 (56%)	24 (44%)									
T3, nicht	8 (17%)	7 (26%)	19 (35%)									
Follow-Up nach Laryngektomie												
Alle Teilnehmer, Median [Min-Max]	35,4 [8,0-93,7]	39,0 [11,4-98,1]	36,5 [5,2-94,6]									
Alle lebenden Teilnehmer, Median [Min-Max]	47,1 [22,9-93,7]	48,1 [17,2-77,1]	48,1 [5,2-94,6]									
Gründe für Laryngektomie												
Rezidiv/Progress	30 (63%)	20 (74%)	36 (67%)									
Unzureichende Reponse	5 (10%)	0	0									

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence																																																																																												
	<table border="1"> <tr> <td>fixierte Stimmbänder</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>2 (4%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>6 (11%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lymphknotenstatus</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>25 (52%)</td> <td>16 (59%)</td> <td>29 (53%)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>10 (21%)</td> <td>7 (26%)</td> <td>11 (20%)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>12 (25%)</td> <td>4 (15%)</td> <td>14 (26%)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>1 (2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Krankheitsstadium n. AJCC</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>33 (69%)</td> <td>21 (78%)</td> <td>36 (67%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>15 (31%)</td> <td>6 (22%)</td> <td>18 (33%)</td> </tr> </table>	fixierte Stimmbänder				T4	2 (4%)	2 (7%)	6 (11%)	Lymphknotenstatus				N0	25 (52%)	16 (59%)	29 (53%)	N1	10 (21%)	7 (26%)	11 (20%)	N2	12 (25%)	4 (15%)	14 (26%)	N3	1 (2%)	0	0	Krankheitsstadium n. AJCC				III	33 (69%)	21 (78%)	36 (67%)	IV	15 (31%)	6 (22%)	18 (33%)			<table border="1"> <tr> <td>auf Chemotherapie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Residuelle Erkrankung nach RT</td> <td>9 (19%)</td> <td>4 (15%)</td> <td>15 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Ablehnung weiterer Behandlung</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nekrose</td> <td>2 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Dysfunktion des Larynx</td> <td>1 (2%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Überleben</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>69%</td> <td>71%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">P=0,73 (Logrank)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Krankheitsfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td>k.A.</td> <td>56%</td> <td>72%</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">P=0,50 (Logrank)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Komplikationen</td> </tr> <tr> <td>schwerwiegende Komplikationen</td> <td>21%</td> <td>19%</td> <td>24%</td> </tr> </table>	auf Chemotherapie				Residuelle Erkrankung nach RT	9 (19%)	4 (15%)	15 (28%)	Ablehnung weiterer Behandlung	1 (2%)	1 (4%)	0	Nekrose	2 (4%)	1 (4%)	1 (2%)	Dysfunktion des Larynx	1 (2%)	1 (4%)	1 (2%)	Überleben				2-Jahre	69%	71%	76%		P=0,73 (Logrank)			Krankheitsfreies Überleben				k.A.	56%	72%	69%		P=0,50 (Logrank)			Komplikationen				schwerwiegende Komplikationen	21%	19%	24%	<p>(?) unklares Risiko</p> <p>Schwächen: Kein Flow-Chart der Teilnehmer Methodenteil unvollständig, insbesondere keine Angaben zur Randomisierung Deskription der Teilnehmer nur für jene mit Salvage Laryngketomie. Kurzes Follow-Up Keine Fallzahlplanung beschrieben Keine Differenzierung von</p>	
fixierte Stimmbänder																																																																																																		
T4	2 (4%)	2 (7%)	6 (11%)																																																																																															
Lymphknotenstatus																																																																																																		
N0	25 (52%)	16 (59%)	29 (53%)																																																																																															
N1	10 (21%)	7 (26%)	11 (20%)																																																																																															
N2	12 (25%)	4 (15%)	14 (26%)																																																																																															
N3	1 (2%)	0	0																																																																																															
Krankheitsstadium n. AJCC																																																																																																		
III	33 (69%)	21 (78%)	36 (67%)																																																																																															
IV	15 (31%)	6 (22%)	18 (33%)																																																																																															
auf Chemotherapie																																																																																																		
Residuelle Erkrankung nach RT	9 (19%)	4 (15%)	15 (28%)																																																																																															
Ablehnung weiterer Behandlung	1 (2%)	1 (4%)	0																																																																																															
Nekrose	2 (4%)	1 (4%)	1 (2%)																																																																																															
Dysfunktion des Larynx	1 (2%)	1 (4%)	1 (2%)																																																																																															
Überleben																																																																																																		
2-Jahre	69%	71%	76%																																																																																															
	P=0,73 (Logrank)																																																																																																	
Krankheitsfreies Überleben																																																																																																		
k.A.	56%	72%	69%																																																																																															
	P=0,50 (Logrank)																																																																																																	
Komplikationen																																																																																																		
schwerwiegende Komplikationen	21%	19%	24%																																																																																															

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence												
				<table border="1" data-bbox="1339 448 1758 683"> <tr> <td>Leichte Komplikationen</td> <td>38%</td> <td>41%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>Pharyngokutane Fistel</td> <td>25%</td> <td>30%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">p>0,05</td> </tr> </table> <p data-bbox="1339 754 1525 775"><u>Fazit der Autoren:</u></p> <p data-bbox="1339 786 1792 1337">Organerhalt b fortgeschrittenen Larynx-tumore ist inzwischen anerkannt als brauchbare Alternative für eine totale Larynxgektomie. Eine Salvage-Laryngektomie ist bei ungefähr einem Drittel der Fälle nötig, die initial mit Induktionschemotherapie+RT oder alleiniger Radiotherapie behandelt wurden. Außerdem benötigen nur ungefähr 5% der Pat. eine Laryngektomie wg. behandlungsassoziierten toxischen Nebenwirkungen wie z.B. Bestrahlungsnekrose oder Aspiration. Die häufigste Komplikation nach Salvage-Laryngektomie ist eine pharyngokutane Fistel. [...] Die lokoregionale Kontrolle nach einer Salvage Laryngektomie ist exzellent. Nach nicht-chirurgischer Therapie bei Larynkarzinome ist das</p>	Leichte Komplikationen	38%	41%	28%	Pharyngokutane Fistel	25%	30%	15%	p>0,05				<p data-bbox="1803 453 1962 804">primären/sekundären Endpunkten Keine Angabe zur pot. Interessenskonflikten Mutliple stat. Test ohne Korrektur des Signifikanzniveaus</p> <p data-bbox="1803 847 1962 1267">Stärken: Angaben zum Funding Potentielle Interessenskonflikte detailliert berichtet Standardisierte Fragebögen zur QoL (E-ORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)</p>	
Leichte Komplikationen	38%	41%	28%															
Pharyngokutane Fistel	25%	30%	15%															
p>0,05																		

2.13. Evidenztabelle Schlüsselfrage 8: Salvage Surgery (Primärtumor, Hals/Neck): Wann (nach Induktionschemotherapie, nach primärer Radiochemotherapie) und wie extensiv?

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp/ Level of Evidence
				Überleben bei Pat., die einer Salvage Laryngkektomie bedürfen niedriger als bei jenen Pat. die am Ort des Primärtumors konitnuierlich krankheitsfrei bleiben.	Funding: National Cancer Institute (Bethesda, Maryland), Fonds Cancer (Belgien)	

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
----------	--	---	------------------------------------	------------	--	--

2.14.1. Spezifische Leitlinien

<p>Yoo, J., et al. (2013). Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. <i>Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)</i> 25(4): e33–e66.</p> <p>(Yoo et al., 2013)</p> <p>Guideline entwickelt von: Head and Neck Cancer DSG (Disease Site Group) of Cancer Care Ontario's PEBC</p>	<p>Suchstrategie: wie in Facey et al. (2007), s. dort oder auf Anfrage beim Autor dieses Review</p> <p>Suchzeitraum: 2005 bis 2011 gesucht in Ergänzung zu HTA-Report von Facey et al. (2007). In jenem gesucht von 2000 bis August 2005, ohne Einschränkung auf H&N Cancer.</p> <p>Datenbanken: MEDLINE und EMBASE</p> <p>Anzahl Fundstellen: keine Angaben</p> <p>Einschlusskriterien: alle Ergebnisse aus Facey (2007) plus systematische Reviews und Primärstudien, falls Thematik FDG-PET bei H&N-CA des Menschen und falls Evidenz betreffend diagnostischer Genauigkeit, Änderungen im Patientenmanagement, klinische Endpunkte oder Therapieeffekte enthalten. Primärstudien, wenn prospektive klinische Studien, publiziert nach Ende der Suche von Facey 2007, Vollartikel in einem peer-reviewed Journal, Einschluss von mindestens</p>	<p>PET-CT vs. Standard-Referenz</p> <p>Es wurde nicht mehr zwischen PET und PET-CT unterschieden, da PET alleine als veraltet gilt, und PET-CT als der heutige Standard. Daher umfasst in dieser Guideline der Ausdruck PET beides.</p>	<p>Zielsetzung: Eine Meta-Analyse der Daten war nicht geplant, ebenso wie bei Facey et al. (2007), da man von einer zu starken Heterogenität ausging.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse und Empfehlungen fassen die Erkenntnisse zu Diagnostik/Staging und Recurrence/Restaging aus 9 systematischen Reviews (SR) und den Primärstudien zusammen. Die Evidenz der 53 neu hinzugekommenen Primärstudien ist zusätzlich in einer Tabelle in dieser Guideline (Yoo et al., 2013) einzeln dargestellt, die der 31 von Facey et al. nicht nochmals.</p> <p>Endpunkte: Sensitivität und Spezifität. Diese und weitere Testgütekriterien aus einzelnen Publikationen im Appendix der Guidelines</p> <p>Ergebnisse zu Rezidivuntersuchung und Restaging mit PET:</p> <p>Hierfür waren Daten aus 2 SR mit Einschluss von 15 bzw. 10 Primärstudien, sowie 7 zusätzlichen Primärstudien in die UK HTA (Facey et al., 2007) eingeschlossen. Die Studien zeigten für PET für das Restaging von Rezidiven eine Sensitivität von ca. 80% mit einer Spezifität von mindestens 90%, was eine etwas höhere Genauigkeit bedeutet als mit CT/MRI.</p> <p>Im Update für 2005–2011 wurden Ergebnisse aus 10 zusätzlichen Primärstudien wie folgt eingeschlossen:</p> <p>Patienten, die hinsichtlich lokoregionaler Rezidive untersucht werden und bei denen eine Salvage Therapie erwogen wird, sollten zur Unterstützung einer maßgeschneiderten Therapie mit PET untersucht werden. Beispiele gibt es für Larynx, Schädelbasis, Nasopharynx, Speicheldrüsen und Neck disease (Chen 2006, <i>Head</i></p>	<p>Ergebnisse</p>	<p>Evaluiert nach DELBI Domäne 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewendet – trifft vollständig zu (4 Punkte) ○ Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben – trifft weitgehend zu (3 Punkte, kein Flow-Chart oder Anzahl Fundstellen) - Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben – trifft vollständig zu (4 Punkte) ○ Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken 	<p>Studientyp: Guideline</p> <p>Level of Evidence: entfällt</p> <p>Qualität: moderat</p>
---	--	---	--	-------------------	--	---

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
(Program in Evidence-based Care)	<p>n=12 Patienten mit H&N CA und wenn geeigneter Referenz-Standard verwendet wurde (histologische Bestätigung und klinischer Follow-up).</p> <p>Ausschlusskriterien: keine weiteren angegeben.</p> <p>Im Abstract- und Vollversions-Screening ausgeschlossen: keine Angaben</p> <p>Anzahl eingeschlossener Publikationen: 9 systematische Reviews (5 aus Facey (2007) und 4 neu) und 84 Primärstudien (31 aus Facey (2007) und 53 neu)</p>		<p><i>Neck</i>; Gordin 2006, <i>Laryngoscope</i>; Brouwer 2008, <i>Radiother Oncol</i>; Chan 2006, <i>J Nucl Med</i>; Gil 2007, <i>Head Neck</i>; Roh 2008; <i>Eur J Surg Oncol</i>).</p> <p>Abgral et al. (2009, <i>J Nuc Med</i>) und Isles et al. (2008, <i>Clin Otolaryngo</i>) bestätigten die Effektivität von PET im Nachweis von HNSCC-Rezidiven. Dagegen fanden Inohara et al. (2009, <i>Acta Oto-Laryngo</i>), dass PET keinen zusätzlichen Nutzen bei der Bestimmung persistierender Lymphknotenmetastasen nach Chemo-Radiotherapie bietet.</p> <p>Für die Rolle von PET in der Bestimmung des Status einer Neck-Lymphadenopathie nach Radiotherapie oder Chemoradiotherapie legt die Evidenz nahe, dass ein von PET geleitetes Management des Halses nach Therapie dienlich ist, bei Patienten mit PET-negativen residualen CT-Abnormalitäten Neck Dissektions zu ersparen (Porceddu 2011, <i>Head Neck</i>).</p> <p>Empfehlungen:</p> <p>Für das Restaging von Patienten, für die eine major Salvage-Behandlung (OP oder anderes) geplant ist, sollte PET benutzt werden. Während der Diskussion dieser Empfehlung wurden keine wesentlichen Fragen erhoben.</p> <p>Diskussion:</p> <p>PET ist bei der Diagnose und Staging von H&N CA von signifikanter Bedeutung wegen seines Wertes im Nachweis von distanter und regionaler Erkrankung zusätzlich zu konventionellen bildgebenden Verfahren. PET liefert zusätzliche Information zur Bestimmung der Lage eines okkulten Primärtumors. Es gibt starke Evidenz, dass PET-Imaging wertvoll bei der Aufdeckung von distanten Metastasen ist und hierin besser als konventionelle bildgebende Methoden. Der Vorteil von PET ist überdeutlich bei Patienten mit hohem Risiko für distante Erkrankungen, eingeschlossen lokaler fortgeschrittener und nasopharyngealer Karzinome.</p> <p>Hinsichtlich Rezidiven und Tumornachsorge, legt die vorhandene Evidenz nahe, dass Erkrankungsstellen, die klinisch für ein Assessment zugänglich sind, nicht</p>	<p>berücksichtigt – trifft ansatzweise zu (2 Punkte)</p> <p>● Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft überhaupt nicht zu (1 Punkt, Teile sind getrennt)</p> <p>● Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden – trifft ansatzweise zu (2 Punkte, nur knapper Hinweis „reviewed as needed“)</p> <p>● Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben – trifft ansatzweise zu (2 Punkte, nur knapper Hinweis „updated as needed“)</p>		

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
				von PET-Imaging profitierten. Für Erkrankungsstellen, die entweder nicht zugänglich oder schwierig zu untersuchen sind, zeigte PET signifikante Vorteile gegenüber einer konventionellen Evaluation. Zwar sind die Daten für eine Empfehlung triftig, aber spärlich vorhanden. Prospektive Daten durch das Ontario Provinz-Register und durch weitere klinische Studien sollten gewonnen werden, um zusätzliche Information zu dieser Frage zu liefern.		

2.14.2. Aggregierte Evidenz, systematische Reviews

<p>Gao, S., et al. (2014). 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. <i>A meta-analysis. Oral Oncol.</i> 50(3): 163-167. (Gao et al., 2014)</p>	<p>Suchstrategie: (1) PET OR positron emission tomography, (2) head and neck cancer, and (3) restaging OR recurrence OR distant metastases.</p> <p>Suchzeitraum: bis 05.10.2013</p> <p>Datenbanken: MEDLINE und EMBASE Anzahl Fundstellen: 796</p> <p>Einschlusskriterien: (1) 18-FDG PET-CT zur Evaluation von distanten Metastasen bei verdächtigen HNC-Rezidiven nach definitiver Therapie, (2) histopathologische Analyse und/oder klinisches und bildgebendes Follow-up als Referenzstandard, (3) Angaben zu Anzahl richtig und falsch positiver, sowie richtig und falsch negativer Ergebnisse, (4) Einzelstudien mit per-imaging Analyse, (5) Studien mit mindestens 10 Patienten.</p>	<p>18-FDG-PET-CT vs. Standard-Referenz</p> <p>Nutzen von 18FDG PET-CT für das Screening von distanten Metastasen bei verdächtigen Fällen mit HNC-Rezidiv nach definitiver Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität, - Spezifität, - diagnostisches Odds Ratio (OR), - positive und negative Likelihood Ratio (LR), - summary receiver operating curves (SROC), - negativer prädiktiver Wert (NPV) 	<p>Studienanzahl: 10 Population: 756</p> <p>Gepoolte Werte bei Einschluss aller 10 PET-CT Studien (mit 797 bildgebende Untersuchungen bei n=756) bzw. der 6 PET-CT Studien, bei denen alle Patienten initial eine Radiotherapie (RT) erhielten (504 bildgebende Untersuchungen bei n=488) (s. Table 3 unten):</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>10 PET-CT Studien (95% CI)</th> <th>6 PET-CT Studien nach RT (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität:</td> <td>92% (83% - 96%)</td> <td>93% (80% - 98%)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität:</td> <td>95% (91% - 97%)</td> <td>96% (94% - 98%)</td> </tr> <tr> <td>Diagnostisches OR:</td> <td>195 (65,1 - 584)</td> <td>384 (91,2 - 1611)</td> </tr> <tr> <td>Positive LR:</td> <td>16,7 (9,9 - 28,4)</td> <td>26,2 (15,5 - 44,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	10 PET-CT Studien (95% CI)	6 PET-CT Studien nach RT (95% CI)	Sensitivität:	92% (83% - 96%)	93% (80% - 98%)	Spezifität:	95% (91% - 97%)	96% (94% - 98%)	Diagnostisches OR:	195 (65,1 - 584)	384 (91,2 - 1611)	Positive LR:	16,7 (9,9 - 28,4)	26,2 (15,5 - 44,1)	<ul style="list-style-type: none"> ● Suchstrategie, Zeitraum, Datenbanken angegeben, auch Referenzlisten gescreent. Search term nicht ganz exakt angegeben ● Ein- und Ausschlusskriterien angegeben, Flow-Chart vorhanden ● Qualitätsassessment durchgeführt mit QUADAS, Qualität der eingeschlossenen Studien 10-12 von 14 Punkten, meist 12 ● Verblindung des Assessment wurde überprüft, war aber in eingeschlossenen Studien nicht gegeben, Hinweis in Meta-Analyse korrekt 	<p>Studientyp: Systematisches Review mit Meta-Analyse</p> <p>Level of Evidence: 2a</p> <p>Qualität: hoch</p>
Endpunkte	10 PET-CT Studien (95% CI)	6 PET-CT Studien nach RT (95% CI)																		
Sensitivität:	92% (83% - 96%)	93% (80% - 98%)																		
Spezifität:	95% (91% - 97%)	96% (94% - 98%)																		
Diagnostisches OR:	195 (65,1 - 584)	384 (91,2 - 1611)																		
Positive LR:	16,7 (9,9 - 28,4)	26,2 (15,5 - 44,1)																		

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität			
	<p>Ausschlusskriterien: (1) Studien der gleichen Studiengruppe (2) unterschiedliche Handhabung der Referenzstandards bei positiven und negativen Patienten, (3) Studien basierten auf per-Läsions-Analyse, (4) nur als Konferenz-Abstract oder letter to the editor.</p> <p>Im Abstract-Screening ausgeschlossen: 761</p> <p>In Vollversionsscreening ausgeschlossen: 25</p> <p>Anzahl eingeschlossener Arbeiten: 10 (s. Table 1)</p> <p>Chen (2006), Anticancer Res. Gourin (2009), Laryngoskope Commoretto (2008), Radiology Kao (2009), Cancer Abgral (2009), J Nucl Med Ng (2010), Eur Radiol Ng (2011), Eur J Nucl Med Mol Imaging Lamarre (2012), Am Otolaryngol Fakhry (2012), Clin Otolaryngol Yi (2012), J Surg Oncol</p>			<table border="1" data-bbox="1144 451 1624 512"> <tr> <td>Negative LR:</td> <td>0,09 (0,04 - 0,18)</td> <td>0,07 (0,02 - 0,23)</td> </tr> </table> <p>OR: Odds Ratio; LR: Likelihood Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall</p> <p>Das diagnostische OR ist die Relation des Odds eines positive Tests eines erkrankten Patienten zu dem Odds eines positiven Tests eines Patienten ohne Erkrankung und geht von 0 bis ∞, höhere Werte bedeuten höhere Genauigkeit. Diagnostische OR und positive LR bedeuten hier eine ausreichende bis hohe Genauigkeit zur Diagnose von distanten Metastasen.</p> <p>Die gewichtete Area unter der SROC war 0,97 (95% CI: 0,96 - 0,98).</p> <p>Unter der Annahme einer Prävalenz distanter Metastasen von 10%, 20% und 30%, wären die NPV mit 18FDG PET-CT 99%, 98% bzw. 96%.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>18FDG PET-CT hat eine hohe Sensitivität und Genauigkeit für das Screening distanter Metastasen vor Salvage Therapie bei Patienten mit verdächtigem H&N Karzinom.</p>	Negative LR:	0,09 (0,04 - 0,18)	0,07 (0,02 - 0,23)	<ul style="list-style-type: none"> ● Bivariates Model angewendet, das die Heterogenität berücksichtigt. Teilweise lag Heterogenität vor, teilweise nicht, Unterschiede nicht diskutiert. Werte des Tests für Q und I2 sind angegeben ● Publication bias: Angabe über möglichen Publication bias aufgrund Ausschluss von Konferenzberichten und Letters ● Sonstige Schwächen: Keine Angaben zu Referenzverfahren in dieser Meta-Analyse. Der Referenzstandard im Detail sei bei 20% der eingeschlossenen Studien nicht angegeben. 	
Negative LR:	0,09 (0,04 - 0,18)	0,07 (0,02 - 0,23)							

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
----------	--	---	------------------------------------	------------	--	--

zu Gao S., et al. (2014).

Table 1
The clinical characteristics and study quality of ¹⁸F-DG PET-CT.

Study	Origin	Design	No. of patients	No. of imaging examinations	Initial radiotherapy	Age (y)	Male (%)	Analysis method	Follow-up time (m)	QUADAS#
Chen [6]	Taiwan	Retro	50	66	All patients	16–83	76.5	Qualitative	≥ 6	12
Comoretto [7]	Italia	Retro	63	63	All patients	13–79	69.8	Qualitative	≥ 6	12
Gourin [5]	USA	Retro	64	64	Not all patients	38–77	71.9	Semiquantitative	18(mean)	11
Kao [8]	USA	Retro	80	80	All patients	18–86	72.5	Qualitative	≥ 11	12
Abgral [9]	France	Prosp	91	91	Not all patients	59.4 ± 9.4	85.7	Qualitative	≥ 12	12
Ng [14]	Taiwan	Prosp	179	179	All patients	19–84	76	Qualitative	≥ 12	12
Ng [15]	Taiwan	Prosp	79	79	All patients	33–74	88.6	Qualitative	≥ 12	12
Lamarre [16]	USA	Retro	31	56	Not all patients	58(mean)	56	Qualitative	45(mean)	10
Fakhary [17]	France	Retro	37	37	All patients	44–85	86.5	Unclear	≥ 6	11
Yi [18]	Korea	Retro	82	82	Not all patients	27–87	80.5	Unclear	≥ 6	11

Prosp = Prospective; Retro = Retrospective; # = The number of items assessed as "yes" in the QUADAS tool.

Table 3
Summary estimates of sensitivity, specificity, DOR, PLR, and NLR for ¹⁸F-DG PET-CT.

Study	Study (n)	No. of patients	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
All studies	10	756	0.92 (0.83–0.96)	0.95 (0.91–0.97)	195 (65.1–584)	16.7 (9.9–28.4)	0.09 (0.04–0.18)
Studies with all patients receiving radiotherapy	6	488	0.93 (0.80–0.98)	0.96 (0.94–0.98)	384 (91.2–1611)	26.2 (15.5–44.1)	0.07 (0.02–0.23)

DOR = Diagnostic odds ratio; PLR = Positive likelihood ratios; NLR = Negative likelihood ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

Brouwer, J., et al. (2008). Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma	Suchstrategie: Keywords und MESH terms für "computed tomography," "magnetic resonance imaging," "thallium," "carcinoma," "recurrence," "head and neck," and "larynx." Suchzeitraum: 01/1990–04/2006	18-FDG-PET-CT vs. Standard-Referenz Keine für Meta-Analyse verwertbare Evidenz zu CT, MRI, 201TI-	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz und Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit von CT, MRI, 201TI-Szintigraphie und F-18-FDG-PET-CT – Sensitivität,	Studienanzahl: 8 Studien mit akzeptabler Qualität hinsichtlich interner und externer Validität und Generalisierbarkeit. Bei gepoolter Statistik wegen anderem Studiendesign 1 Publikation ausgeschlossen (Stokkel 1998) – Charakteristika s. Table 3 unten. Population: 180	<ul style="list-style-type: none"> Suchstrategie, Zeitraum, Datenbanken angegeben, auch Referenzlisten gescreent. Search term nicht ganz exakt angegeben Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (kein Flow- 	Studientyp: Systematisches Review mit Meta-Analyse Level of Evidence: 3a Qualität: hoch
---	--	--	---	--	---	--

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität						
<p>after radiotherapy. <u>Head Neck</u> 30(7): 889-897. (Brouwer et al., 2008b)</p>	<p>Datenbanken: MEDLINE und EMBASE</p> <p>Anzahl Fundstellen: 206 zu 18-FDG-PET, 1270 zu CT, 667 zu MRI, 124 zu 201TI Szintigraphie</p> <p>Einschlusskriterien: kurative Radiotherapie (RT) wegen primärem Larynx-CA ; imaging während follow-up mit CT/MRI/201TI Szintigraphie/18FDG-PET; Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Holländisch; Bezüglich "PET" duale Head Gamma Kameras mit Coincidence Detection sowie Full Ring Scanner; Studien mit mindestens 7 Patienten.</p> <p>Ausschlusskriterien: Case Reports, Editorials, Letters, Comments, Reviews, Doppelpublikationen zur gleichen Studienpopulation, Behandlungen mit Chemo-RT, CT oder MRI-Artikel, die vor 1990 veröffentlicht wurden (unter der Annahme, dass ältere Scan-Techniken in der Qualität unterlegen sind).</p> <p>Anzahl eingeschlossener Arbeiten: 8 zu 18-FDG-PET Keiner der Artikel zu CT, MRI oder 201TI Szintigraphie entsprach den Einschlusskriterien</p>	<p>Szintigraphie gefunden, Ergebnisse aus Daten der hier eingeschlossenen Publikationen verbal dargestellt</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spezifität, - summary receiver operating curves (SROC) 	<p>Gepoolte Werte bei Einschluss von 7 Studien zu 18-FDG-PET :</p> <table border="1" data-bbox="1144 523 1624 767"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Schätzer aus 7 Studien zu 18-FDG-PET-CT (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität:</td> <td>89% (80% - 94%)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität:</td> <td>74% (64% - 83%)</td> </tr> </table> <p>95% CI: 95% Konfidenzintervall</p> <p>Die SROC-Kurve, welche die diagnostischen Fähigkeiten von 18-FDG-PET und die Variation zwischen den Ergebnissen der individuellen Studien zeigt, zeigt hier Werte im oberen linken Quadranten. (Q-Punkt nicht angegeben, liegt optisch bei ca 86-87%.)</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>Die diagnostische Genauigkeit von 18-FDG-PET ist vielversprechend und sollte mit einer randomisierten Studie belegt werden, die auf einem Vergleich zwischen konventionellen diagnostischen Verfahren und 18-FDG-PET beruht. Die gepoolten Schätzer für Sensitivität und Spezifität rechtfertigen eine solche Studie</p>	Endpunkte	Schätzer aus 7 Studien zu 18-FDG-PET-CT (95% CI)	Sensitivität:	89% (80% - 94%)	Spezifität:	74% (64% - 83%)	<p>Chart, aber Verfahren beschrieben)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Qualitätsassessment durchgeführt mit ausführlich angegebenen Kriterien nach Cochrane ● Verblindung des Assessment war vorhanden in den 7 gepoolten Studien ● Random Effects Model angewendet, das die Heterogenität berücksichtigt. Milde Heterogenität für Spezifität war festgestellt worden, Werte der Tests für Q und I2 sind angegeben ● Publication bias: Nicht diskutiert, aber möglicherweise vorhanden ● Sonstige Limitationen: Definition eines positiven Scan variierte (bei 4 Studien nur visuell erhoben), follow-up Zeitraum teilweise kürzer als 12 Monate, aber bei größeren weitgehend o.k. 	
Endpunkte	Schätzer aus 7 Studien zu 18-FDG-PET-CT (95% CI)											
Sensitivität:	89% (80% - 94%)											
Spezifität:	74% (64% - 83%)											

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
	McGuirt (1995), Ann Otol Rhinol Laryngol Kim (1998), Clin Nucl Med McGuirt (1998), Ann Otol Rhinol Laryngol Greven (1997), Cancer J Sci Am Austin (1995), Otol Head Neck Surg Terhaard (2001), Head Neck Stokkel (1998), J Nucl Med Cobben (2004), J Nucl Med				● Stärken: sehr ausführliche Tabellen zu den eingeschlossenen Publikationen und Qualitätsassessment	

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
----------	--	---	------------------------------------	------------	--	--

Zu Brouwer, J., et al. (2008).

Table 5. Characteristics of the studies.

Study	Population			Reference test	Diagnostic performance (95% CI)	Prevalence (pre-test probability)
	n	M/F/age, y	TNM stage			
McGuirt et al ¹⁵	13	-/-/-	-	HP FU > 2jr	Se 6/7 = 86% (49-97%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)	54%
Austin et al ¹⁹	7	-/-/-	T2 3x T3 4x	HP FU 7-24 mo	Se 2/2 = 100% (34-100%) Sp 4/5 = 80% (38-96%)	29%
Greven et al ¹⁸	31	-/-/-	T1-T4	HP FU 4-45 mo	Se 12/15 = 80% (55-93%) Sp 13/16 = 81% (57-93%)	48%
Kim et al ¹⁶	8	-/-/47-69	2 CIS 6 T1	HP FU 10-24 mo	Se 1/1 = 100% (21-100%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)	14%
McGuirt et al ¹⁷	38	-/-/-	-	HP FU 8-40 mo	Se 17/20 = 85% (64-95%) Sp 12/18 = 67% (44-84%)	53%
Stokkel et al ²¹	11	11/0/51-71	-	HP FU mean 5.2 mo	Se 6/6 = 100% (61-100%) Sp 5/5 = 100% (57-100%)	54%
Terhaard et al ²⁰	75	65/10/37-75	T1 21x T2 36x T3 11x T4 7x	HP FU > 12 mo	Se 34/37 = 92% (79-97%) Sp 24/38 = 63% (47-77%)	49%
Cobben et al ²²	8	-/-/50-91	T1N0-T4N0 T3N1	HP	Se 5/5 = 100% (57-100%) Sp 3/3 = 100% (44-100%)	63%

Abbreviations: M, male; F, female; HP, histopathology; FU, follow-up; CI, confidence interval; Se, sensitivity; Sp, specificity.

<p>Isles, M. G., et al. (2008). A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of</p>	<p>Suchstrategie: Keywords: 'positron emission tomography' or 'PET' in einzelner Kombination mit Keywords für head and neck, larynx, pharynx, hypopharynx,, oropharyngeal, oral und neck. Suchzeitraum: bis 31/10/2007</p>	<p>18-FDG-PET vs. Standard-Referenz (meist histologischer Befund von Biopsie oder OP) PET-Images können visuell inter-</p>	<p>Ziele: - Bestimmung der Genauigkeit von PET bei der Aufdeckung rezidivierender oder persistierender HNSCC nach</p>	<p>Studienanzahl: 27 Studien mit Qualitätsscores von 8-12 von maximal 14; höchste Scores für Qualität des Reporting bei allen erreicht, bezüglich Variabilität und Bias jedoch Abstriche in unterschiedlichem Maße. In keiner der Studien Randomisierung, aber häufig Verblindung der Images-Auswerter hinsichtlich klinischer Daten und anderweitiger bildgebender Verfahren. Populationen variierten in Lokalisation und Stadium</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Suchstrategie, Zeitraum, Datenbanken angegeben, auch Referenzlisten gescreent. Search term nicht ganz exakt angegeben ● Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (kein Flow- 	<p>Studientyp: Systematisches Review mit Meta-Analyse Level of Evidence: 2a Qualität: hoch</p>
--	--	--	--	--	---	---

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität															
<p>head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. <u>Clin.Otolaryngol.</u> 33(3): 210-222.</p> <p>(Isles et al., 2008)</p>	<p>Datenbanken: Cochrane, MEDLINE und PubMed</p> <p>Anzahl Fundstellen: 1871 incl. Screening von Referenzlisten</p> <p>Einschlusskriterien: 1) Prospektive und retrospektive Studien; 2) Patienten mit HNSCC; 3) FDG-PET in post-Therapie-Phase nach primärer Behandlung mit Radiotherapie oder Chemoradiotherapie; 4) Mindestdaten zu Sensitivität, Spezifität oder falsch positiven/falsch negativen Raten entweder für Primärstelle oder Neck Disease.</p> <p>Ausschlusskriterien: Reviews explizit angegeben, anderes über Einschluss-(Eligibilitäts)-kriterien definiert</p> <p>Anzahl eingeschlossener Arbeiten: 27 (Liste eingeschlossener Studien s. Table 2 und Table 3, unten)</p>	<p>pretiert werden oder mit semi-quantitativen Techniken wie dem standard uptake value (SUV). Es ist jedoch schwierig für letztere Normalwerte zu definieren, da normale Gewebe hohe SUV-Level zeigen.</p>	<p>Radiotherapie (RT) oder Chemoradiotherapie (CRT) sowohl an Primärstelle als auch im Hals</p> <p>- Bestimmung des besten Timing für PET nach CRT</p> <p>- Entwicklung von Guidelines für die post-CRT-Kontrolle durch PET</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität, - Spezifität, - Anteil falsch positiver Ergebnisse, - Anteil falsch negativer Ergebnisse - Positiver prädiktiver Wert (PPV) 	<p>Population: In Paper nicht angegeben; berechnet 658 für Primärlokalisationen und 435 für Lymphknoten (LK)-Metastasen</p> <p>Tab. : Gepoolte Werte für die diagnostische Qualität von PET zum Nachweis rezidivierender oder persistierender HNSCC:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkte</th> <th>Nachweis an Primär-lokalisation (95% CI)</th> <th>Nachweis von LK-Metastasen (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivität:</td> <td>94% (87% - 97%)</td> <td>74% (50% - 89%)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität:</td> <td>82% (76% - 86%)</td> <td>88% (74% - 95%)</td> </tr> <tr> <td>PPV</td> <td>75% (68% - 82%)</td> <td>49% (29% - 70%)</td> </tr> <tr> <td>NPV</td> <td>95% (92% - 97%)</td> <td>96% (84% - 99%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95% CI: 95% Konfidenzintervall</p> <p>Die Sensitivität war höher bei Scans, die ab 10 Wochen nach Therapie durchgeführt wurden.</p> <p>Schwache Korrelation zwischen Sensitivität und Spezifität über Korrelation zwischen logit der Sensitivität mit logit der Spezifität wurde festgestellt: -0,25 für Primärlokalisationen und 0,03 für LK-Metastasen.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>PET ist in der untersuchten Fragestellung von hoher Genauigkeit. Jedoch ist das Verfahren früh nach der Behandlung weniger sensitiv und zeigt wenig anatomische Details. PET dürfte die Notwendigkeit für Endoskopien als Check und für geplante Neck Dissektions reduzieren. Ein Protokoll für seinen Einsatz in der</p>	Endpunkte	Nachweis an Primär-lokalisation (95% CI)	Nachweis von LK-Metastasen (95% CI)	Sensitivität:	94% (87% - 97%)	74% (50% - 89%)	Spezifität:	82% (76% - 86%)	88% (74% - 95%)	PPV	75% (68% - 82%)	49% (29% - 70%)	NPV	95% (92% - 97%)	96% (84% - 99%)	<p>Chart, aber Verfahren beschrieben</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Qualitätsassessment durchgeführt mit QUADAS ● Verblindung des Assessment war häufig vorhanden in den gefundenen Studien ● Random Effects Model angewendet, das die Heterogenität berücksichtigt. Niedrige Fallzahlen erlaubten keine Subgruppen-Analyse, um mehr über die Ursachen der Heterogenität auszusagen ● Publication bias: Nicht diskutiert, aber möglicherweise vorhanden ● Sonstige Limitationen: Meta-Analyse von Studien mit geringem - mäßigem Evidenzniveau, die das Risiko von signifikantem Bias haben. 	
Endpunkte	Nachweis an Primär-lokalisation (95% CI)	Nachweis von LK-Metastasen (95% CI)																			
Sensitivität:	94% (87% - 97%)	74% (50% - 89%)																			
Spezifität:	82% (76% - 86%)	88% (74% - 95%)																			
PPV	75% (68% - 82%)	49% (29% - 70%)																			
NPV	95% (92% - 97%)	96% (84% - 99%)																			

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
			- Negativer prädiktiver Wert (NPV) Anwendung eines bivariaten Random Effects Modells, beschrieben von Reitsma et al. (2005) und Harbord et al. (2007)	post-therapeutischen Überwachung wird vorgeschlagen. Key Points der Analyse s. unten.	● Stärken: sehr ausführliche Tabellen zu den eingeschlossenen Publikationen und Qualitätsassessment	

Zu Isles et al., 2008

Table 2. Accuracy of PET in detecting persistent/recurrent disease at the primary site after radiotherapy/chemoradiotherapy

Study	Number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	QUADAS score
Bongers <i>et al.</i> ²⁰							
Ist scan	80	100	56.9	56.9	100	72.5	11
Rpt scan	80	100	85.4	86.7	100	92.5	11
Chaiken <i>et al.</i> ²⁷	14	100	77.8	71.4	100	85.7	11
Farber <i>et al.</i> ²³	14	85.7	85.7	85.7	85.7	85.7	10.5
Gandhi <i>et al.</i> ²⁶	19	100	50	64.3	100	73.7	11.5
Goerres <i>et al.</i> ¹¹	26	90.9	93.3	90.9	93.3	92.3	9
Greven <i>et al.</i> ¹⁰							
At 1/12	22	66.7	100	100	81.3	86.4	11
At 4/12	18	100	91.7	85.7	100	94.4	11
Greven <i>et al.</i> ²⁴	31	80	81.3	80	81.3	80.6	10
Hanasono <i>et al.</i> ¹²	22	50	83.3	40	88.2	77.3	9.5
Horiuchi <i>et al.</i> ³²	31	66.7	80	44.4	90.9	77.4	11.5
Kim <i>et al.</i> ¹⁹	8	100	100	100	100	100	10.5
Kim <i>et al.</i> ²⁸	97	83.3	91.8	58.8	97.5	90.7	10
Kitagawa <i>et al.</i> ¹⁷	23	100	89.5	66.7	100	91.3	10

Keypoints

- PET is highly accurate for detecting recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma following chemoradiotherapy, with a sensitivity of 94% and specificity of 82%.
- A negative PET scan is highly predictive of the absence of disease, with a negative predictive value of 95%. As a result PET may have the potential to obviate the requirement for planned neck dissections or surveillance endoscopies.
- Sensitivity of PET scanning is decreased if the interval between treatment and scan is less than 10 weeks.
- Early studies of co-registered PET/computed tomography scanning have yet to demonstrate superior accuracy to PET alone for post-treatment surveillance. More research is required to clarify the role of this new technique.

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Kubota <i>et al.</i> ¹⁵							
Overall	43	87.5	77.8	70	91.3	81.4	9.5
0.8 to 2/12	12	60	71	60	71.4	66.7	9.5
2 to 5/12	17	100	73	66.7	100	82.4	9.5
6 to 11/12	7	100	100	100	100	100	9.5
>12/12	7	100	67	80	100	85.7	9.5
Li <i>et al.</i> ²²	23	90.9	83.3	83.3	90.9	8	10.5
Lowe <i>et al.</i> ⁸	30	100	92.9	94.1	100	96.7	9
McCollum <i>et al.</i> ¹⁸							
ICT	26	100	65	27.3	100	69.2	11
Rege <i>et al.</i> ²¹	15	87.5	85.7	87.5	85.7	86.7	11
Stokkel <i>et al.</i> ⁹	11	100	100	100	100	100	8.5
Stokkel <i>et al.</i> ¹⁶	48	100	70.9	77.4	100	85.4	11
Terhaard <i>et al.</i> ¹³							
1st scan	75	91.9	63.2	70.8	88.9	77.3	12
Rpt scans	75	97.3	81.6	83.7	96.9	89.3	12

ICT, induction chemotherapy; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; QUADAS, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool.⁴¹

2.14. Evidenztabelle Schlüsselfrage 10: Nutzen und Risiken der bildgebenden Diagnostik zur Rezidiverkennung. Rezidiverkennung durch PET, PET-CT?

Referenz	Literatursuche/ Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossene Publikationen	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence / Qualität
----------	--	--	---------------------------------------	------------	---	---

Table 3. Accuracy of PET in detecting persistent/recurrent disease in the neck after radiotherapy/chemoradiotherapy

Study	Number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	QUADAS
Brkovich <i>et al.</i> ²⁵	21	75	64.7	33	91.7	66.7	11.5
Goguen <i>et al.</i> ²⁹	21	40	56.3	22.2	75	53.4	9
Greven <i>et al.</i> ¹⁰							
At 1/12	22	75	92.9	85.7	86.7	86.4	11
At 4/12	18	100	93.8	66.7	100	94.4	11
Hanasono <i>et al.</i> ¹²	22	85.7	73.3	60	91.7	77.3	9.5
Kim <i>et al.</i> ²⁸	97	100	98.9	83.3	100	99	10
Kitagawa <i>et al.</i> ¹⁷	23	NA*	73.9	NA*	100	73.9	10
McCollum <i>et al.</i> ¹⁸	24	66.7	53	46.2	72.7	58.3	11
Porceddu <i>et al.</i> ³³	32	NA*	100	NA*	96.9	96.9	8
Rege <i>et al.</i> ²¹	15	100	100	100	100	100	11
Rogers <i>et al.</i> ⁴	12	45.5	100	100	14.3	50	11.5
Tan <i>et al.</i> ³⁰	72	25	82.8	15.4	89.8	76.4	9
Yao <i>et al.</i> ¹⁴	70	100	94	42.9	100	94.3	11
Yao <i>et al.</i> ³¹	24	100	84.2	62.5	100	75	8.5

*No subjects had residual or recurrent neck disease.

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
----------	---	---	------------------------------------	------------	--	---

2.15.1. Teil A) Untersuchung der Primärlokalisierung

2.15.1.1. Systematische Reviews

<p>Isles, M. G., et al. (2008). A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous</p>	<p>Suchstrategie: Keywords: 'positron emission tomography' or 'PET' in einzelner Kombination mit Keywords für head and neck, larynx, pharynx, hypopharynx, oropharyngeal, oral und neck. Suchzeitraum: bis 31/10/2007 Datenbanken: Cochrane, MEDLINE und PubMed Anzahl Fundstellen: 1871 incl. Screening von Referenzlisten Einschlusskriterien: 1) Prospektive und retrospektive Studien; 2) Patienten mit</p>	<p>18-FDG-PET vs. Standard-Referenz (meist histologischer Befund von Biopsie oder OP) PET-Images können visuell interpretiert werden oder mit semi-quantitativen Techniken wie dem standard uptake value (SUV). Es ist jedoch schwierig</p>	<p>Ziele: - Bestimmung der Genauigkeit von PET bei der Aufdeckung rezidivierender/ persistierender HNSCC nach Radiotherapie (RT) oder Chemoradiotherapie (CRT) sowohl an Primärstelle</p>	<p>Studienanzahl: 27 Studien mit Qualitätsscores von 8-12 von maximal 14; höchste Scores für Qualität des Reporting bei allen erreicht, bezüglich Variabilität und Bias jedoch Abschnitte in unterschiedlichem Maße. In keiner der Studien Randomisierung, aber häufig Verblindung der Images-Auswerter hinsichtlich klinischer Daten und anderweitiger bildgebender Verfahren. Populationen variierten in Lokalisation und Stadium Population: In Paper nicht angegeben; berechnet 658 für Primärlokalisationen und 435 für Lymphknoten (LK)-Metastasen Tab.: Gepoolte Werte für die diagnostische Qualität von PET zum Nachweis rezidivierender oder persistierender HNSCC:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Suchstrategie, Zeitraum, Datenbanken angeben, auch Referenzlisten gescreent. Search term nicht ganz exakt angegeben ● Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (kein Flow-Chart, aber Verfahren beschrieben) ● Qualitätsassessment durchgeführt mit QUADAS ● Verblindung des Assessment war häufig 	<p>Studientyp: Systematisches Review mit Meta-Analyse Level of Evidence: 2a Qualität: hoch</p>
---	--	---	--	---	---	--

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität															
<p>cell carcinoma following radiotherapy or chemotherapy. <u>Clin.Otolaryngol.</u> 33(3): 210-222. (aus SF10) (Isles et al., 2008)</p>	<p>HNSCC; 3) FDG-PET in post-Therapie-Phase nach primärer Behandlung mit Radiotherapie oder Chemoradiotherapie; 4) Mindestdaten zu Sensitivität, Spezifität oder falsch positiven/falsch negativen Raten entweder für Primärstelle oder Neck Disease. Ausschlusskriterien: Reviews explizit angegeben, anderes über Einschluss-(Eligibilitäts)-kriterien definiert Anzahl eingeschlossener Arbeiten: 27 (Liste eingeschlossener Studien s. Table 2 und Table 3, unten)</p>	<p>für letztere Normalwerte zu definieren, da normale Gewebe hohe SUV-Level zeigen.</p>	<p>als auch im Hals</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung des besten Timing für PET nach CRT - Entwicklung von Guidelines für die post-CRT-Kontrolle durch PET <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität, - Spezifität, - Anteil falsch positiver Ergebnisse, - Anteil falsch negativer Ergebnisse - Positiver prädiktiver Wert (PPV) 	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1135 477 1285 676">Endpunkte</th> <th data-bbox="1285 477 1435 676">Nachweis an Primärlokalisierung (95% CI)</th> <th data-bbox="1435 477 1608 676">Nachweis von LK-Metastasen (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1135 676 1285 783">Sensitivität:</td> <td data-bbox="1285 676 1435 783">94% (87% - 97%)</td> <td data-bbox="1435 676 1608 783">74% (50% - 89%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1135 783 1285 890">Spezifität:</td> <td data-bbox="1285 783 1435 890">82% (76% - 86%)</td> <td data-bbox="1435 783 1608 890">88% (74% - 95%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1135 890 1285 997">PPV</td> <td data-bbox="1285 890 1435 997">75% (68% - 82%)</td> <td data-bbox="1435 890 1608 997">49% (29% - 70%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1135 997 1285 1104">NPV</td> <td data-bbox="1285 997 1435 1104">95% (92% - 97%)</td> <td data-bbox="1435 997 1608 1104">96% (84% - 99%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95% CI: 95% Konfidenzintervall Die Sensitivität war höher bei Scans, die ab 10 Wochen nach Therapie durchgeführt wurden. Schwache Korrelation zwischen Sensitivität und Spezifität über Korrelation zwischen logit der Sensitivität mit logit der Spezifität wurde</p>	Endpunkte	Nachweis an Primärlokalisierung (95% CI)	Nachweis von LK-Metastasen (95% CI)	Sensitivität:	94% (87% - 97%)	74% (50% - 89%)	Spezifität:	82% (76% - 86%)	88% (74% - 95%)	PPV	75% (68% - 82%)	49% (29% - 70%)	NPV	95% (92% - 97%)	96% (84% - 99%)	<p>vorhanden in den gefundenen Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Random Effects Model angewendet, das die Heterogenität berücksichtigt. Niedrige Fallzahlen erlaubten keine Subgruppen-Analyse, um mehr über die Ursachen der Heterogenität auszusagen ● Publication bias: Nicht diskutiert, aber möglicherweise vorhanden ● Sonstige Limitationen: Meta-Analyse von Studien mit geringem - mäßigem Evidenzniveau, die das Risiko von signifikantem Bias haben. ● Stärken: sehr ausführliche Tabellen zu den eingeschlossenen 	
Endpunkte	Nachweis an Primärlokalisierung (95% CI)	Nachweis von LK-Metastasen (95% CI)																			
Sensitivität:	94% (87% - 97%)	74% (50% - 89%)																			
Spezifität:	82% (76% - 86%)	88% (74% - 95%)																			
PPV	75% (68% - 82%)	49% (29% - 70%)																			
NPV	95% (92% - 97%)	96% (84% - 99%)																			

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
			<p>- Negativer prädiktiver Wert (NPV)</p> <p>Anwendung eines bivariaten Random Effects Modells, beschrieben von Reitsma et al. (2005) und Harbord et al. (2007)</p>	<p>festgestellt: -0,25 für Primärlokalisationen und 0,03 für LK-Metastasen.</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren:</p> <p>PET ist in der untersuchten Fragestellung von hoher Genauigkeit. Jedoch ist das Verfahren früh nach der Behandlung weniger sensitiv und zeigt wenig anatomische Details. PET dürfte die Notwendigkeit für Endoskopien als Check und für geplante Neck Dissektionen reduzieren. Ein Protokoll für seinen Einsatz in der post-therapeutischen Überwachung wird vorgeschlagen.</p> <p>Key Points der Analyse s. unten.</p>	<p>Publikationen und Qualitätsassessment</p>	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse				methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
Zu Isles et al., 2008	Table 2. Accuracy of PET in detecting persistent/recurrent disease at the primary site after radiotherapy/chemoradiotherapy								
			Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	QUADAS score	Keypoints <ul style="list-style-type: none"> • PET is highly accurate for detecting recurrent or residual head and neck squamous cell carcinoma following chemoradiotherapy, with a sensitivity of 94% and specificity of 82%. • A negative PET scan is highly predictive of the absence of disease, with a negative predictive value of 95%. As a result PET may have the potential to obviate the requirement for planned neck dissections or surveillance endoscopies. • Sensitivity of PET scanning is decreased if the interval between treatment and scan is less than 10 weeks. • Early studies of co-registered PET/computed tomography scanning have yet to demonstrate superior accuracy to PET alone for post-treatment surveillance. More research is required to clarify the role of this new technique.
	Study	Number							
	Bongers <i>et al.</i> ²⁰								
	Ist scan	80	100	56.9	56.9	100	72.5	11	
	Rpt scan	80	100	85.4	86.7	100	92.5	11	
	Chaiken <i>et al.</i> ²⁷	14	100	77.8	71.4	100	85.7	11	
	Farber <i>et al.</i> ²³	14	85.7	85.7	85.7	85.7	85.7	10.5	
	Gandhi <i>et al.</i> ²⁶	19	100	50	64.3	100	73.7	11.5	
	Goerres <i>et al.</i> ¹¹	26	90.9	93.3	90.9	93.3	92.3	9	
	Greven <i>et al.</i> ¹⁰								
	At 1/12	22	66.7	100	100	81.3	86.4	11	
	At 4/12	18	100	91.7	85.7	100	94.4	11	
	Greven <i>et al.</i> ²⁴	31	80	81.3	80	81.3	80.6	10	
	Hanasono <i>et al.</i> ¹²	22	50	83.3	40	88.2	77.3	9.5	
Horiuchi <i>et al.</i> ³²	31	66.7	80	44.4	90.9	77.4	11.5		
Kim <i>et al.</i> ¹⁹	8	100	100	100	100	100	10.5		
Kim <i>et al.</i> ²⁸	97	83.3	91.8	58.8	97.5	90.7	10		
Kitagawa <i>et al.</i> ¹⁷	23	100	89.5	66.7	100	91.3	10		

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Kubota <i>et al.</i> ¹⁵							
Overall	43	87.5	77.8	70	91.3	81.4	9.5
0.8 to 2/12	12	60	71	60	71.4	66.7	9.5
2 to 5/12	17	100	73	66.7	100	82.4	9.5
6 to 11/12	7	100	100	100	100	100	9.5
>12/12	7	100	67	80	100	85.7	9.5
Li <i>et al.</i> ²²	23	90.9	83.3	83.3	90.9	8	10.5
Lowe <i>et al.</i> ⁸	30	100	92.9	94.1	100	96.7	9
McCollum <i>et al.</i> ¹⁸							
ICT	26	100	65	27.3	100	69.2	11
Rege <i>et al.</i> ²¹	15	87.5	85.7	87.5	85.7	86.7	11
Stokkel <i>et al.</i> ⁹	11	100	100	100	100	100	8.5
Stokkel <i>et al.</i> ¹⁶	48	100	70.9	77.4	100	85.4	11
Terhaard <i>et al.</i> ¹³							
1st scan	75	91.9	63.2	70.8	88.9	77.3	12
Rpt scans	75	97.3	81.6	83.7	96.9	89.3	12

ICT, induction chemotherapy; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; QUADAS, Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool.⁴¹

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																																																																																																																																	
	<p>Table 3. Accuracy of PET in detecting persistent/recurrent disease in the neck after radiotherapy/chemoradiotherapy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Number</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> <th>PPV (%)</th> <th>NPV (%)</th> <th>Accuracy (%)</th> <th>QUADAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brkovich <i>et al.</i>²⁵</td> <td>21</td> <td>75</td> <td>64.7</td> <td>33</td> <td>91.7</td> <td>66.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Goguen <i>et al.</i>²⁹</td> <td>21</td> <td>40</td> <td>56.3</td> <td>22.2</td> <td>75</td> <td>53.4</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Greven <i>et al.</i>¹⁰</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> At 1/12</td> <td>22</td> <td>75</td> <td>92.9</td> <td>85.7</td> <td>86.7</td> <td>86.4</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td> At 4/12</td> <td>18</td> <td>100</td> <td>93.8</td> <td>66.7</td> <td>100</td> <td>94.4</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Hanasono <i>et al.</i>¹²</td> <td>22</td> <td>85.7</td> <td>73.3</td> <td>60</td> <td>91.7</td> <td>77.3</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>Kim <i>et al.</i>²⁸</td> <td>97</td> <td>100</td> <td>98.9</td> <td>83.3</td> <td>100</td> <td>99</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Kitagawa <i>et al.</i>¹⁷</td> <td>23</td> <td>NA*</td> <td>73.9</td> <td>NA*</td> <td>100</td> <td>73.9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>McCollum <i>et al.</i>¹⁸</td> <td>24</td> <td>66.7</td> <td>53</td> <td>46.2</td> <td>72.7</td> <td>58.3</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Porceddu <i>et al.</i>³³</td> <td>32</td> <td>NA*</td> <td>100</td> <td>NA*</td> <td>96.9</td> <td>96.9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Rege <i>et al.</i>²¹</td> <td>15</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Rogers <i>et al.</i>⁴</td> <td>12</td> <td>45.5</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>14.3</td> <td>50</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Tan <i>et al.</i>³⁰</td> <td>72</td> <td>25</td> <td>82.8</td> <td>15.4</td> <td>89.8</td> <td>76.4</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Yao <i>et al.</i>¹⁴</td> <td>70</td> <td>100</td> <td>94</td> <td>42.9</td> <td>100</td> <td>94.3</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Yao <i>et al.</i>³¹</td> <td>24</td> <td>100</td> <td>84.2</td> <td>62.5</td> <td>100</td> <td>75</td> <td>8.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>*No subjects had residual or recurrent neck disease. PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.</p>							Study	Number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	QUADAS	Brkovich <i>et al.</i> ²⁵	21	75	64.7	33	91.7	66.7	11.5	Goguen <i>et al.</i> ²⁹	21	40	56.3	22.2	75	53.4	9	Greven <i>et al.</i> ¹⁰								At 1/12	22	75	92.9	85.7	86.7	86.4	11	At 4/12	18	100	93.8	66.7	100	94.4	11	Hanasono <i>et al.</i> ¹²	22	85.7	73.3	60	91.7	77.3	9.5	Kim <i>et al.</i> ²⁸	97	100	98.9	83.3	100	99	10	Kitagawa <i>et al.</i> ¹⁷	23	NA*	73.9	NA*	100	73.9	10	McCollum <i>et al.</i> ¹⁸	24	66.7	53	46.2	72.7	58.3	11	Porceddu <i>et al.</i> ³³	32	NA*	100	NA*	96.9	96.9	8	Rege <i>et al.</i> ²¹	15	100	100	100	100	100	11	Rogers <i>et al.</i> ⁴	12	45.5	100	100	14.3	50	11.5	Tan <i>et al.</i> ³⁰	72	25	82.8	15.4	89.8	76.4	9	Yao <i>et al.</i> ¹⁴	70	100	94	42.9	100	94.3	11	Yao <i>et al.</i> ³¹	24	100	84.2	62.5	100	75	8.5
Study	Number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	QUADAS																																																																																																																																
Brkovich <i>et al.</i> ²⁵	21	75	64.7	33	91.7	66.7	11.5																																																																																																																																
Goguen <i>et al.</i> ²⁹	21	40	56.3	22.2	75	53.4	9																																																																																																																																
Greven <i>et al.</i> ¹⁰																																																																																																																																							
At 1/12	22	75	92.9	85.7	86.7	86.4	11																																																																																																																																
At 4/12	18	100	93.8	66.7	100	94.4	11																																																																																																																																
Hanasono <i>et al.</i> ¹²	22	85.7	73.3	60	91.7	77.3	9.5																																																																																																																																
Kim <i>et al.</i> ²⁸	97	100	98.9	83.3	100	99	10																																																																																																																																
Kitagawa <i>et al.</i> ¹⁷	23	NA*	73.9	NA*	100	73.9	10																																																																																																																																
McCollum <i>et al.</i> ¹⁸	24	66.7	53	46.2	72.7	58.3	11																																																																																																																																
Porceddu <i>et al.</i> ³³	32	NA*	100	NA*	96.9	96.9	8																																																																																																																																
Rege <i>et al.</i> ²¹	15	100	100	100	100	100	11																																																																																																																																
Rogers <i>et al.</i> ⁴	12	45.5	100	100	14.3	50	11.5																																																																																																																																
Tan <i>et al.</i> ³⁰	72	25	82.8	15.4	89.8	76.4	9																																																																																																																																
Yao <i>et al.</i> ¹⁴	70	100	94	42.9	100	94.3	11																																																																																																																																
Yao <i>et al.</i> ³¹	24	100	84.2	62.5	100	75	8.5																																																																																																																																
Brouwer, J., et al. (2008). Systematic review: accuracy of imaging	Suchstrategie: Keywords und MESH terms für “computed tomography,” “magnetic resonance imaging,” “thallium,” “carcinoma,” “recurrence,” “head and neck,” and “larynx.”	18-FDG-PET-CT vs. Standard-Referenz Keine für Meta-Analyse verwertbare Evidenz zu CT,	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz und Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit von CT,	Studienanzahl: 8 Studien mit akzeptabler Qualität hinsichtlich interner und externer Validität und Generalisierbarkeit. Bei gepoolter Statistik wegen anderem Studiendesign 1 Publikation ausgeschlossen (Stokkel 1998) - Charakteristika s. Table 3 unten. Population: 180	Suchstrategie, Zeitraum, Datenbanken angegeben, auch Referenzlisten gescreent. Search term nicht ganz exakt angegeben	Studientyp: Systematisches Review mit Meta-Analyse Level of Evidence: 3a																																																																																																																																	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität						
<p>tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. <u>Head Neck</u> 30(7): 889-897. (Brouwer et al., 2008b)</p>	<p>Suchzeitraum: 01/1990-04/2006 Datenbanken: MEDLINE und EMBASE Anzahl Fundstellen: 206 zu 18-FDG-PET, 1270 zu CT, 667 zu MRI, 124 zu 201TI Szintigraphie Einschlusskriterien: kurative Radiotherapie (RT) wegen primärem Larynx-CA ; imaging während follow-up mit CT/MRI/201TI Szintigraphie/18FDG-PET; Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Holländisch; Bezüglich "PET" duale Head Gamma Kameras mit Coincidence Detection sowie Full Ring Scanner; Studien mit mindestens 7 Patienten. Ausschlusskriterien: Case Reports, Editorials, Letters, Comments, Reviews, Doppelpublikationen zur gleichen</p>	<p>MRI, 201TI-Szintigraphie gefunden, Ergebnisse aus Daten der hier eingeschlossenen Publikationen verbal dargestellt</p>	<p>MRI, 201TI-Szintigraphie und F-18-FDG-PET-CT - Sensitivität, - Spezifität, - summary receiver operating curves (SROC)</p> <p>(Anmerkung: keine gesonderten Aussagen zu Residual-Karzinom)</p>	<p>Gepoolte Werte bei Einschluss von 7 Studien zu 18-FDG-PET :</p> <table border="1" data-bbox="1144 544 1626 802"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Schätzer aus 7 Studien zu 18-FDG-PET-CT (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität:</td> <td>89% (80% - 94%)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität:</td> <td>74% (64% - 83%)</td> </tr> </table> <p>95% CI: 95% Konfidenzintervall Die SROC-Kurve, welche die diagnostischen Fähigkeiten von 18-FDG-PET und die Variation zwischen den Ergebnissen der individuellen Studien zeigt, zeigt hier Werte im oberen linken Quadranten. (Q-Punkt nicht angegeben, liegt optisch bei ca 86-87%.) Schlussfolgerungen der Autoren: Die diagnostische Genauigkeit von 18-FDG-PET ist vielversprechend und sollte mit einer randomisierten Studie belegt werden, die auf einem Vergleich zwischen konventionellen diagnostischen Verfahren und 18-FDG-PET beruht. Die gepoolten Schätzer für Sensitivität und Spezifität rechtfertigen eine solche Studie</p>	Endpunkte	Schätzer aus 7 Studien zu 18-FDG-PET-CT (95% CI)	Sensitivität:	89% (80% - 94%)	Spezifität:	74% (64% - 83%)	<ul style="list-style-type: none"> ● Ein- und Ausschlusskriterien angegeben (kein Flow-Chart, aber Verfahren beschrieben) ● Qualitätsassessment durchgeführt mit ausführlich angegebenen Kriterien nach Cochrane ● Verblindung des Assessment war vorhanden in den 7 gepoolten Studien ● Random Effects Model angewendet, das die Heterogenität berücksichtigt. Milde Heterogenität für Spezifität war festgestellt worden, Werte der Tests für Q und I2 sind angegeben ● Publication bias: Nicht diskutiert, aber möglicherweise vorhanden 	<p>Qualität: hoch</p>
Endpunkte	Schätzer aus 7 Studien zu 18-FDG-PET-CT (95% CI)											
Sensitivität:	89% (80% - 94%)											
Spezifität:	74% (64% - 83%)											

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	<p>Studienpopulation, Behandlungen mit Chemo-RT, CT oder MRI-Artikel, die vor 1990 veröffentlicht wurden (unter der Annahme, dass ältere Scan-Techniken in der Qualität unterlegen sind).</p> <p>Anzahl eingeschlossener Arbeiten: 8 zu 18-FDG-PET</p> <p>Keiner der Artikel zu CT, MRI oder 201TI Szintigraphie entsprach den Einschlusskriterien</p> <p>McGuirt (1995), Ann Otol Rhinol Laryngol</p> <p>Kim (1998), Clin Nucl Med</p> <p>McGuirt (1998), Ann Otol Rhinol Laryngol</p> <p>Greven (1997), Cancer J Sci Am</p> <p>Austin (1995), Otol Head Neck Surg</p> <p>Terhaard (2001), Head Neck</p> <p>Stokkel (1998), J Nucl Med</p> <p>Cobben (2004), J Nucl Med</p>				<ul style="list-style-type: none"> ● Sonstige Limitationen: Definition eines positiven Scan variierte (bei 4 Studien nur visuell erhoben), follow-up Zeitraum teilweise kürzer als 12 Monate, aber bei größeren weitgehend o.k. ● Stärken: sehr ausführliche Tabellen zu den eingeschlossenen Publikationen und Qualitätsassessment 	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																																																																		
Zu Brouwer, J., et al. (2008).		<p style="text-align: center;">Table 5. Characteristics of the studies.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="3">Population</th> <th rowspan="2">Reference test</th> <th rowspan="2">Diagnostic performance (95% CI)</th> <th rowspan="2">Prevalence (pre-test probability)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M/F/age, y</th> <th>TNM stage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>McGuirt et al¹⁵</td> <td>13</td> <td>-/-/-</td> <td>-</td> <td>HP FU > 2jr</td> <td>Se 6/7 = 86% (49-97%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>Austin et al¹⁹</td> <td>7</td> <td>-/-/-</td> <td>T2 3x T3 4x</td> <td>HP FU 7-24 mo</td> <td>Se 2/2 = 100% (34-100%) Sp 4/5 = 80% (38-96%)</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>Greven et al¹⁸</td> <td>31</td> <td>-/-/-</td> <td>T1-T4</td> <td>HP FU 4-45 mo</td> <td>Se 12/15 = 80% (55-93%) Sp 13/16 = 81% (57-93%)</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Kim et al¹⁶</td> <td>8</td> <td>-/-/47-69</td> <td>2 CIS 6 T1</td> <td>HP FU 10-24 mo</td> <td>Se 1/1 = 100% (21-100%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>McGuirt et al¹⁷</td> <td>38</td> <td>-/-/-</td> <td>-</td> <td>HP FU 8-40 mo</td> <td>Se 17/20 = 85% (64-95%) Sp 12/18 = 67% (44-84%)</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>Stokkel et al²¹</td> <td>11</td> <td>11/0/51-71</td> <td>-</td> <td>HP FU mean 5.2 mo</td> <td>Se 6/6 = 100% (61-100%) Sp 5/5 = 100% (57-100%)</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>Terhaard et al²⁰</td> <td>75</td> <td>65/10/37-75</td> <td>T1 21x T2 36x T3 11x T4 7x</td> <td>HP FU > 12 mo</td> <td>Se 34/37 = 92% (79-97%) Sp 24/38 = 63% (47-77%)</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Cobben et al²²</td> <td>8</td> <td>-/-/50-91</td> <td>T1N0-T4N0 T3N1</td> <td>HP</td> <td>Se 5/5 = 100% (57-100%) Sp 3/3 = 100% (44-100%)</td> <td>63%</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbreviations: M, male; F, female; HP, histopathology; FU, follow-up; CI, confidence interval; Se, sensitivity; Sp, specificity.</i></p>					Study	Population			Reference test	Diagnostic performance (95% CI)	Prevalence (pre-test probability)	n	M/F/age, y	TNM stage	McGuirt et al ¹⁵	13	-/-/-	-	HP FU > 2jr	Se 6/7 = 86% (49-97%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)	54%	Austin et al ¹⁹	7	-/-/-	T2 3x T3 4x	HP FU 7-24 mo	Se 2/2 = 100% (34-100%) Sp 4/5 = 80% (38-96%)	29%	Greven et al ¹⁸	31	-/-/-	T1-T4	HP FU 4-45 mo	Se 12/15 = 80% (55-93%) Sp 13/16 = 81% (57-93%)	48%	Kim et al ¹⁶	8	-/-/47-69	2 CIS 6 T1	HP FU 10-24 mo	Se 1/1 = 100% (21-100%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)	14%	McGuirt et al ¹⁷	38	-/-/-	-	HP FU 8-40 mo	Se 17/20 = 85% (64-95%) Sp 12/18 = 67% (44-84%)	53%	Stokkel et al ²¹	11	11/0/51-71	-	HP FU mean 5.2 mo	Se 6/6 = 100% (61-100%) Sp 5/5 = 100% (57-100%)	54%	Terhaard et al ²⁰	75	65/10/37-75	T1 21x T2 36x T3 11x T4 7x	HP FU > 12 mo	Se 34/37 = 92% (79-97%) Sp 24/38 = 63% (47-77%)	49%	Cobben et al ²²	8	-/-/50-91	T1N0-T4N0 T3N1	HP	Se 5/5 = 100% (57-100%) Sp 3/3 = 100% (44-100%)	63%
Study	Population			Reference test	Diagnostic performance (95% CI)	Prevalence (pre-test probability)																																																																		
	n	M/F/age, y	TNM stage																																																																					
McGuirt et al ¹⁵	13	-/-/-	-	HP FU > 2jr	Se 6/7 = 86% (49-97%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)	54%																																																																		
Austin et al ¹⁹	7	-/-/-	T2 3x T3 4x	HP FU 7-24 mo	Se 2/2 = 100% (34-100%) Sp 4/5 = 80% (38-96%)	29%																																																																		
Greven et al ¹⁸	31	-/-/-	T1-T4	HP FU 4-45 mo	Se 12/15 = 80% (55-93%) Sp 13/16 = 81% (57-93%)	48%																																																																		
Kim et al ¹⁶	8	-/-/47-69	2 CIS 6 T1	HP FU 10-24 mo	Se 1/1 = 100% (21-100%) Sp 6/6 = 100% (61-100%)	14%																																																																		
McGuirt et al ¹⁷	38	-/-/-	-	HP FU 8-40 mo	Se 17/20 = 85% (64-95%) Sp 12/18 = 67% (44-84%)	53%																																																																		
Stokkel et al ²¹	11	11/0/51-71	-	HP FU mean 5.2 mo	Se 6/6 = 100% (61-100%) Sp 5/5 = 100% (57-100%)	54%																																																																		
Terhaard et al ²⁰	75	65/10/37-75	T1 21x T2 36x T3 11x T4 7x	HP FU > 12 mo	Se 34/37 = 92% (79-97%) Sp 24/38 = 63% (47-77%)	49%																																																																		
Cobben et al ²²	8	-/-/50-91	T1N0-T4N0 T3N1	HP	Se 5/5 = 100% (57-100%) Sp 3/3 = 100% (44-100%)	63%																																																																		

2.15.1.2. Primärstudien (ab 2001)

Uzel, E. K., et al. (2013). "Is FDG - PET-CT a valuable tool in prediction of persistent disease in head and neck	- Patientenanzahl (n =46) - Rekrutierungszeitraum 2009 - 2011	FDG-PET-CT vor Therapiebeginn und nach Beenden der RT (zwischen 2,4	Lokoregionale Kontrolle (LRC) mit jeglicher Erkrank-	Nach einem medianen Follow-up von 20 Monaten war eine vollständige metabolische Reaktion (Therapie-Response) bei 63% der Patienten (n=29) zu beobachten. Eine verdächtige Glukose-Aufnahme als Hinweis auf	Stärken: - Mittlere Fallzahl, Schwerpunkt Nasopharynx	Studientyp: Retrospektive Fallserie
---	--	---	--	--	--	--

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität										
<p>cancer." <i>Asian Pac.J.Cancer Prev.</i> 14(8): 4847-4851. (Uzel et al., 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 32 Männer, 14 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 50,5 Jahre (16-84) - Einschlusskriterien: Patienten mit H&N-Tumoren mit definitiver Radiotherapie (RT) mit oder ohne Chemotherapie, mit FDG PET-CT vor und nach Behandlung; nicht-keratinisierendes nasopharyngeales CA bei n=29, SCC: Hypopharynx n=11, Oropharynx n=3, Larynx n=3 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Istanbul, Türkei 	<p>und 9,4 Monate danach; Median 3,5 Monate) Behandlung: RT meist in Verbindung mit Chemotherapie: RT alleine n=6, Induktions Chemotherapie und Chemo-RT n=14, gleichzeitige Chemo-RT n=25, Cetuximab mit gleichzeitiger RT n=1</p> <p>Als positiver Referenzwert galt jeweils, wenn Läsion positiv in Histologie oder klinischem Follow-up war, negativ weder das</p>	<p>kungsprogression, Overall Survival (OS); beides ab Diagnosezeitpunkt. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des Tumornachweises mit FDG PET-CT Scans.</p>	<p>ein Residual lag bei 10,9% der Patienten vor (n=5) und eine klare residuale Aufnahme bei 26,0% (n=12). Die 2-Jahres LRC und OS über alle Patienten lagen bei 71% bzw. 81%. Bei vollständigen Therapie-Respondern betrug die 2-Jahres LRC 95% (hier gab es ein Rezidiv), bei nicht-vollständigem Response nur 34% (p<0,001). Testgütekriterien für FDG-PET-CT für Nachweis residuärer Erkrankung:</p> <table border="1" data-bbox="1146 807 1630 1015"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG PET-CT</td> <td>91,7 %</td> <td>81,3 %</td> <td>64,7 %</td> <td>96,3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): FDG PET-CT ist eine wertvolle Maßnahme zur Bestimmung des Behandlungserfolges, besonders bei Patienten mit hohem Risiko für ein lokales Rezidiv, und auch als Indikator der Prognose. Es werden definitiv noch mehr präzise Kriterien benötigt, um die Behandlungsreaktion zu bestimmen, so gibt es keinen eindeutigen SUV-Grenzwert für ein Residual. Außerdem könnten Reparatur-Prozesse</p>		Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	FDG PET-CT	91,7 %	81,3 %	64,7 %	96,3 %	<ul style="list-style-type: none"> - Einheitliches diagnostisches Vorgehen, wenn auch bei unterschiedlicher Behandlung - Detaillierte Beschreibung auch des Ergebnisses der Einzelfälle und Lokalisationen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenige Fälle Larynx-CA - unklar, ob retrospektiv oder prospektiv, daher gewertet als retrospektive Serie - kein Vergleich diagnostischer Verfahren 	<p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV												
FDG PET-CT	91,7 %	81,3 %	64,7 %	96,3 %												

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		eine noch das andere positiv. Follow-Up: 20 Monate (6,8–36,3)		des normalen Gewebes Glukose verbrauchen mit einer gesteigerten Aufnahme im FDG PET-CT zur Folge.		
Ghanooni, R., et al. (2011). "(1)(8)F-FDG PET/CT and MRI in the follow-up of head and neck squamous cell carcinoma." <u>Contrast. Media Mol.Imaging</u> 6(4): 260–266. (Ghanooni et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =32) - Rekrutierungszeitraum 07/2005 – 12/2006 - 23 Männer, 9 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 59 Jahre (40–56) - Einschlusskriterien: Patienten mit primärem HNSCC von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. 36 Primärtumoren bei 32 Patienten, darunter 9 Patienten mit Larynx-CA - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Brüssel, Belgien 	<p>18F-FDG PET/CT und MRI vor Therapiebeginn und 4 und 12 Monate nach Therapieende und zusätzlich 18F-FDG PET/CT schon 2 Wochen nach Ende der RT oder Chemotherapie</p> <p>Auswertung der Aufnahmen als verblindete Doppelbefundung durch 2 Nuklearmediziner, beim Follow-up war nur</p>	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des Tumornachweises mit FDG PET-CT Scans und MRI.	<p>Vor Beginn der Therapie wiesen 18F-FDG PET/CT und MRI alle Primärtumoren nach, außer zwei begrenzten Stimmband-Läsionen (Sensitivität 94%). MRI hatte höhere Sensitivität als 18F-FDG PET/CT beim Nachweis von lokalen Ausweitungen (75% vs. 58%), aber mit dem Nachteil eines höheren Anteils falsch-positiver Ergebnisse (PPV 74% vs. 86%).</p> <p>2 Wochen post-RT wurde residuales malignes Gewebe mit 18F-FDG PET/CT mit einer Sensitivität von 86% und Spezifität von 85% festgestellt (bei einem cut-off-Wert von 5,8). Beim Nachweis eines Therapieversagens zum Zeitpunkt 4 Monate war die Sensitivität signifikant höher ($p < 0,05$) für 18F-FDG PET/CT (92%) als für MRI (70%), zum Zeitpunkt 12 Monate jedoch nicht signifikant verschieden.</p> <p>18 Monate nach Diagnose lebten alle Patienten, 22 erkrankungsfrei und 10 noch in Therapie wegen lokoregionalem Rezidiv oder Metastasen.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einheitliches diagnostisches Vorgehen, wenn auch bei unterschiedlicher Behandlung - Detaillierte Beschreibung auch der Einzelfälle und Lokalisationen - Vergleich diagnostischer Verfahren <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ niedrige Fallzahl 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 3b</p> <p>Studienqualität: hoch</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisation, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																														
		Behandlung bekannt, bei MRI Einfachbefundung Verschiedene Therapieregimes aus OP, RT, Chemotherapie Als Referenzwert galt die Histologie und Outcome nach mindestens 18 Monaten Follow-up, d.h. mindestens 6 Monate nach letzter Aufnahme		Testgütekriterien für FDG-PET-CT (visuelle Auswertung) und MRI für Nachweis Residual: <table border="1" data-bbox="1146 544 1630 1217"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sen- si- ti- vi- tä t</th> <th>Spezi- - fi- tä- t</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG-PET-CT (2 Wochen)</td> <td>86 %</td> <td>71%</td> <td>33 %</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET-CT (4 Monate)</td> <td>92 %</td> <td>81%</td> <td>55 %</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>MRI (4 Monate)</td> <td>70 %</td> <td>74%</td> <td>43 %</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET-CT (12 Monate)</td> <td>100 %</td> <td>86%</td> <td>27 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>MRI (12 Monate)</td> <td>75 %</td> <td>85%</td> <td>25 %</td> <td>98%</td> </tr> </tbody> </table>		Sen- si- ti- vi- tä t	Spezi- - fi- tä- t	PPV	NPV	FDG-PET-CT (2 Wochen)	86 %	71%	33 %	97%	FDG-PET-CT (4 Monate)	92 %	81%	55 %	98%	MRI (4 Monate)	70 %	74%	43 %	90%	FDG-PET-CT (12 Monate)	100 %	86%	27 %	100 %	MRI (12 Monate)	75 %	85%	25 %	98%		
	Sen- si- ti- vi- tä t	Spezi- - fi- tä- t	PPV	NPV																																
FDG-PET-CT (2 Wochen)	86 %	71%	33 %	97%																																
FDG-PET-CT (4 Monate)	92 %	81%	55 %	98%																																
MRI (4 Monate)	70 %	74%	43 %	90%																																
FDG-PET-CT (12 Monate)	100 %	86%	27 %	100 %																																
MRI (12 Monate)	75 %	85%	25 %	98%																																
				Schlussfolgerungen (Autoren): 18F-FDG PET/CT ist bei primärem HNSCC in der Differenzierung zwischen residualem Tumor und strahleninduzierten Veränderungen																																

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distant Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
<p>Hoshikawa, H., et al. (2009). "Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET." <i>Auris Nasus Larynx</i> 36(2): 192-198. (Hoshikawa et al., 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =27) - Rekrutierungszeitraum 07/2002 - 05/2005 - 25 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 58,8 Jahre (10-76) - Einschlusskriterien: Patienten mit H&N-CA; Hypopharynx (n=10), Mesopharynx (n=6), Epipharynx (n=4), Mundhöhle (n=2), und Larynx (n=2), andere (n=3); n=22 mit Stadium III-IV - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Kagawa, Japan 	<p>Behandlung bei allen Patienten mit unterschiedlichen Chemotherapien kombiniert mit Radiotherapie (RT) 18F-FDG-PET vor Therapiebeginn und 0-15 Wochen nach der kombinierten Chemo-RT PET-Scan mit ECAT EXACT HR+ camera (Siemens/CTI Inc., Knoxville, TN).</p>	<p>Nachweis eines frühen Rezidivs oder eines Residuals mit FDG-PET nach Chemo-Radiotherapie (RT) Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV, Genauigkeit des Tumornachweises mit FDG PET Scans.</p>	<p>bereits 2 Wochen nach RT-Ende eine effektive diagnostische Maßnahme. Für das Follow-up sind 18F-FDG PET/CT und MRI ähnlich, außer der höheren Sensitivität von 18F-FDG PET/CT zum Zeitpunkt 4 Monate nach Therapieende.</p> <p>Bei n=27 Patienten lagen insgesamt 51 Läsionen vor (Primärtumor und Lymphknoten-Metastasen), in denen in allen Fällen FDG kumulierte. 37 Läsionen blieben rezidivfrei, bei den anderen 14 wurde zu Therapieende ein Rezidiv/Residual festgestellt. Das post-Therapie SUV (mit cut-off SUV: 3) und die %-uale SUV-Veränderung (cut-off: 60%) unterschied sich bei den rezidivfreien und nicht-rezidivfreien Patienten signifikant. Bei einer kombinierten Analyse von post-Therapie SUV und %-Veränderung wird eine Genauigkeit von 85,7% (alle innerhalb 4 Wochen nach Therapie beurteilten 28 Läsionen) bzw. 91,3% (5-15 Wochen nach Therapie; 23 Läsionen) erreicht. 18 Überlebende hatten ein Mindest-Follow-up von 24 Monaten, 6 Patienten starben am CA, 3 an anderen Ursachen.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einheitliches diagnostisches Vorgehen, Behandlung relativ einheitlich - Detaillierte Beschreibung auch der Einzelfälle und Lokalisationen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativ niedrige Fallzahl - Gemischtes Patientengut - Sehr viele Tests und Variationen mit kleinen Subgruppen (multiples Testen) 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisation, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität																														
		<p>Analyse der PET-Scans visuell und semi-quantitativ mit SUV Doppelbefundung durch 2 Nuklearmediziner Berechnung der prozentualen Veränderung zwischen pre- und post-Therapie-SUV Klinische Evaluation inkl. CT und MRI (diese alle 3-6 Monate) Follow-up (Überlebende): Median: 39,7 Monate (24-57)</p>		<p>Testgütekriterien für FDG-PET (visuelle und semi-quantitative Auswertung) 0-15 Wochen post-Therapie, Nachweis von Rezidiven/Residual:</p> <table border="1" data-bbox="1149 608 1630 1311"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sen- si- ti- vi- tä- t</th> <th>Spezi- - fi- tä- t</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG-PET visuell</td> <td>78,6%</td> <td>59,5%</td> <td>42,3%</td> <td>88,0%</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET (SUV-post-Th.)</td> <td>85,7%</td> <td>73,0%</td> <td>54,5%</td> <td>90,0%</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET SUV, %-ual</td> <td>78,6%</td> <td>78,4%</td> <td>57,9%</td> <td>90,6%</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET Kombi SUV+% < 4 Wochen</td> <td>62,5%</td> <td>95,0%</td> <td>83,3%</td> <td>86,4%</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET Kombi SUV+%</td> <td>83,3%</td> <td>94,1%</td> <td>83,3%</td> <td>94,1%</td> </tr> </tbody> </table>		Sen- si- ti- vi- tä- t	Spezi- - fi- tä- t	PPV	NPV	FDG-PET visuell	78,6%	59,5%	42,3%	88,0%	FDG-PET (SUV-post-Th.)	85,7%	73,0%	54,5%	90,0%	FDG-PET SUV, %-ual	78,6%	78,4%	57,9%	90,6%	FDG-PET Kombi SUV+% < 4 Wochen	62,5%	95,0%	83,3%	86,4%	FDG-PET Kombi SUV+%	83,3%	94,1%	83,3%	94,1%		
	Sen- si- ti- vi- tä- t	Spezi- - fi- tä- t	PPV	NPV																																
FDG-PET visuell	78,6%	59,5%	42,3%	88,0%																																
FDG-PET (SUV-post-Th.)	85,7%	73,0%	54,5%	90,0%																																
FDG-PET SUV, %-ual	78,6%	78,4%	57,9%	90,6%																																
FDG-PET Kombi SUV+% < 4 Wochen	62,5%	95,0%	83,3%	86,4%																																
FDG-PET Kombi SUV+%	83,3%	94,1%	83,3%	94,1%																																

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität					
				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">5-15 Wochen</td> <td style="width: 12.5%;"></td> <td style="width: 12.5%;"></td> <td style="width: 12.5%;"></td> <td style="width: 12.5%;"></td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Auftreten eines Rezidivs bereits vier Wochen nach der Behandlung vorhergesagt werden könnte. Der Einsatz einer semi-quantitativen Analyse der Ergebnisse des prätherapeutischen und post-therapeutischen FDG-PET kann hierbei von Nutzen sein, um eine genaue Prognose zu erstellen.</p>	5-15 Wochen						
5-15 Wochen											
<p>Been, L. B., et al. (2009). "[18F]FLT-PET and [18F]FDG-PET in the evaluation of radiotherapy for laryngeal cancer." <i>Oral Oncol.</i> 45(12): e211-e215. (Been et al., 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =14) - Rekrutierungszeitraum keine Angabe - 14 Männer; Alter: Reichweite 54 – 81 - Einschlusskriterien: Patienten mit primärem Larynx-CA, bei denen Radiotherapie (RT) vorgesehen war; T1: n=5, T2: n=5, T3-T4: n=4; alle Patienten N0 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik 	<p>[18F]FLT-PET und [18F]FDG-PET kurz vor Radiotherapie (RT) und bei n=10 auch 2-3 Monate nach RT. RT: Megavolt RT des Halses mit konventioneller Fraktionierung (zu 2 Gy) bis zu einer totalen absorbierten</p>	<p>Primäres Ziel: Untersuchung der Anwendbarkeit von [18F]FLT-PET zur Darstellung eines Larynx-CA . Sekundäres Ziel Evaluation der RT mit [18F]FLT-PET und [18F]FDG-PET</p>	<p>Sowohl [18F]FLT-PET als auch [18F]FDG-PET zeigten eine erhöhte Tracer-Aufnahme bei 12 von 14 Patienten (86%), bei 2 T1 Patienten nicht erhöht. Bei FDG war der Uptake signifikant höher als bei FLT (SUVmax: 4,5 vs. 2,4 (p=0,002); SUVmean: 3,4 vs. 1,9 (p=0,002)). Nach RT hatten 3 der hier untersuchten 10 Patienten ein histologisch nachgewiesenes Residual oder Rezidiv. [18F]FDG war richtig positiv bei 2 der 3 Fälle, [18F]FLT nur bei 1 von 3. Bei den anderen 7 Patienten war [18F]FLT bei allen richtig negativ, [18F]FDG in einem Fall falsch positiv.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung auch der Einzelfälle und Lokalisationen - Gute Dokumentation - Keine übertriebene Statistik (da sehr kleiner Umfang) <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedrige Fallzahl, jedoch alles Larynx-CA 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 2b Studienqualität: hoch-moderat</p>					

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
	- Region: Groningen, Niederlande	Dosis von 70 Gy . Auswertung der PET-Scans visuell und semi-quantitativ nach SUV mit Tumor/Nicht-Tumor-Verhältnis. Nachsorge klinisch und indirekte Laryngoskopie, bei Verdacht auf Rezidiv/Residual zusätzlich CT und Biopsie.		Zusätzliche Ergebnisse: Erhöhter Uptake nur von FDG bei einem Patienten in einem Schilddrüsenlappen – medulläres Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen. Bei 1 weiteren Patienten sowohl FDG als auch FLT mit erhöhter Aufnahme in Schilddrüse – Hashimoto Thyreoiditis, beide falsch positiv. Schlussfolgerungen (Autoren): [18F]FLT-PET ist eine realisierbare Maßnahme, Larynx-CA abzubilden und die Behandlung zu beurteilen. Die Aufnahme des Tracer insgesamt ist signifikant geringer verglichen mit [18F]FDG, aber vom Verhältnis im Tumors zum Hintergrund sind sie vergleichbar.		
(Horiuchi et al., 2008)	Eingeschlossen in syst. Review Isles et al., 2008					
Brouwer, J., et al. (2008). "Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using (18)FDG-PET as initial	- Patientenanzahl (n =30) - Rekrutierungszeitraum innerhalb 34 Monate - 23 Männer, 7 Frauen; Alter: Reichweite 34–81 Jahre	Bei Verdacht auf Rezidiv Durchführung eines FDG-PET und direkte Laryngoskopie unter	Analyse der Reproduzierbarkeit der visuellen Interpretation des FDG-PET	Bei 8 von 30 Patienten wurde ein Larynx-CA-Rezidiv per Biopsie nachgewiesen. Der klinische Verdacht auf Rezidiv und (wohl auch) Durchführung von FDG-PET trat im Median nach 8,7 Monaten (Reichweite 2,4–47,6 Monate) nach RT auf.	Stärken: - Große Gruppe an Auswertenden für die spezielle Fragestellung	Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
<p>method." <u>Radiother.Oncol.</u> 87(2): 217-220. (Brouwer et al., 2008a)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Einschlusskriterien: Patienten mit Verdacht auf Larynx-CA-Rezidiv nach RT; initiales Tumorstadium T1: n=4, T2: n=19, T3:n=2, T4: n=5 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Amsterdam, Niederlande 	<p>Anaesthesie mit Biopsie FDG-PET-Auswertung: initial Doppelbefundung durch 2 Nuklearmediziner unter Kenntnis der klinischen Situation. Für die Studie Auswertung durch 6 board-zertifizierte Nuklearmediziner und 6 Ärzte vor Ort, verblindet für klinische Situation, mit 3-Punkt-Skala für Interobserver-Agreement-Bestimmung Referenz war An- oder</p>		<p>Die Sensitivität von 18FDG-PET für den Nachweis eines Rezidivs betrug 88% (95% CI: 53-98%), die Spezifität 82% (95% CI: 62-93%). Die auswertenden Ärzte zeigten eine moderate bis gute Übereinstimmung (gewichteter Kappa-Wert 0,45 (95% CI: 0,20-0,69)) vs. dem klinischen Gold Standard und das Interobserver-Kappa betrug 0,54 (95% CI: 0,40-0,69). Schlussfolgerungen (Autoren): 18FDG-PET scheint eine vielversprechende Technik zu sein, um rezidivierende Larynx-CA nach RT nachzuweisen und Patienten für eine direkte Laryngoskopie auszuwählen. Dies kann unnütze invasive Maßnahmen vermeiden. Das Interobserver Agreement und die Variabilität sind angemessen, aber es ist ein Training erforderlich. Studien werden gleichfalls benötigt, um verschiedene Strategien bei der Selektion von Patienten für die direkte Laryngoskopie bei Verdacht auf Rezidiv zu vergleichen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Alle Fälle Larynx-CA, relativ gleichartige Behandlung Schwächen: - Große Spannweite des Untersuchungsstermins nach RT (für spezielle Studienfrage kein Problem, aber für Berechnung der Testgütekriterien) 	<p>Studienqualität: moderat</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		Abwesenheit eines Rezidivs innerhalb von 12 Monaten nach dem FDG-PET				
Oe, A., et al. (2007). "Detection of local residual tumor after laryngeal cancer treatment using FDG-PET." <u>Ann.Nucl.Med.</u> 21(1): 9-13. (Oe et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: Gruppe 1: n =20; Gruppe 2: n=28 (Überschneidung nicht angegeben; n=12?) - Rekrutierungszeitraum 12/1994 - 03/2004 - 33 Männer, 3 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 62 Jahre (49-79) - Einschlusskriterien: Patienten mit SCC Larynx-CA; T1-T4. - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Osaka, Japan 	<p>Unterschiedliche Behandlungen: Radiotherapie (RT) alleine: n=8, RT+Chemotherapie: n=5, RT+OP: n=18, RT+OP+Chemo: n=5 18F-FDG-PET vor (bei n=20) und nach (bei n=28) initialer Therapie Cut-off-Wert von SUV bestimmt mit ROC-Kurve</p>	Bestimmung der Fähigkeit des Nachweises eines lokalen Residuals mit FDG-PET nach Behandlung von Larynx-CA.	<p>Kommentar: Die Analysen vor und nach Therapie sind voneinander unabhängig, auch wenn einige Patienten sowohl vor, als auch nach Therapie untersucht wurden. Bei der vor Therapie untersuchten Gruppe bleibt die Analyse etwas unklar. Beim Vergleich der prätherapeutischen Aufnahme und dem späteren Auftreten eines Residuals (Gruppe 1) wurde der SUV-Grenzwert für das Larynx-CA bei 7,20 festgelegt. Hier lag die Genauigkeit eines Hinweises auf ein späteres lokales Residuals bei 80%. Bei den nach Therapie untersuchten Patienten (Gruppe 2) wurde ein Grenzwert von 3,35 aus der ROC-Kurve bestimmt und die Genauigkeit des Nachweises eines Residuals lag bei 92,9%. Testgütekriterien für FDG-PET zum Nachweis von einem Residuals in den beiden Gruppen:</p>	<p>Stärken: - Alle Patienten mit Larynx SCC</p> <p>Schwächen: - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Zwei unterschiedliche Gruppen im Abstract quasi als eine mit n=36 bezeichnet - Keine Verbindung der prä- und posttherapeutischen FDG-PET-Analysen - Niedrige Fallzahlen</p>	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4 Studienqualität: niedrig</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität															
		Residual histologisch nachgewiesen nach Resektion oder Biopsie nach Verdacht auf Basis CT, MRI, PET oder klinischer Untersuchung Follow-up bei nicht-Residual: mindestens 12 Monate		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sen- si- ti- vi- tä t</th> <th>Spezi- - fi- tät</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor Therapie (FDG-PET mit SUV-cut-off 7,20)</td> <td>77,8%</td> <td>81,8%</td> <td>18,2%</td> <td>22,2%</td> </tr> <tr> <td>Post-Therapie FDG-PET mit SUV-cut-off 3,35</td> <td>93,6%</td> <td>91,7%</td> <td>8,3%</td> <td>6,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): FDG-PET wurde für die Bestimmung der Anwesenheit eines lokalen Residuals nach der Behandlung von Larynx-CA als nützlich befunden.</p>		Sen- si- ti- vi- tä t	Spezi- - fi- tät	PPV	NPV	Vor Therapie (FDG-PET mit SUV-cut-off 7,20)	77,8%	81,8%	18,2%	22,2%	Post-Therapie FDG-PET mit SUV-cut-off 3,35	93,6%	91,7%	8,3%	6,3%		
	Sen- si- ti- vi- tä t	Spezi- - fi- tät	PPV	NPV																	
Vor Therapie (FDG-PET mit SUV-cut-off 7,20)	77,8%	81,8%	18,2%	22,2%																	
Post-Therapie FDG-PET mit SUV-cut-off 3,35	93,6%	91,7%	8,3%	6,3%																	
Dietz, A., et al. (2004). "[Diagnosis with (18)F-FDG PET scan after larynx preservation by primary	- Patientenanzahl: n=20 - Rekrutierungszeitraum nicht angegeben	Radio-Chemotherapie bei n=15 (im Rahmen einer prospektiven	Wertigkeit der 18F-FDG-PET in der Nachsorge nach Larynxorganerhalt	Prätherapeutische Sensitivität: 85% . Hier 3 falsch negative Fälle, davon ein Fall bedingt durch erhöhten Blutzucker. Sensitivität und Spezifität der posttherapeutischen Untersuchung bezogen auf den	Stärken: - Detaillierte Beschreibung auch der Einzelfälle und Lokalisationen - Gute Dokumentation	Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne															

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
radiochemother- apy]. HNO 52(1): 38-44. (Dietz et al., 2004)	<ul style="list-style-type: none"> - 19 Männer, 1 Frau; Alter: Reichweite 47-79 Jahre - Einschlusskriterien: Patienten mit CA von Larynx (Glottis: n=12, Supraglottis: n=1) und Hypopharynx (n=7); T1: n=1, T2: n=6, T3: n=9, T4: n=4 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Heidelberg, Deutschland 	Phase II-Studie), Laryngektomie bei n=5 Dynamische 18F-FDG-PET vor (bei n=20), direkt nach Therapie (bei n=16) und 6 Monate nach Therapie (n=14) Auswertung des FDG-PET visuell in 3 Ebenen und semiquantitativ in ROI (region of interest)-Tech- nik mit Scanner- Software Grenzwerte für SUV vor Stu- dienbeginn de- finiert: hoch pa- thologisch: SUV >5,0; mittlerer uptake >3,0 -		<p>Endzustand als Referenz (also abzüglich der prätherapeutisch 3 falsch-negativen und der 2 falsch-positiven, die sich im späteren Verlauf doch als richtig-positiv herausstellten,) nach 3 Monaten: Sensitivität 100%, Spezifität 70%, nach 6 Monaten: Sensitivität 67%, Spezifität 88%.</p> <p>1. posttherapeutische Untersuchung: Genauigkeit 62% (bei 8 von 13 Patienten korrekt); Tumorpersistenz wurde lückenlos aufgedeckt. Hoher Anteil falsch-positiver Befunde Folge der noch bestehenden Frühtoxizität mit gesteigertem Glukosemetabolismus eingewanderter Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen.</p> <p>2. posttherapeutische Untersuchung: Genauigkeit 82% (bei 9 von 11 Patienten korrekt); Reduzierung des Anteils falsch-positiver Befunde, jedoch Erhöhung falsch-negativer.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Initial hohe Erwartungen wurden eher gedämpft. PET als notwendige ergänzende Diagnostik, in dem durch Nebenwirkungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Keine übertriebene Statistik (da sehr kleiner Umfang) Schwächen: - Sehr niedrige Fallzahl, insbesondere nach Therapie 	parallele Kontroll- gruppe Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		5,0; grenzwertig >2,5 - 3,0; negativ ≤2,5		der Radiochemotherapie erschwerten klinischen Follow-up, ist zurückhaltend einzuschätzen. Nicht zuletzt wegen der hohen Kosten der 18F-FDG-PET ist hier eine kritische Indikationsstellung zu fordern.		
de Boer, J., et al. (2003). "Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet." <i>Head Neck</i> 25(8): 634-644. (de Boer et al., 2003)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n = 19) - Rekrutierungszeitraum keine Angabe - 17 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 59 Jahre (45 - 81) Einschlusskriterien: Patienten mit T2-T3 Larynx-SCC, bei denen eine definitive Radiotherapie (RT) vorgesehen war; Glottis n=11, Supraglottis n=8; T2: n=18, T3: n=1; N1-N2: n=3, sonst N0 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Groningen, Niederlande 	1. TYR-PET vor Radiotherapie (RT), 2. nach 3 Monaten (n=15) und ggfs. 3. bei klinischem Verdacht auf Rezidiv während Follow-up (n=6) RT: Megavolt RT des Halses mit konventioneller Fraktionierung (zu 2 Gy) bis zu einer totalen absorbierten Dosis von 70 Gy . Auswertung der PET-Scans vi-	Einsatzbarkeit von PET mit L-[1-11C]-Tyrosine (TYR) zur Therapieevaluation von Larynx-SCC durch Identifizierung von Residual oder Rezidiven nach RT	Alle Tumoren konnten vor der Behandlung mit TYR PET nachgewiesen werden. 3 Monate nach RT, lag die Sensitivität und Spezifität des TYR PET für eine Unterscheidung zwischen residualem Tumor und gutartigen Veränderungen der Therapie beide bei 100%, Sensitivität bzw. Spezifität des CT dagegen bei 50% bzw. 67%. Für den Nachweis eines Rezidivs während des Follow-up waren Sensitivität und Spezifität von TYR PET ebenfalls jeweils 100%, die von CT 75% bzw. 50%. (Als Residual definiert bei Auftreten innerhalb von 6 Monaten nach Therapie.) Schlussfolgerungen (Autoren): Das dynamische TYR PET ist ein genaues bildgebendes Verfahren für die Evaluation der Therapie zum Nachweis eines Residuals oder Rezidivs mit besserer Sensitivität und Spezifität (beides 100%) zur Bestimmung des Tumorstatus als mit konventionellen Verfahren.	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung auch der Einzelfälle und Lokalisationen - Gute Dokumentation - Doppelbefundung durch 2 Nuklearmediziner - Keine übertriebene Statistik (da sehr kleiner Umfang) - Übersichtliche Zusammenfassung in Tabellen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedrige Fallzahl, jedoch alles Larynx-CA 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp / Level of Evidence / Qualität
		suell und quantitativ mit PSR in region of interest (ROI) und mit SUV Nachsorge klinisch und indirekte Laryngoskopie, bei Verdacht auf Rezidiv/Residual zusätzlich CT und Biopsie. Follow-up nach 1. TYR-PET : Minimum 29 Monate (29-52 Monate)				

(Terhaard et al., 2001)

Eingeschlossen in syst. Review
Brouwer et al. 2008

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
----------	---	---	------------------------------------	------------	--	--

2.15.2. Teil B) Distante Metastasen und Zweitkarzinome

2.15.2.1. Systematische Reviews und Guidelines

<p>Gao, S., et al. (2014). 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. <i>Oral Oncol.</i> 50(3): 163-167 (Gao et al., 2014)</p>	<p>Suchstrategie: (1) PET OR positron emission tomography, (2) head and neck cancer, and (3) restaging OR recurrence OR distant metastases. Suchzeitraum: bis 05.10.2013 Datenbanken: MEDLINE und EMBASE Anzahl Fundstellen: 796 Einschlusskriterien: (1) 18-FDG PET-CT zur Evaluation von distanten Metastasen bei verdächtigen HNC-Rezidiven nach definitiver Therapie, (2) histopathologische Analyse und/oder klinisches und bildgebendes Follow-up als Referenzstandard, (3) Angaben zu Anzahl richtig und falsch positiver, sowie richtig und falsch negativer Ergebnisse, (4) Einzelstudien mit</p>	<p>18-FDG-PET-CT vs. Standard-Referenz</p>	<p>Nutzen von 18FDG PET-CT für das Screening von distanten Metastasen bei verdächtigen Fällen mit HNC-Rezidiv nach definitiver Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensitivität, - Spezifität, - diagnostisches Odds Ratio (OR), - positive und negative Likelihood Ratio (LR), - summary receiver operating curves (SROC), - negativer prädiktiver Wert (NPV) 	<p>Studienanzahl: 10 Population: 756 Gepoolte Werte bei Einschluss aller 10 PET-CT Studien (mit 797 bildgebenden Untersuchungen bei n=756) bzw. der 6 PET-CT Studien, bei denen alle Patienten initial eine Radiotherapie (RT) erhielten (hierbei 504 bildgebende Untersuchungen bei n=488) (s. Table 3 unten):</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>10 PET-CT Studien (95% CI)</td> <td>6 PET-CT Studien nach RT (95% CI)</td> </tr> <tr> <td>Sensitivität:</td> <td>92% (83% - 96%)</td> <td>93% (80% - 98%)</td> </tr> <tr> <td>Spezifität:</td> <td>95% (91% - 97%)</td> <td>96% (94% - 98%)</td> </tr> </table>	Endpunkte	10 PET-CT Studien (95% CI)	6 PET-CT Studien nach RT (95% CI)	Sensitivität:	92% (83% - 96%)	93% (80% - 98%)	Spezifität:	95% (91% - 97%)	96% (94% - 98%)	<ul style="list-style-type: none"> Suchstrategie, Zeitraum, Datenbanken angegeben, auch Referenzlisten gescreent. Search term nicht ganz exakt angegeben Ein- und Ausschlusskriterien angegeben, Flow-Chart vorhanden Qualitätsassessment durchgeführt mit QUADAS, Qualität der eingeschlossenen Studien 10-12 von 14 Punkten, meist 12 Verblindung des Assessment wurde überprüft, war aber in eingeschlossenen 	<p>Studientyp: Systematisches Review mit Meta-Analyse</p> <p>Level of Evidence: 3a Qualität: hoch</p>
Endpunkte	10 PET-CT Studien (95% CI)	6 PET-CT Studien nach RT (95% CI)													
Sensitivität:	92% (83% - 96%)	93% (80% - 98%)													
Spezifität:	95% (91% - 97%)	96% (94% - 98%)													

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität									
	<p>per-imaging Analyse, (5) Studien mit mindestens 10 Patienten.</p> <p>Ausschlusskriterien: (1) Studien der gleichen Studiengruppe (2) unterschiedliche Handhabung der Referenzstandards bei positiven und negativen Patienten, (3) Studien basierten auf per-Läsions-Analyse, (4) nur als Konferenz-Abstract oder letter to the editor.</p> <p>Im Abstract-Screening ausgeschlossen: 761 In Vollversionsscreening ausgeschlossen: 25</p> <p>Anzahl eingeschlossener Arbeiten: 10 (s. Table 1)</p> <p>Chen (2006), Anticancer Res. Gourin (2009), Laryngoskope Commoretto (2008), Radiology Kao (2009), Cancer Abgral (2009), J Nucl Med Ng (2010), Eur Radiol Ng (2011), Eur J Nucl Med Mol Imaging</p>			<table border="1" data-bbox="1144 451 1641 775"> <tr> <td>Diagnostisches OR:</td> <td>195 (65,1 - 584)</td> <td>384 (91,2 - 1611)</td> </tr> <tr> <td>Positive LR:</td> <td>16,7 (9,9 - 28,4)</td> <td>26,2 (15,5 - 44,1)</td> </tr> <tr> <td>Negative LR:</td> <td>0,09 (0,04 - 0,18)</td> <td>0,07 (0,02 - 0,23)</td> </tr> </table> <p>OR: Odds Ratio; LR: Likelihood Ratio; 95% CI: 95% Konfidenzintervall Das diagnostische OR ist die Relation des Odds eines positive Tests eines erkrankten Patienten zu dem Odds eines positiven Tests eines Patienten ohne Erkrankung und geht von 0 bis ∞, höhere Werte bedeuten höhere Genauigkeit. Diagnostische OR und positive LR bedeuten hier eine ausreichende bis hohe Genauigkeit zur Diagnose von distanten Metastasen. Die gewichtete Area unter der SROC war 0,97 (95% CI: 0,96 - 0,98). Unter der Annahme einer Prävalenz distanter Metastasen von 10%, 20% und 30%, wären die NPV mit 18FDG PET-CT 99%, 98% bzw. 96%. Schlussfolgerungen der Autoren:</p>	Diagnostisches OR:	195 (65,1 - 584)	384 (91,2 - 1611)	Positive LR:	16,7 (9,9 - 28,4)	26,2 (15,5 - 44,1)	Negative LR:	0,09 (0,04 - 0,18)	0,07 (0,02 - 0,23)	<p>Studien nicht gegeben, Hinweis in Meta-Analyse korrekt</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bivariates Model angewendet, das die Heterogenität berücksichtigt. Teilweise lag Heterogenität vor, teilweise nicht, Unterschiede nicht diskutiert. ● Werte des Tests für Q und I2 sind angegeben ● Publication bias: Angabe über möglichen Publication bias aufgrund Ausschluss von Konferenzberichten und Letters ● Sonstige Schwächen: Keine Angaben zu Referenzverfahren in dieser Meta-Analyse. Der Referenzstandard im Detail sei bei 20% der eingeschlossenen 	
Diagnostisches OR:	195 (65,1 - 584)	384 (91,2 - 1611)													
Positive LR:	16,7 (9,9 - 28,4)	26,2 (15,5 - 44,1)													
Negative LR:	0,09 (0,04 - 0,18)	0,07 (0,02 - 0,23)													

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
----------	---	---	------------------------------------	------------	--	--

Lamarre (2012), Am Otolaryngol
 Fakhry (2012), Clin Otolaryngol
 Yi (2012), J Surg Oncol

18FDG PET-CT hat eine hohe Sensitivität und Genauigkeit für das Screening distanter Metastasen vor Salvage Therapie bei Patienten mit verdächtigem H&N Karzinom.

Studien nicht angegeben.

zu Gao S., et al. (2014).

Table 1

The clinical characteristics and study quality of ¹⁸F-FDG PET-CT.

Study	Origin	Design	No. of patients	No. of imaging examinations	Initial radiotherapy	Age (y)	Male (%)	Analysis method	Follow-up time (m)	QUADAS#
Chen [6]	Taiwan	Retro	50	66	All patients	16-83	76.5	Qualitative	≥6	12
Comoretto [7]	Italia	Retro	63	63	All patients	13-79	69.8	Qualitative	≥6	12
Gourin [5]	USA	Retro	64	64	Not all patients	38-77	71.9	Semiquantitative	18(mean)	11
Kao [8]	USA	Retro	80	80	All patients	18-86	72.5	Qualitative	≥11	12
Abgral [9]	France	Prosp	91	91	Not all patients	59.4 ± 9.4	85.7	Qualitative	≥12	12
Ng [14]	Taiwan	Prosp	179	179	All patients	19-84	76	Qualitative	≥12	12
Ng [15]	Taiwan	Prosp	79	79	All patients	33-74	88.6	Qualitative	≥12	12
Lamarre [16]	USA	Retro	31	56	Not all patients	58(mean)	56	Qualitative	45(mean)	10
Fakhary [17]	France	Retro	37	37	All patients	44-85	86.5	Unclear	≥6	11
Yi [18]	Korea	Retro	82	82	Not all patients	27-87	80.5	Unclear	≥6	11

Prosp = Prospective; Retro = Retrospective; # = The number of items assessed as "yes" in the QUADAS tool.

Table 3

Summary estimates of sensitivity, specificity, DOR, PLR, and NLR for ¹⁸F-FDG PET-CT.

Study	Study (n)	No. of patients	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
All studies	10	756	0.92 (0.83-0.96)	0.95 (0.91-0.97)	195 (65.1-584)	16.7 (9.9-28.4)	0.09 (0.04-0.18)
Studies with all patients receiving radiotherapy	6	488	0.93 (0.80-0.98)	0.96 (0.94-0.98)	384 (91.2-1611)	26.2 (15.5-44.1)	0.07 (0.02-0.23)

DOR = Diagnostic odds ratio; PLR = Positive likelihood ratios; NLR = Negative likelihood ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

de Mones, E., et al.

Suchstrategie: im Paper nicht angegeben, nur Hinweis:

Thorax CT und 18-FDG PET/CT

Zielsetzung: Erstellen der French Society of ORL

Der Thorax ist die häufigste Lokalisation von distanten Metastasen und synchronen Zweitkarzinomen außerhalb des Aerodigestiv-

Evaluiert nach DELBI Domäne 3

Studientyp: Guideline

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
<p>(2013). Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guidelines. Eur</p>	<p>„An exhaustive literature review was analyzed by a multidisciplinary work-group.“ keine Angaben zu Suchzeitraum, Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien, Anzahl Fundstellen Anzahl eingeschlossener Publikationen: Referenzen sind bei den narrativen Literaturzusammenfassungen jeweils angegeben. Insgesamt 60 Referenzen.</p>		<p>(SFORL) Guidelines für die Exploration distanter Metastasen und synchroner Zweitkarzinome beim initialen Staging von HNSCC</p>	<p>Traktes. Ein Thorax-CT wird als First-line-Untersuchung in allen Fällen empfohlen (Empfehlung Grad B). Ein 18-FDG PET/CT wird empfohlen, wenn das Thorax-CT einen zweifelhaften Befund ergibt oder in Fällen mit hohem Risiko für Metastasen (Empfehlung Grad B) zum Nachweis von nicht-pulmonalen distanten Metastasen. Eine Exploration des Ösophagus wird empfohlen bei signifikantem Risiko für ein gleichzeitiges Ösophagus-Karzinom (bei hypopharyngealem oder oropharyngealem Tumor, chronischem Alkohol-Konsum) (Empfehlung Grad B). Die Standard-Untersuchung ist eine flexible Endoskopie des oberen Digestiv-Traktes (Empfehlung Grad B). Detailliertere Empfehlungen: s. Kästen in Zeile darunter. Schlussfolgerungen der Autoren: Die vorliegenden Grad B Empfehlungen begründen die Rolle der verschiedenen radiologischen und endoskopischen Erstuntersuchungen bezüglich distanter Metastasen und synchroner Zweitkarzinome, um die Anzahl der Untersuchungen zu limitieren und dabei gleichzeitig die Zeit bis zu einem initialen Staging zu reduzieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewendet – unbekannt (0 Punkte) ○ Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben – unbekannt (0 Punkte, kein Flow-Chart oder Anzahl Fundstellen) ● Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben – teilweise (2 Punkte) ● Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt – trifft teilweise zu (2 Punkte) 	<p>Level of Evidence: entfällt Qualität: niedrig</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
<p><u>Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis</u> 130(2): 107-112. (de Mones et al., 2013)</p>					<ul style="list-style-type: none"> ● Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (2 Punkte, Teile sind getrennt) ● Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden – keine solchen Angaben (0 Punkte) ● Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben – keine solchen Angaben (0 Punkte) 	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
zu de Mones et al. (2013)	<p>Exploration for remote metastasis: SFORL guidelines:</p> <ul style="list-style-type: none"> systematic thoracic CT (Grade B); 18FDG-PET/CT in elevated metastatic risk (stages III and IV with multiple or low-lying adenopathy) or in case of inconclusive thoracic CT image (professional consensus); chest X-ray is not recommended in these indications (Grade B); systematic liver US scan, bone scintigraphy or cerebral CT scan are not recommended. (professional consensus). 		<p>Exploration for a synchronous second pulmonary location: SFORL guidelines:</p> <ul style="list-style-type: none"> systematic thoracic CT (Grade B); 18FDG-PET/CT in case of inconclusive thoracic CT image (Grade B); in case of suspected primary bronchopulmonary carcinoma on thoracic CT, a pneumologist's opinion should be sought. Systematic tracheobronchial flexible endoscopy is not recommended (professional consensus). 	<p>Exploration for a synchronous second esophageal location: SFORL guidelines:</p> <ul style="list-style-type: none"> systematic esophageal exploration as part of the pre-treatment work-up in at-risk patients (hypopharynx and oropharynx and/or chronic alcohol intoxication) (Grade B); recommended reference examination: flexible esophageal white-light video endoscopy, with targeted biopsies of all suspect mucosal lesions (Grade B); role of vital staining, such as Lugol: diagnoses more early-stage preneoplastic and neoplastic lesions, with better definition of local extension of more advanced tumors; optional but recommended. Narrow-band imaging (NBI) seems promising, but remains to be validated (Grade B); alternative: rigid esophagoscopy with rigid endoscope, performed during panendoscopy. This examination, however, does not explore the lower esophagus, entails a risk of perforating the esophagus (especially when irradiated) and is difficult to associated to vital staining (professional consensus). 		

2.15.2.2. Neuere Primärstudien zu distanten Metastasen und Zweitkarzinomen

Kuhn et al. (2014): Contrast-enhanced	- Patientenanzahl (n =150) - Rekrutierungszeitraum nicht angegeben	Vergleich von drei Methoden:	Überlegenheit/ Unterlegenheit der Verfahren bezüglich Charakterisierung, Tumordelineation	Anzahl 18F-FDG-positiver und -negativer Läsionen bei 85 Patienten: n=162 - 44 Primärtumoren (davon 6x Larynx) - 66 Lymphknoten (LK),	Stärken: - Doppelbeurteilung der Basisaufnahmen	Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnos-
---	---	------------------------------	---	--	--	--

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
PET/MR imaging versus contrast-enhanced PET/CT in head and neck cancer: how much MR information is needed? <u>J.Nucl.Med.</u> 55 (4): 551–558 (Kuhn et al., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> - 114 Männer, 36 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 64 Jahre (27–91) - Einschlusskriterien: Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt im Laufe der Behandlung oder Nachsorge. - Ausschlusskriterien: keine Bereitschaft zu einem zusätzlichen MR, Klaustrophobie, MR-inkompatible Hilfsmittel, Niereninsuffizienz. - Setting: Universitätsklinik - Region: Zürich, Schweiz 	<ul style="list-style-type: none"> a) T1w ce-PET/ MR b) cePET/CT c) PET/MR mit T2w fett-supprimierten Bildern <p>Sequential PET/CT, ceCT, und ceMR mit einem trimodalen PET/CT-MR system). Definition FDG-positiv: mindestens 2-fach gegenüber Umgebung erhöhtes SUV.</p>	und Erkennbarkeit (kein primärer Endpunkt definiert).	<ul style="list-style-type: none"> - 4 distant gelegene Metastasen (alle in Kopf/Hals-Region (2x Knochen, 2x Weichgewebe) - 22 entzündliche Veränderungen - 13 unspezifische Anreicherungen <p>Ergebnisse zu distanten Metastasen: Alle vier Fälle wurden sowohl mit cePET/CT als auch cePET/MR imaging nachgewiesen und entsprechend Knochen oder Weichgewebe zugeordnet.</p> <p>Da der Fokus dieser Studie auf Kopf/Hals PET/MR imaging lag, wurde keine Aussage auf die Möglichkeiten des Ganzkörper-MR zum Nachweise von distanten Metastasen getroffen.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): PET/MR ist eine legitime Alternative zu PET/CT bei H&N-Karzinomen. Ein i.v. MR contrast medium kann appliziert werden, wenn es um das exakte Tumorausmaß oder Infiltrationen geht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität des Studiendesigns Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Uneinheitliche Tumorentitäten - Unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte im Krankheitsverlauf - Nur wenige Fälle von Larynx-CA - Kleine Fallzahl bei einzelnen Tumorentitäten bzw. Metastasen u.a. Arten an Läsionen - Kein primärer Endpunkt 	<p>tische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisation, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität															
Fukuhara, T., et al. (2015). "Usefulness of chest CT scan for head and neck cancer." <i>Auris Nasus Larynx</i> 42(1): 49–52. (Fukuhara et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =332) - Rekrutierungszeitraum 04/2004 – 03/2010 - 253 Männer, 79 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 64 Jahre (24–94) - Einschlusskriterien: Patienten mit neu aufgetretenen Kopf-Hals-Tumoren (n=371), die sowohl eine Thorax-Röntgenaufnahme als auch CT (n=332) hatten; davon Larynx-CA n=85, Hypopharynx n=60 - Ausschlusskriterien: keine angegeben - Setting: Universitätsklinik - Region: Yonago, Japan 	<p>Thorax Röntgen und Thorax CT</p> <p>CT mit Toshiba Aquilion Multislice scanner (Toshiba Medical Systems, Ohtawara, Japan), Rekonstruktion als 5mm Schnitte axialer Aufnahmen</p> <p>Einteilung in 3 Gruppen nach Knoten:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ≥ 1cm b) < 1cm (unklar) c) keine 	<p>Vergleich der Sensitivität von Röntgenaufnahme und Thorax-CT.</p> <p>Einschätzung der Knoten als maligne oder nicht-maligne über Follow-up Aufnahmen</p> <p>Statistische Analyse von Risikofaktoren für distante Lungenmetastasen bei HNSCC</p> <p>Bestimmung Dauer ab Ersttermin bis Lungenmetastasen nachgewiesen wurden</p>	<p>Solitäre Knoten außer Lungenverdichtungen wurden sorgfältig untersucht, falls > 1cm diagnostisch verifiziert. Vorgehen bezüglich Lungenverdichtungen in dieser Studie:</p> <p>Lungenmetastasen wurden bestimmt, wenn Knoten in Anzahl und/oder Größe im Follow-up zunahmten. In Fällen mit schwieriger Diagnose einer Lungenmetastase im Thorax-CT auch pathologische Untersuchung.</p> <p>Lungenknoten im initialen Thorax-CT bei n=77, davon bei 20 Patienten Lungenmetastasen des HNSCC, bei 5 ein primäres Lungen-CA. Mit Röntgen Lungenknoten nur bei n=5 gefunden, davon Metastasen bei n=2 und Lungen-CA bei n=1.</p> <p>Testgütekriterien für Aufdeckung von malignen Lungenknoten durch Thorax-CT vs. Röntgen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thorax-CT</td> <td>45,5 %</td> <td>81,8 %</td> <td>32,5 %</td> <td>88,2 %</td> </tr> <tr> <td>Röntgen</td> <td>5,5%</td> <td>99,3 %</td> <td>60,0 %</td> <td>84,1 %</td> </tr> </tbody> </table>		Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Thorax-CT	45,5 %	81,8 %	32,5 %	88,2 %	Röntgen	5,5%	99,3 %	60,0 %	84,1 %	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl, auch hoher Anteil Larynx-CA - Vollständigkeit der diagnostischen Maßnahmen - Detaillierte Beschreibung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Keine spezielle Analyse z.B. für Larynx-CA) - Keine erneute Befundung oder Doppelbefundung oder Verblindung o.ä. 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV																	
Thorax-CT	45,5 %	81,8 %	32,5 %	88,2 %																	
Röntgen	5,5%	99,3 %	60,0 %	84,1 %																	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisation, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
				<p>30 von 255 (11,8%) Patienten ohne Lungenknoten in initialem CT erhielten im späteren Verlauf eine Diagnose von Lungenmetastasen vs. 20/77 (26%) mit Knoten in initialer Aufnahme.</p> <p>Univariate Analyse von Risikofaktoren: Klassifikation T3 oder T4 (p=0,006), N2 oder N3 (p<0,001) und Stadium 3 oder 4 (p=0,001) korrelierte signifikant mit der Entwicklung von Lungenmetastasen.</p> <p>Die Zeitspanne bis zum Auftreten von Lungenmetastasen reichte von 1–48 Monaten, durchschnittlich 14,1 Monate</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Ein initiales Thorax CT wird für Patienten mit fortgeschrittenem H&N-Karzinom empfohlen. Darüber hinaus sollten Patienten mit fortgeschrittenem H&N-Karzinom (Stadium 3 oder 4 oder mit distanten Metastasen außerhalb Lunge) mit zusätzlichen Scans im Follow-up weiterbeobachtet werden, auch wenn im initialen CT keine Lungenknoten gesehen wurden.</p> <p>Alle Patienten mit HNSCC, die starke Raucher sind, sollten ein Thorax-CT erhalten, um Lungenknoten aufzufinden oder auch einen zweiten Primärtumor in der Lunge. Patienten</p>		

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
<p>Peters, T. T., et al. (2012). "Diagnostic value of CT and MRI in the detection of paratracheal lymph node metastasis." <u>Oral Oncol</u> 48(5): 450-455. (T. T. Peters et al., 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl: n = 149 von insgesamt n=240 mit PTLN-Dissektion - Rekrutierungszeitraum 1990 - 2010 - 120 Männer, 29 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 62 Jahre (40-78) - Einschlusskriterien: konsekutive Patienten mit Laryngektomie und einer PTLN-Dissektion mit CT (bei n=67) und/oder MRI (bei n=101) im Zeitraum < 6 Wochen vor der PTLN-Dissektion. Primärtumor bei n=88 (zu 44% Stadium IV), Rezidiv bei n=61. Lokalisation insgesamt Glottis in 41%, Supraglottis 30%, Hypopharynx 20%, andere 9%. - Ausschlusskriterien: andere Tumoren als SCC 	<p>CT und MRI Anzahl PTLN (metastatisch und nicht-metastatisch), Anzahl metastatischer Lymphknoten in Neck- und PTLN-Dissektion, getrennt nach Level und Seite wurden erfasst aus Pathologie-Bericht. Doppelbefundung von CT und MRI im Konsens, Befunder verblindet</p>	<p>Untersuchung von Testkriterien von CT und MRI im Nachweis von paratrachealen Lymphknoten (PTLN)-Metastasen</p>	<p>mit Lungenknoten im initialen CT sollten Follow-up-Aufnahmen erhalten.</p> <p>Prävalenz von PTLN-Metastasen: 22 von 149 Patienten (15%) mit positivem PTLN-Status in Pathologie-Report, bei Supraglottis-Tumoren zu 9%, bei Glottis zu 20%. Ein pathologischer zervikaler Lymphknotens-tatus und PTLN-Status waren stark assoziiert (p=0,04). PTLN in bildgebenden Verfahren: Die Anzahl PTLN insgesamt (metastatisch und nicht-metastatisch) im Pathologie-Befund reichte von 0 (bei n=55; 37%) bis 31, Mittelwert 3,6. Im CT keine PTLN gefunden bei 24 von 67 untersuchten (36%), im MRI bei 61 von 101 (60%). Bei 3/10 (30%) im CT und 7/16 (44%) im MRI wurden als metastatisch nachgewiesene Lymphknoten nicht festgestellt. Im CT wurden insgesamt 43 PTLN gefunden, von denen 7 (16%) Metastasen enthielten, im MRI 40 gefunden, von denen 9 (23%) metastatisch waren. Sensitivität und Spezifität von CT und MRI: Diese wurde berechnet für verschiedene cut-off-Punkte für minimalen und maximalen</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl insgesamt, aber pro Verfahren nur mittel - Erneute verblindete Doppelbefundung - Detaillierte Beschreibung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht beide diagnostischen Verfahren bei allen Patienten angewendet, nur bei 19 Patienten beide Verfahren. - Ein direkter Vergleich CT und MRI sollte nicht überbewertet werden - Sehr langer Studienzeitraum, zeitliche Verteilung CT und MRI nicht bekannt - Basischarakteristika, Tumoreigenschaften, Therapie scheinen in 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat-niedrig</p>

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
	<p>wegen anderer Tumorart und evtl. anderem Metastasierungsmuster</p> <ul style="list-style-type: none"> - Setting: Universitätsklinik - Region: Amsterdam, Niederlande 	<p>bezüglich klinischem Befund, Outcome und Histologie</p> <p>Überlebensdaten bis 5 Jahre Follow-up beurteilt.</p>		<p>axialen Durchmesser und Volumen im CT und MRI (s. Paper Tab. 4) Mit steigender Spezifität, fällt die Sensitivität bei CT und bei MRI. Bei CT liegt die größte Fläche unter der ROC-Kurve beim maximalen axialen Durchmesser (0,748), bei MRI dagegen beim minimalen axialen Durchmesser (0,621), aber auch nur leicht besser beim maximalen axialen Durchmesser (0,552).</p> <p>Bei einem cut-off von ≥ 5 mm im maximalen axialen Durchmesser und der Verbindung mit anderen Parametern (Tumore mit subglottischer Ausweitung und klinischer zervikaler Neck-Status) beträgt die Sensitivität im CT 100% und im MRI 91% (Achtung Fehler in Tab. 6). Die Sensitivität wurde als wichtiger erachtet als die Spezifität.</p> <p>Signifikanter Überlebensunterschied bei negativem vs. positiven PTLN-Status ($p=0,003$).</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren):</p> <p>Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von PTLN-Metastasen als Risikofaktor. Metastatische PTLN erschienen hier kleiner als die meisten metastatischen zervikalen Lymphknoten. Daher wird eine Größe von 5 mm als cut-off-Punkt vorgeschlagen. Jedoch sind nicht alle metastatischen PTLN im CT und</p>	<p>beiden Gruppen ähnlich, keine Tests erfolgt</p>	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität															
				MRI erkennbar. Mit Kombination von radiologischen und klinischen Parametern (subglottische Ausweitung und Status Level I-V) konnte die Sensitivität und NPV auf annähernd 100% in der Studienpopulation verbessert werden, die Spezifität ist jedoch recht niedrig.																	
Gourin, C. G., et al. (2008). "Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck can-	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl: n =27 - Rekrutierungszeitraum 06/2005 - 10/2006 - 25 Männer, 2 Frauen; Alter: bis 50 Jahre n=5; > 50 Jahre n=22 - Einschlusskriterien: konsekutive Patienten mit zuvor unbehandelten HNSCC mit PET-CT zusätzlich zu Thorax-Röntgen (CXR) zur Untersuchung auf Metastasen; T3-T4 bei 89%; Larynx n=8, Oropharynx n=8, Mundhöhle n=8, Hypopharynx n=2, unbekannt n=1 - Ausschlusskriterien: frühere Krebstherapie für irgendeine Lokalisation, bereits bekannte distante 	Ganzkörper (18F-FDG)-PET-CT und Thorax-Röntgen (CXR); bei verdächtigem und bei unklarem Befund bezüglich Metastasen im PET-CT ergänzende zugeordnete kontrastverstärkte CT-Aufnahme. Bei starkem Verdacht	Nutzen von Positronen-Emissionstomographie mit Computertomographie (PET-CT) zur Identifizierung distanter Metastasen vor einer ersten Behandlung von Patienten HNSCC	<p>Verdächtige Befunde bezüglich pulmonaler Malignität mit PET-CT bei n=4 (15%) der Patienten, unklarer Befund bei n=1 (4%). Mit Röntgen verdächtiger Befund bei n=2 (7%), hier keine weiteren unklaren Fälle. Lungenmetastasen oder neues primäres Lungenkarzinom lag bei 3 Patienten (n=3) vor, bei weiteren 2 Patienten nicht-pulmonale distante Malignität.</p> <p>Testgüte für Vorhersage auf pumonale Malignität mit PET-CT und Röntgen (CXR):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PET-CT</td> <td>100%</td> <td>96%</td> <td>75%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>CXR</td> <td>67%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>96%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen (Autoren):</p>		Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	PET-CT	100%	96%	75%	100%	CXR	67%	100%	100%	96%	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überschaubarer Zeitraum - Einheitliches Vorgehen <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr kleine Fallzahl, vor allem auch bei Fällen mit Metastasen - Erscheint kritisch, hieraus allgemeine Testgütekriterien zu berechnen und Empfehlungen abzuleiten. - Leider keine Vergleichszahlen zwischen CT und PET-CT 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV																	
PET-CT	100%	96%	75%	100%																	
CXR	67%	100%	100%	96%																	

2.15. Evidenztabelle Schlüsselfrage 11: Sensitivität und Spezifität für Residualtumor. CT Primärtumorregion, Thorax Abdomen, Zweitkarzinome (Teil A: Primärlokalisierung, Teil B: Distante Metastasen und Zweitkarzinome)

Referenz	Syst. Reviews: Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien/ Primärstudien: untersuchte Population	(verglichene) Interventionen/ Verfahren	Zielsetzung/ untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp Level of Evidence /Qualität
cer." Laryngoscope 118 (4): 671–675. (Gourin et al., 2008)	Metastasen, andere Tumoren als SCC - Setting: Medical College - Region: Augusta, Georgia, USA	Thoraxbiopsie oder Resektion und pathologische Analyse. Follow-up: Minimum 12 Monate		Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass PET-CT eine höhere Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von distanten Metastasen hat als traditionelle Screening-Maßnahmen. Ein negativer PET-CT schließt reliabel distante Metastasen aus. PET-CT sollte vor der Behandlung als Routine-Untersuchung bei Patienten mit fortgeschrittenem HNSCC durchgeführt werden.	- An einer Textstelle andere Fallzahl genannt.	

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
----------	------------------------	---	----------------------------------	-----------------	--	---

2.16.1. Primärliteratur: Prospektive Fallserien oder Kohortenstudien

<p>Shenoy, A. M., et al. (2012). The utility of second look microlaryngoscopy after transoral laser resection of laryngeal cancer. <u>Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.</u> 64(2): 137–141. (Shenoy et al., 2012)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl (n =23) - Rekrutierungszeitraum: 2008–2011 - 22 Männer, 1 Frau; Alter: Mittelwert/Reichweite 65 Jahre (40–75) - Einschlusskriterien: Patienten mit SCC von Glottis (n=20) und Supraglottis (n=3) Stadium T1–T3, größtenteils mit Comissura anterior (Acom)–Beteiligung (n=20). - Ausschlusskriterien: Andere Malignität als SCC, Metastasen Hals oder distant, andere Primärtumoren, vorhergegangene OP, Chemo- oder Radiotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Initiale transorale Mikroresektion des Karzinoms, wenn möglich im Ganzen mit CO2–Laser mit 0,1–0,3 mm spot size, 2–6 W in kontinuierlichem Superpulsmodus. - Pathologische Untersuchung der Resektate und bei positivem Rand Nachbehandlung innerhalb 2 Wochen bis 2 Monaten. - Follow–up mit Minimum 24 Monate (24–36), anfänglich Abstand 0,5, später 2 Monate. 	<p>Effektivität einer “second look”–Mikrolaryngoskopie</p>	<p>“second look”–Mikrolaryngoskopie bei n=5 Patienten: Lokales Rezidiv Glottiskarzinom 4–8 Monate nach Initialbehandlung bei n=4 Patienten: - n=3 Re–Laserexzision, davon 2 danach rezidivfrei, 1 mit weiterem Rezidiv und Tracheohyoidopexy, - n=1 totale Laryngektomie mit Neck–Dissection und adjuvanter Radiotherapie. Patient 5: nur Behandlung granuliertes Gewebe.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Die “second look”–Mikrolaryngoskopie war effektiv im Erkennen von Rezidiven mit ggfs. Zweit–Laser–OP bzw. erforderlicher operativer Intervention.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektivität des Studiendesigns - Detaillierte Darstellung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr kleine Fallzahl, vor allem hinsichtlich second look–Mikrolar.; hierfür nahe case report 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat</p>
--	--	---	--	--	--	---

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> rapie im Kopf-Halsbereich, Carcinoma in situ oder Dysplasie. - Setting: Onkologisches Zentrum - Region: Bangalore, Indien 	<ul style="list-style-type: none"> - 2. Mikrolaryngoskopie bei n=5 durchgeführt bei auffälliger Endoskopie oder Stimme. 				

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität

2.16.2. Retrospektive Fallserien und Fallreports mit Ergebnissen zur Schlüsselfrage 12

<p>Canis, M. et al (2015). Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. Head</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =404) - Rekrutierungszeitraum:8/1979-1985 in Erlangen (n=85), 1986-12/2006 in Göttingen (n=319) - 374 Männer, 30 Frauen; Alter: Median/Reichweite 62 Jahre (29-90) - Einschlusskriterien: zuvor unbehandelte Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> - Transorale Laser-Mikrochirurgie (TLM) mit CO2-Laser verbunden mit OP-Mikroskop - Falls im Schnellschnitt positive oder 'close' Margins vorlagen, zusätzliche Resektion zum Zeitpunkt der primären OP. 	<p>Endpunkte: Krankheitsfreies Intervall (lokoregionale und lokale Kontrolle), Overall Survival (OS), krankheitsspezifisches Überleben</p>	<p>Negative Ränder bei 83,9% der initialen TLM. Nach-Resektion in n=65 Fällen (16,1%) mit positivem oder ‚close‘ margin, unter diesen SCC bei n=9 nachgewiesen. Rezidive bei n=56 Patienten (14,4%), davon lokale Rezidive bei n=50, lokoregionale bei n=6. Ein zweites Rezidiv bei n=19 (in 36% der 52 Zweit-Mikrolaryngoskopien), ein drittes noch bei n=7.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hohe Fallzahl - Einheitliches Patientengut - Detaillierte Darstellung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr langer Rekrutierungszeitraum - Behandlung an zwei Zentren, zeitlich nacheinander 	<p>Studientyp: IV Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat</p>
--	---	--	--	---	--	---

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
Neck. Jun;37(6):889-95 (Canis et al., 2015)	<p>mit SCC von Glottis Stadium T1a, die ausschließlich mit transoraler Lasermikrochirurgie behandelt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterien: Frühere Behandlung einer Malignität des oberen Aerodigestivtraktes, primärer Zweittumor, Andere Malignität als SCC, Rezidiv oder Residual nach primärer Behandlung eines sonstigen Tumors, Glottis-CA mit Beteiligung der anterioren Kommissur (T1b) - Setting: Universitätskliniken - Region: Erlangen und Göttingen, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - Neck-Dissektion oder Radiotherapie (RT) nach der primären OP bei keinem Patienten erforderlich - Follow-up bei Todesfällen bis Tod, bei Lebenden der 1979-85 rekrutierten bis 12/1993, bei von 1996-2006 rekrutierten bis heute (?); Median 78,2 Monate, Reichweite: 0,03 - 236,3 Monate) 	(DSS), Larynxerhaltungsrate (absolute Rate). Lokoregionales Rezidiv definiert als Therapieversager sowohl im Larynx als auch in zervikalen Lymphknoten; isoliert in Lymphknoten zählte als regionales Rezidiv.	<p>Nach erstem Rezidiv weitere TLM in n=52 Fällen (12,9% von allen 404 Patienten, 93% der Rezidive), 44x ohne begleitende Maßnahme, 4x mit Neck-Dissektion, 2x mit RT, 2x mit Neck-Dissektion plus RT. Totale Laryngektomie bei n=4 Patienten.</p> <p>Anteil Re-Resektionen mit TLM nach Zweitrezidiv: 63% (in 12 von 19 Fällen); nach Drittrezidiv: 57% (in 4 von 7 Fällen).</p> <p>Die 5-Jahres lokale Kontrollrate lag bei 86,8% (für alle Patienten), das 5-Jahres rezidivfreie Überleben, OS und DSS lagen bei 76,1%, 87,8% und 98%.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Niedrige Komplikationsraten, exzellente funktionale Ergebnisse und eine hohe Rate an Organerhaltung favorisieren die TLM. In Übereinstimmung mit der Literatur sollte die TLM die Behandlung der Wahl bei Patienten mit T1a Glottis-CA darstellen.</p>	(Schwerpunkt der Publikation sind die Ergebnisse der TLM generell, weniger die Ergebnisse der Zweit-Resektionen.)	
Preuss, S. F., et al. (2009). Second-	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =181) - Rekrutierungszeitraum:1985-2005 	- Initiale transorale Laser-Chirurgie (TLS)	Effektivität von "second look"-Mikrolaryngos-	Negative Ränder bei 53,6% der initialen TLS. Einzelne oder multiple Re-Resektionen (meist mit TLS) durchgeführt bei	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hohe Fallzahl - Einheitliches Patientengut 	Studientyp: Retrospektive Fallserie

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer. <u>Acta Otolaryngol.</u> 129(8): 881–885. (Preuss et al., 2009)	<ul style="list-style-type: none"> - 164 Männer, 17 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 62 Jahre (18–87) - Einschlusskriterien: Patienten mit SCC von Glottis Stadium T1 (n=126) und T2 (n=55). - Ausschlusskriterien: Andere Malignität als SCC, Metastasen Hals oder distant, andere Primärtumoren, vorhergegangene OP, Chemo- oder Radiotherapie im Kopf-Halsbereich; nachträglich auch solche mit postoperativer Radiotherapie. - Setting: Universitätsklinik - Region: Köln, Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> - Mikroresektion des Karzinoms, wenn möglich im Ganzen. - Pathologische Untersuchung der Resektate und bei positivem Rand prompte Nachbehandlung. - Neck-Dissections (n=15) nur bei klinisch positiven Lymphknoten - Zwei "second look"-Mikrolaryngoskopien unter Narkose 8–10 Wochen und 16–20 Wochen nach initialer TLS bzw. auch immer noch zwei nach ggfs. erforderlichen Re-Resektionen. - Weiteres Follow-up mit indirekter Laryngoskopie mind. 36 Monate; Jahr 1 alle 3, später alle 6 Monate. 	kopien im Erkennen von Rezidiven und Einflussparameter für Überleben.	<p>36,5%. Insgesamt sodann negative Ränder bei n=171 (95%).</p> <p>Keine „second-look“-Mikrolaryngoskopie bei 7,2% wegen OP-Ablehnung, andere Erkrankungen, Narkoserisiko u.a. Nur einmalig bei 16% aus entsprechenden Gründen.</p> <p>Bei Rezidiven TLS-Behandlung bei 62% möglich, offene OP bei 32%.</p> <p>Ergebnis der „second-look“-Mikrolaryngoskopien:</p> <p>Karzinom an Primärlokalisation bei 5,1% während der ersten und bei 11,5% während der zweiten Untersuchung bei meist unauffälligem Befund der indirekten Laryngoskopie</p> <p>Überlebensanalyse:</p> <p>5-Jahres und 10-Jahres krankheitsfreies Überleben von 96.3% bzw. 92.7%. Diese waren signifikant niedriger bei Patienten mit Karzinombefunden in „second-look“-Mikrolaryngoskopien (p=0.004).</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren):</p> <p>Das vorgestellte Konzept ist vielversprechend und der Nutzen sollte in weiteren Studien geprüft werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Darstellung Schwächen: - Langer Rekrutierungszeitraum 	Level of Evidence: 4 Studienqualität: hoch-moderat

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
<p>Jäckel, M. C. et al. (2007). Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. Laryngoscope. Feb;117(2):350-6. (Jackel et al., 2007)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =1467) - Rekrutierungszeitraum:08/1986-12/2002 - 1258 Männer, 209 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 50,0 Jahre (15-92) - Einschlusskriterien: Patienten mit Krebs der oberen Luft- und Speisewege, die initial endoral oder transoral mit Laser Microsurgery (TLM) behandelt wurden; davon Larynx Tumoren n=852. - Ausschlusskriterien: Andere Malignität als SCC, Metastasen Hals oder distant, andere Primärtumoren, vorhergegangene OP, Chemo- oder Radiotherapie im Kopf-Halsbereich; Fälle mit nicht-resektierbarem Stadium N3. - Setting: Universitätsklinik 	<ul style="list-style-type: none"> - Initiale endorale oder transorale Laser-Mikroresektion (TLM) - Pathologische Untersuchung der Resektate und bei positivem Rand Zweit-OP. - Neck-Dissektion bei n=782 (53%) - Postoperative Radiotherapie bei n=365 (25%) mit Chemotherapie bei n=131 der 365. Bei Larynxkarzinom Radiotherapie nur bei n=72 (8%). - Weiteres Follow-up bis 04/2005; Median 55,6 Monate (0,2 - 215,3 Monate) 	<p>Primärer Endpunkt: Kontrolle des Primärtumors und Hals</p> <p>Weitere Endpunkte: Lokales Rezidiv (an Primärlokalisation), lokoregionales Rezidiv (Primärlokal. oder Hals),regionales Rezidiv (nur Lymphknotenmetastasen) und Overall Survival, (Kontrolle und Überlebenszeit-Raten mit 95% Konfidenzintervallen; log-rank</p>	<p>Negative Ränder bei n=1040 (71%) der initialen TLM. Re-Resektionen mit TLM durchgeführt bei n=386 (26%). Bei letzteren fand sich ein residuales Karzinom bei n=70. Bei 21 war in Folge eine dritte und bei 1 eine 4. TLM notwendig. Final kurativ behandelt n=1426 (97%). Bei Larynxkarzinom fand sich nur bei n=6 (0,7%) von 852 Patienten ein residuales Karzinom am Ende der Behandlung. Keine weitere TLM bei n=42 (3%) wegen OP-Ablehnung oder anderen Gründen. Patienten ohne Notwendigkeit einer Revision und solche mit Tumor-freien Revisionsgewebeproben überlebten gleich mit einer nahezu identischen lokoregionalen Kontrolle (p=0,4611). Bei positiven Revisionsproben war die lokoregionale Kontrolle signifikant schlechter (p=0,0058). Hier sollte eine weitere Resektion oder intensives Follow-up erfolgen.</p> <p>Schlussfolgerung (Autoren): Die Studie zeigt auch die Bedeutung, den Tumor möglichst bei einem ersten Eingriff vollständig auszuräumen, denn das Risiko eines lokoregionalen Rezidivs ist</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sehr hohe Fallzahl, auch an Larynx-CA - Detaillierte Darstellung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darstellung der einzelnen Tumorlokalisationen leidet am unterschiedlichen Patientengut - Langer Rekrutierungszeitraum (per Handsuche ergänzt; nicht bei Suche nach Larynx-CA gefunden) 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch-moderat</p>

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
	- Region: Göttingen, Deutschland		Test; Cox-Regression; Chi-Quadrat-Test, Fisher's exact test)	höher, wenn bei Re-Resektion ein residuales Karzinom gefunden wurde.		
Motta, G., et al. (2001). Microlaryngoscopy treatment of laryngeal dysplasia with CO2 laser. <u>Acta Otorinolaryngol.Ital.</u> 21(1): 32-43. (Motta et al., 2001)	- Patientenanzahl (n =141) - Rekrutierungszeitraum:01/1981-04/1998 - 134 Männer, 7 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 56,2 Jahre (25-77) - Einschlusskriterien: Patienten mit Stimmbanddysplasie; 63% (n=89) leicht, 10% (n=14) moderat, 14% (n=20) schwer, 13% (n=18) Carcinoma in situ. - Ausschlusskriterien: nicht angegeben. - Setting: Universitätsklinik - Region: Neapel, Italien	- CO2 Laser-Mikrolaryngoskopie zur Beseitigung der Dysplasie	Inzidenz, Prognose, Therapieerfolg, Evaluation der Klassifikation von laryngealen Dysplasien	Weiterer Verlauf nach Initialtherapie: Dysplasie-Rezidive n=17, infiltrierendes Karzinom n=11. Unter den 18 initial Carcinoma in situ-Fällen traten bei 5 (27,7%) Dysplasie-Rezidive und bei 4 (22,2%) ein infiltrierendes Karzinom auf. 25 der Folgediagnosen behandelt mit CO2 Laser-Mikrolaryngoskopie. Radikale OP nur in 3 Fällen bei nicht kooperierenden Patienten. Schlussfolgerung (Autoren): Signifikant höhere Inzidenz von Dysplasie-Rezidiven (p=0,028) und infiltrierendem Karzinom (p=0,015) bei Carcinoma in situ. Diese sollten bei Klassifikation und Prognose getrennt betrachtet werden. CO2-Laserchirurgie ist ein valides therapeutisches Vorgehen aufgrund der	Stärken: - Relativ hohe Fallzahl - Mit detaillierter Literaturdarstellung Schwächen (in Bezug auf Schlüsselfrage): - Wenige Karzinomfälle - Langer Rekrutierungszeitraum - Nur entfernt passend zur Schlüsselfrage	Studientyp: IV Retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
				Präzision, erzielbarer Ergebnisse, reduzierten Strapazen für Patienten und Kosten-Nutzen-Relation.		
Motta, G., et al. (1991). Use of CO2 laser in conservative surgery of glottic tumors. <u>Acta Otorhino-laryngol.Ital.</u> 11(1): 25-34. (Motta et al., 1991)	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =360) - Rekrutierungszeitraum: 1981 – 1989 - 344 Männer, 16 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 60,4 Jahre (33–86) - Eingeschlossen: Glottiskarzinom, Stadium T1/T2-M0-N0; T1a: n=146, T1b: n=107, T2: n=75 mit einseitiger und n=32 mit beidseitiger Chordektomie - Ausschlusskriterien: nicht angegeben. - Setting: Universitätsklinik - Region: Neapel, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - Therapie mit CO2 Laser-Mikrolaryngoskopie 	Overall Survival und krankheitsfreies Überleben; Komplikationen	5-Jahres krankheitsfreies Überleben: 84,7% bei T1- und 74% bei T2-Tumoren; unter Berücksichtigung der nachfolgenden Weiterbehandlung bei Komplikationen: 94,3% bei T1- und 84,9 bei T2-Tumoren. Komplikationen (bei n=36 Patienten): <ul style="list-style-type: none"> - Lokal begrenztes Rezidiv mit Bedarf an weiterer direkter Mikrolaryngoskopie (n=13), - regionale Lymphknotenmetastasen ohne Rezidiv des Primärtumors (n=6) mit an-schl. Neck-Dissektion bei 5 von 6, - Ausbreitendes Karzinom (n=17) mit totaler Laryngoskopie und Neck-Dissektion bei 15 von 17. Schlussfolgerung (Autoren): CO2-Laser-Therapie ist bei T1/T2 Glottiskarzinom bei richtig angewandeter Technik. mit exzellenter Prognose verbunden	Stärken: <ul style="list-style-type: none"> - Hohe Fallzahl in mittlerem Zeitraum - Einheitliches Patienten-klientel - Nur wenige Fälle mit Zweit-Mikrolaryngoskopie behandelt Schwächen: <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektivität - Keine übersichtliche tabellarische Darstellung, eher narrativ 	Studientyp: Retrospektive Fallserie Level of Evidence: 4 Studienqualität: moderat

2.16. Evidenztabelle Schlüsselfrage 12: Nutzen der Kontroll-Mikrolaryngoskopie, Residualtumor

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
<p>Piazza, C., et al. (2003). Atypical carcinoid tumour of the larynx treated with CO2 laser excision: case report. <u>Acta Otorhinolaryngol.Ital.</u> 23(1): 43-46. (Piazza et al., 2003)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =1) - männlich, 56 Jahre - Klinikaufnahme: 12/1993 - Diagnose: Atypischer karzinoider Larynxtumor der rechten aryepiglottischen Falte - Setting: Universitätsklinik - Region: Brescia, Italien 	<ul style="list-style-type: none"> - Therapie mit CO2 Laser-Mikrolaryngoskopie - Follow-up 8,5 Jahre 	Therapieverlauf	<p>Rezidiv an ursprünglicher Stelle nach 18 Monaten Follow-up. Zweite CO2 Laser-Mikrolaryngoskopie mit weiteren Margins. Krankheitsfrei 7 Jahre nach Zweit-OP</p>	<p>Anekdotischer Beleg für Therapieerfolg bei zweiter Mikrolaryngoskopie. Publikation nur mit eingeschlossen, da sehr wenige Quellen zur Fragestellung vorhanden.</p>	<p>Studientyp: Fallreport</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidenz /Qualität
----------	------------------------	---	----------------------------------	-----------------	--	--

2.17.1. Primärliteratur: prospektive Fallserien oder Kohortenstudien

<p>Kuhn et al. (2014): Contrast-enhanced PET/MR imaging versus contrast-enhanced PET/CT in head and neck cancer: how much MR information is needed? <i>J.Nucl.Med.</i> 55(4): 551–558 (Kuhn et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanzahl (n = 150) - Rekrutierungszeitraum nicht angegeben - 114 Männer, 36 Frauen; Alter: Mittelwert/Reichweite 64 Jahre (27–91) - Einschlusskriterien: Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt im Laufe der Behandlung oder Nachsorge. - Ausschlusskriterien: keine Bereitschaft zu einem zusätzlichen MR, Klaustrophobie, MR-inkompatible Hilfsmittel, Niereninsuffizienz. - Setting: Universitätsklinik - Region: Zürich, Schweiz 	<p>Vergleich von drei Methoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) T1w cePET/MR b) cePET/CT c) PET/MR mit T2w fett-supprimierten Bildern <p>bei 85 Patienten Anzahl 18F-FDG-positiver und 18F-FDG-negativer Läsionen: n=162</p> <ul style="list-style-type: none"> - 44 Primärtumoren (6x Larynx, 38 andere H&N) - 66 Lymphknoten (LK), - 4 distant gelegene Metastasen - 22 entzündliche Veränderungen - 13 unspezifische Anreicherungen - Definition FDG-positiv: mindestens 2-fach gegenüber Umgebung erhöhtes SUV. - Imaging System: Sequential PET/CT, ceCT, und ceMR mit einem trimodalen PET/CT-MR system (full-ring, time-of-flight Discovery PET/CT 690 and 3-tesla Discovery MR750w). 	<p>Überlegenheit/ Unterlegenheit der Verfahren bezüglich Charakterisierung, Tumordelineation und Erkennbarkeit (kein primärer Endpunkt definiert).</p>	<p>Lymphknoten-Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) vs. b) überlegen in 9,1%, gleich in 84,8%, unterlegen in 6,1% Läsionen c) vs. b) überlegen in 7,6%, gleich in 84,8%, unterlegen in 7,6% <p>Tumorcharakterisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) vs. b): überlegen in 50%, gleich in 38,6%, unterlegen in 11,4% d. Tumoren c) vs. b): überlegen in 34,1%, gleich in 50%, und unterlegen in 15,9% <p>Tumordelineation bei Nasopharynx u. Larynx-CA: c) und b) unterlegen vs. a)</p> <p>Präzision Primärtumor-Erkennung:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) und c) signifikant besser als b) (p=0.001 bzw. P=0.002). Dabei a) überlegen vs. c) (p=0.007). Bei PET-positiven LK keine signifikanten Unterschiede zwischen a), b) und c) (p=0.01). <p>Schlussfolgerungen (Autoren):</p> <p>PET/MR ist eine legitime Alternative zu PET/CT bei H&N-Krebserkrankungen. Ein i.v. MR contrast medium kann appliziert werden, wenn es um das exakte Tumorausmaß oder Infiltrationen geht.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doppelbeurteilung der Basisaufnahmen - Prospektivität des Studiendesigns <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uneinheitliche Tumorentitäten - Unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte im Krankheitsverlauf - Nur wenige Fälle von Larynx-CA - Kleine Fallzahl bei einzelnen Tumorentitäten bzw. Metastasen u.a. Arten an Läsionen - Kein primärer Endpunkt 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>
---	---	--	--	--	---	---

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
<p>Richard, C., et al. (2010) Pre-operative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging? <u>Acta Otolaryngol.</u> 130(12): 1421-1424. (Richard et al., 2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =50) - Rekrutierungszeitraum: 09/2006-04/2008 - 43 Männer, 7 Frauen; Alter: Mittelwert (Reichweite) 60,0 Jahre (46-84) - Eingeschlossen: Patienten noch unbehandelten HNSCC (20 Patienten T3/4); 10 (20%) Larynx-CA. - Setting: Universitätsklinik - Region: St. Etienne, Frankreich 	<p>Vergleich FDG-PET/CT mit histo-pathologischem Befund. PET-CT im Mittel 16 (3-21) Tage vor OP.</p> <p>Modifizierte, radikale Neck-Dissektion (n=83); unilateral (n=17), bilateral (n=33)</p> <p>Analysierte Lymphknoten n=504:</p> <p>a) metastasiert: n=105, b) negativ: n=399.</p> <p>Imaging-System: Biograph 6[®] LSO PICO 3 D PET-CT System (Siemens Medical, Knoxville, TN, USA).</p>	<p>Präzision, Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV für initiales N-Staging mit FDG-PET/CT</p>	<p>Ergebnisse für FDG-PET/CT:</p> <p>a) metastasierte LK (n=105): 87 richtig positiv, 18 falsch negativ gewertet.</p> <p>b) negative LK (n=399): 24 falsch positiv, 375 richtig negativ gewertet.</p> <p>Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV wurden für eine Reihe von SUV-cutoff-points berechnet; bei SUVmax $\geq 2,5$:</p> <p>Sensitivität: 83%; Spezifität: 94%; PPV: 78%; NPV: 95%.</p> <p>Bei N0-Neck war NPV: 89%</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Derzeit kann ¹⁸F-FDG-PET/CT bei N0-Neck die Notwendigkeit für eine Neck-Dissektion vorhersagen. Diese sollte ausgedehnt werden auf ungewöhnliche Lymphknotenbereiche.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einheitlich behandelte Patientengruppe <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein Vergleich mit anderen Verfahren (CT, MRI) - nicht ganz klar, ob prospektiv 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig-moderat</p>
<p>Minovi, A., et al. (2007). Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck squamous cell carcinoma? <u>Kulak.Burun.Bogaz.Ihtis.Derg.</u> 17(6): 324-328.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =34) - Rekrutierungszeitraum: 04/2004-02/2005 - 27 Männer, 7 Frauen; Alter: Mittelwert/ Reichweite 61 Jahre (42-82) - Eingeschlossen, konsekutiv: Patienten mit bestätigter Diagnose HNSCC-Tumoren, darunter 10 Larynx-CA (29%); 15 Patienten (44%) mit T3/4. 15 Patienten N0, 14 N1 und 5 N2. - keine Ausschlusskriterien - Setting: Lehrkrankenhaus einer Universität 	<p>18F-FDG-PET, MRI, Thoraxradiographie vor Behandlung, Diagnose bestätigt mit Panendoskopie und Biopsie.</p> <p>OP bei n=20 Patienten, einschl. 23 Neck-Dissektions; Radiochemotherapie bei n=14 Patienten</p>	<p>Identifizierung der Primärtumoren, Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV für Lymphknoten-Metastasen mit FDG-PET vs. MRI</p>	<p>Identifizierung des Primärtumors: Sowohl mit FDG-PET als auch MRI bei 33 Patienten (97%), weder mit PET noch MRI bei einem Patienten mit kleinem hypopharyngealen T1-Tumor.</p> <p>Identifizierung von distanten Metastasen: Bei 2 Patienten mit FDG-PET, 1x in Lunge und 1x im Beckenknochen.</p> <p>Lymphknoten-Metastasen in vom Pathologen untersuchten Proben der Neck-Dissektionen: n=7 (30% aller Entnahmen).</p> <p>Ergebnis der initialen Untersuchung mit FDG-PET vs. MRI:</p> <p>Sensitivität: 100% vs. 85,7% Spezifität: 87,5% vs. 87,5%</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Befundung aller PET-Aufnahmen durch den gleichen Nuklearmediziner (aber keine Doppelbefundung) - Prospektivität des Studiendesigns - (Klare, vollständige Darstellung) <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Gemischtes Patientengut 	<p>Studientyp: Prospektive, vergleichende diagnostische Untersuchungsreihe ohne parallele Kontrollgruppe</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig-moderat</p>

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
(Minovi et al., 2007)	- Region: Fulda, Deutschland			PPV: 77,8% vs. 75,0% NPV: 100% vs. 93,3% Schlussfolgerungen (Autoren): Präzision der Identifizierung der Primärtumoren mit FDG-PET und MRI identisch. Zum Auffinden distant gelegener Metastasen und erkrankter Lymphknoten scheint PET überlegen. Allerdings hier kleine Fallzahl.		

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
----------	------------------------	---	----------------------------------	-----------------	--	---

2.17.2. Primärliteratur: Retrospektive Fallserien

<p>Koss, S. L., et al. (2014). Occult nodal disease in patients with failed laryngeal preservation undergoing surgical salvage. <u>Laryngoscope</u> 124(2): 421–428 (Koss et al., 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =68) - Rekrutierungszeitraum: 1997–2011 - 53 Männer, 15 Frauen; Alter: Mittelwert (Reichweite) 62,7 Jahre (33–88) - Eingeschlossen: Patienten mit Larynx-CA-Rezidiv (n=51 Rezidiv, n=17 persistierend); alle waren Therapieversager nach Radiotherapie (n=40), Radiochemo (27) oder Chemotherapie (n=1) und klinisch N0, letzteres nachgewiesen durch Kombination körperlicher Untersuchung und radiographischer Ergebnisse (soweit vorhanden). - Ausgeschlossen: Patienten mit kleinen Glottis-Tumoren und Patienten, die mit endoskopischer Cordektomie behandelt waren. - Setting: akademische Center - Region: Kalifornien, USA 	<p>PET-scan erfolgte vor salvage OP bei n=21, dabei n=4 ohne Neck Dissektion. Final ausgewertet: n=17</p> <p>Anatomische Bildgebung (CT und MRI): n=52</p> <p>Laryngektomie mit Neck-Dissektion: n=53 (77,9%); Laryngektomie ohne Neck-Dissektion: n=15 (22,0%)</p>	<p>Primärer Endpunkt: Inzidenz von pathologisch positiven Lymphknoten bei klinisch N0 Larynx-CA Patienten (bei salvage therapy nach primärer Behandlung ohne OP)</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Einfluss der „laryngeal subsite“ und Neck-Dissektion auf Erkrankungsstatus und Überleben</p> <p>Evaluation des Nutzens von PET zum Nachweis subklinischer Metastasen im Halsbereich</p>	<p>Nachweis subklinischer Lymphknoten-Metastasen</p> <p>Testgüte-Ergebnisse für PET: Sensitivität: 50% Spezifität: 86% PPV: 67% NPV: 86%</p> <p>Testgüte-Ergebnisse für CT/MRI: Sensitivität: 8% Spezifität: 97% PPV: 50% NPV: 71%</p> <p>Gesamtüberleben: 27,7 Monate (2–115 Monate)</p> <p>Die Art der Laryngektomie (totale L., endoskopische partielle L., Hemilaryngektomie, endoskopisch supraglottische L.) war nicht assoziiert mit Überleben (Fisher exact test p=0,35), und auch nicht Neck-Dissektion (p=0,08), hier jedoch Trend für längeres Überleben erkennbar.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Eine metabolische Bildgebung erwies sich im Vergleich des NPV als reliabler als die anatomische Bildgebung.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spezielle Patientengruppe (Therapieversager) ausgewertet <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung der Patienten über sehr langen Zeitraum - Mit PET nur wenige Patienten untersucht - Unklar, ob PET in beiden Kliniken durchgeführt wurde - Kein direkter Vergleich von PET und CT/MRI bei denselben Patienten - Retrospektivität 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
<p>Ozer, E., et al. (2012). The value of PET/CT to assess clinically negative necks. <u>Eur.Arch.O-</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =243) - Rekrutierungszeitraum: 01/2005–12/2007 - Keine Angaben zu Alter, Geschlecht o.ä. 	<p>Insgesamt n=313 18^F-FDG-PET/CT Scans in zwei Gruppen:</p> <p>N0-Patienten: n=112 mit 144 diagnostischen, elektiven Neck-Dissektionen (ND)</p> <p>N+ Patienten: n=131 mit 169 therapeutischen ND</p>	<p>Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Präzision mittels Vergleich der Ergebnisse mit Histopathologie der OP-Proben</p>	<p>N0-Gruppe: Sensitivität: 57%; Spezifität: 82%; PPV: 59%; NPV: 80%; Präzision: 74%</p> <p>N+Gruppe: Sensitivität: 93%; Spezifität: 70%; PPV: 96%; NPV: 58%; Präzision: 91%</p> <p>Insgesamt: Sensitivität: 84%; Spezifität: 80%; PPV: 87%; NPV: 76%; Präzision: 81%</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Große Fallzahl in überschaubarem Zeitraum untersucht - Wichtige Trennung zwischen N0 und N+ Gruppe wegen unterschiedlichem Nutzen - (Klare, vollständige Darstellung) 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch</p>

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
torhinolaryngol. 269(11): 2411-2414 (Ozer et al., 2012)	<ul style="list-style-type: none"> Eingeschlossen : Patienten mit HNSCC (upper aerodigestive tract), darunter 45 (18,5%) Larynx-CA. Ausgeschlossen: Patienten mit Haut-, Speicheldrüsen-, Schilddrüsen- oder nasopharyngealen Tumoren. Setting: CCC Institution ; Universität Region: Ohio, USA 	<p>Anmerkungen: bilaterale ND als zwei ND gezählt; Grenze einer positiven zervikalen, malignen Lymphadenopathie definiert bei SUV \geq 2,5.</p>		<p>Schlussfolgerungen (Autoren): Ergebnisse zu N0-Patienten konsistent zu früheren Berichten; allerdings nicht signifikant besser als klassische Methoden der Evaluation von N0-Neck. OP sollte nicht nur auf Befunden von PET/CT entschieden werden. Elektive Neck-Dissektionen bleiben das beste diagnostische Staging Tool bei N0 upper aerodigestive SCC.</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrospektivität Kein Vergleich mit anderen Verfahren 	
Haerle, S. K., et al. (2011). 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. 47(7): 653-659 (Haerle et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> Patientenanzahl (n =299) Rekrutierungszeitraum: 01 /2002-12/2007 235 Männer, 64 Frauen; Alter: Mittelwert (Reichweite) 60,0 Jahre (31-90) Eingeschlossen: Patienten mit fortgeschrittenem HNSCC (T3/4 resp. N2/3) ; darunter 36 (12%) Larynx-CA. Setting: Universitätsklinik Region: Zürich, Schweiz 	<p>Initiale Untersuchung bei n=299 Patienten; Follow-up bei n=239 (80% von 299) mit weiterem Scan 3 Monate nach Therapieende/ca. 6 Monate nach Diagnose und einmal 1-2 Jahre nach Therapieende.</p> <p>Vergleich bei 272 Patienten mit Neck Disease, davon Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymphknoten-Level I-III: n=226 Level IV/Vb: n= 46 <p>Imaging-System: 18F- FDG-PET/CT inline system (Discovery LS or Discovery ST, GE Health Systems, Milwaukee, WI); SUV mit cutoff value von 9.0 zugrunde gelegt.</p>	<p>Prävalenz von distanten Metastasen (DM) bei initialem Staging (synchron) und während Follow-up (metachron).</p> <p>Validität von (publizierten) Risikofaktoren für das Risiko von DM.</p> <p>Overall Survival</p>	<p>Mittleres SUVmax aller Primärtumoren: 10.0 (Standardabw. \pm 4,74; Reichweite: 2,0-33,7)</p> <p>Prävalenz von DM bei initialem Staging 10%, während Follow-up zusätzlich 11%.</p> <p>Erkennung von DM mit ¹⁸F-FDG-PET/CT: Sensitivität: 96,8%; Spezifität: 95,4%; PPV: 69,8%; NPV: 99,6%.</p> <p>Risikofaktoren für DM: Tumoren des Hypopharynx und Larynx und Tumoren mit Lymphknoten Level (IV/Vb) hatten signifikant erhöhtes Risiko für DM, keiner der anderen Risikofaktoren.</p> <p>Overall Survival (OS): 5-Jahres-OS bei Patienten ohne DM (82%) signifikant besser als bei Patienten mit (Entwicklung von) DM (12%) (p<0.001); kein signifikanter Unterschied in OS hinsichtlich Diagnosezeitpunkt der DM (p=0,203).</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): 18F-FDG-PET/CT ist hoch präzise beim initialen Staging und Follow-up.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Große Fallzahl Eng definierte Einschlusskriterien Doppelbefundung Weitgehend klare Darstellung <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrospektivität kein Vergleich mit anderen Verfahren 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: hoch</p>

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
<p>Hoshikawa, H., et al. (2009). Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. <u>Auris Nasus Larynx</u> 36(2): 192-198. (Hoshikawa et al., 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =27) - Rekrutierungszeitraum: 07/2002-05/2005 - 25 Männer, 2 Frauen; Alter: Mittelwert (Reichweite) 58,8 Jahre (10-76) - Eingeschlossen: Patienten mit H&N-Tumoren, darunter 2 (13,5%) Larynx-CA ; 22 Patienten mit T3/4. - keine Ausschlusskriterien - Setting: Universitätsklinik - Region: Kagawa, Japan 	<p>Histologie und FDG-PET vor Chemo-Radiotherapie; weitere FDG-PET 0-15 Wochen nach Therapie;</p> <p>%-uale Veränderung des SUV.</p> <p>27 Patienten mit 51 H&N-CA-Läsionen; post-therapeutisch:</p> <p>a) 37der Läsionen ohne lokales Rezidiv b) 14 der Läsionen mit lokalem Rezidiv oder Residual.</p> <p>Imaging-System: ECAT EXACT HR+ camera (Siemens/CTI Inc.).</p> <p>Follow-up Zeitraum bei 18 mehr als 2 Jahre Überlebenden: Median 39,7 Monate (Reichweite 24-57); bei 9 Nicht-Überlebenden: 17,7 Monate (5-36).</p>	<p>Pre-treatment SUV, post-treatment SUV, %-Veränderung des SUV</p> <p>Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Präzision für verschiedene Gruppierungen und Zeitpunkte</p>	<p>FDG akkumulierte im PET vor Chemo-Radiotherapie in allen 51 Läsionen einschl. Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen; SUV Reichweite 2,50- 23,26 (Mittelwert 9,35).</p> <p>Signifikanter Unterschied bei SUV und bei %-Veränderung zwischen Gruppe a) und b) (p=0,0001 bzw. p=0.0009).</p> <p>Bei Gruppierung post-therapeutisch nach SUV-cut off von 3 bzw. %- Veränderung 60% signifikanter Unterschied der PET-Scans (p=0,000005):</p> <p>Sensitivität: 85,7% bzw.78,6%; Spezifität: 73,0% bzw. 78,4%; PPV: 54,5% bzw. 57,9%; NPV: 90,0% bzw. 90,6%; Präzision: 76,5% bzw. 78.4% .</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): Prognose von Rezidiv scheint schon 4 Wochen nach Therapie möglich mit semi-quantitativer Analyse bei Einteilung der Gruppen nach SUV-cutoff=3 und %-Veränderung bei 60%.</p>	<p>Stärken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doppelbefundung - Inkl. Follow-up <p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kleine Fallzahl - Kein Vergleich mit anderen Verfahren - viele Analysen kleiner Gruppe (multiples Testen) - keine spezielle Auswertung nach Lymphknoten-Metastasen und Residual-Karzinom - Retrospektivität 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: moderat</p>
<p>Paulus, P., et al. (1998). ¹⁸FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. <u>Laryngoscope</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =38) - Rekrutierungszeitraum: keine Angaben - Gruppe 1: 21 Männer, 4 Frauen; Alter: 45-74 Jahre; - Gruppe 2: keine Basischarakteristika angegeben - Eingeschlossen: Patienten mit mukosalen SCC des oberen Aerodigestivtraktes - keine Ausschlusskriterien - Setting: Universitätsklinik - Region: Liege, Belgien 	<p>Bei allen Patienten OP mit Neck-Dissektion. CT und FDG-PET wurde korreliert mit histopathologischen Daten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe 1: n=25 untersucht vor Resektion des Primärtumors ohne vorhergegangene Chemotherapie, darunter 15 (60%) mit laryngopharyngealen Tumoren. - Gruppe 2: n=13 mit Verdacht auf Rezidiv, ursprünglich behandelt mit OP, Radio und/oder Chemotherapie. 	<p>Korrekte Identifizierung der An- oder Abwesenheit mindestens eines metastasierten Lymphknotens im Hals.</p>	<p>Gruppe 1: Alle primären Tumoren bis auf eine kleine oberflächliche Lokalisation der Epiglottis mit FDG-PET erkannt. Histopathologie zeigte Lymphknotenbeteiligung bei 10 Patienten. Davon durch PET identifiziert: 5 Fälle, d.h. 5 falsch negativ, plus 2 falsch positive. Ein weiterer Fall nur mittels FDG-PET erkannt, weder klinisch noch mit CT. (Ergebnis dieser wenigen Fälle könnte anekdotisch zu beurteilen sein.)</p> <p>Gruppe 2: 12 der 13 Rezidive wurden mit FDG-PET korrekt erkannt. Nur mit FDG-PET erkannt wurden 2 Fälle eines lokalen Rezidivs und 2 Fälle mit Lymphknoten-Beteiligung. Ein Fall wurde falsch positiv beurteilt.</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektivität - Kleine Fallzahl, vor allem auch pro Gruppe - Bericht vieler Einzelfälle - Sehr niedriges Evidenzniveau 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.17. Evidenztabelle Schlüsselfrage 13: Nachweis positiver Lymphknoten-Metastasen nach Salvage Neck Dissection mit PET, PET-CT im Vergleich zur Histologie

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle bzw. untersuchte Verfahren	untersuchte Endpunkte/ Zielgröße	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse	Studientyp/ Level of Evidence /Qualität
<p>108(10): 1578-1583. (Paulus et al., 1998)</p>		<p>Imaging-System: PENN PET 240-H tomograph (UGH, Philadelphia, PA).</p>				
<p>Chaiken, L., et al. (1993). Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. <u>Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.</u> 27(2): 455-464. (Chaiken et al., 1993)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenzahl (n =19) - Rekrutierungszeitraum: 1990-1992 - 9 Männer, 10 Frauen; Alter: 23-84 Jahre; - Eingeschlossen: n=15 Patienten mit H&N Tumoren, darunter n=3 Larynx-CA ; plus n=4 Brustkrebs - keine Ausschlusskriterien - Setting: Universitätsklinik - Region: Los Angeles, Kalifornien, USA 	<p>Gruppe 1: n=9 H&N-Patienten mit 18F-FDG-PET vor und nach Radiotherapie.</p> <p>Gruppe 2: n=6 H&N plus n=4 Brustkrebs mit FDG-PET nur nach Radiotherapie</p>	<p>Bestimmung der FDG-Aktivität in Tumorregion.</p>	<p>Gruppe 1: Mit FDG-PET vor Therapie alle Primärtumoren und metastasierten Lymphknoten nachgewiesen, mit MRI kein Nachweis von 2 Primärtumoren. Nach Radiotherapie signifikanter Rückgang der Tumoraktivität im FDG-PET (p=0,05) bis auf 2 Patienten mit persistierendem bzw. rezidivierendem Tumor. Letzteres mit MRI nicht dargestellt.</p> <p>Gruppe 2: Klinisch verdächtige Befunde nach Radiotherapie bei 6 H&N-Patienten: in 5 Fällen FDG-PET positiv, davon 4 histologisch bestätigt, 1 falsch positiver mit sich verschlechternder Symptomatik. Der 6. FDG-PET negative Patient zeigte klinische Verbesserung. Bei 4 Brustkrebspatientinnen korrelierte FDG-PET- mit Biopsie-Ergebnis; 2 positive, 2 negative Fälle.</p> <p>Schlussfolgerungen (Autoren): In 8 von 9 Fällen (89%) mit erhöhten oder angestiegenen Werten im FDG-PET nach Radiotherapie wurde ein Rezidiv oder persistierender Tumor gefunden bestätigt.</p>	<p>Schwächen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektivität - Sehr kleine Fallzahl Studie ist eher ein erweiterter Fall-Report - Sehr gemischtes Patientengut, nicht nur H&N - Sehr niedriges Evidenzniveau 	<p>Studientyp: Retrospektive Fallserie</p> <p>Level of Evidence: 4</p> <p>Studienqualität: niedrig</p>

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------

2.18.1. Aggregierte Evidenz, systematische Reviews

<p>Strojan P., et al. (2016). Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. Head Neck; 38 Suppl 1:E2151-8. (Strojan et al., 2016)</p>	<p>Design: systematisches Review Suchdatum: k.A. Datenbanken: PubMed Eingeschlossene Studien: 11 RCTs, 7 Beobachtungsstudien: 1 prospektiv, 6 retrospektiv Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht-nasopharyngealer Kopf-Hals Tumore, Plattenepithel- Histologie - Behandlung mit kurativer Absicht; postoperativ oder definitiv - Cisplatin als Monotherapie gleichzeitig mit einer Radiotherapie - numerische oder grafische (Kaplan-Meier Kurven) Darstellung der Ergebnisse zu Krankheitskontrolle und Überleben - Publikationen von randomisierten oder nicht-randomisierten Studien in englischer Sprache - Nicht-randomisierte wurden berücksichtigt, wenn unterschiedliche Cisplatin-Dosen verglichen wurden bezüglich Krankheitskontrolle und Überleben - Zusätzliche Kriterium für alle Studien: gleiches Radiotherapieprotokoll - Bei mehreren Publikationen <p>Ausschlusskriterien: k.A.</p>	<p>Interventionen: Konkomitante Radiochemotherapie (CRT) mit Cisplatin als Monotherapie Kontrolle: alleinige Radiotherapie</p>	<p>Gesamtüberleben (OS) Lokoregionale Kontrolle (LRC) Ereignisfreies Überleben (EFS) Lokoregionale Kontrolle (LRC) Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Konkomitante Radiochemotherapie (CRT)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=11</td> <td>13% [0%-40%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=7</td> <td>17% [0%-40%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=3</td> <td>13% [9%-23%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Lokoregionale Kontrolle (LRC)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=6</td> <td>14% [10%-16,5%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=2</td> <td>k.A. [14%-14%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=3</td> <td>13% [10%-15%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ereignisfreies Überleben (EFS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=8</td> <td>10,5% [3%-34%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=5</td> <td>5% [3%-34%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=2</td> <td>k.A. [11%-22%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]</td> </tr> <tr> <td>Alle Studien n=7</td> <td>9% [1%-29%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit definitiver RT n=3</td> <td>21% [18%-29%]</td> </tr> <tr> <td>Nur Studien mit postoperativer RT; n=3</td> <td>4% [1%-9%]</td> </tr> </table>	Konkomitante Radiochemotherapie (CRT)		Gesamtüberleben (OS)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=11	13% [0%-40%]	Nur Studien mit definitiver RT n=7	17% [0%-40%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [9%-23%]	Lokoregionale Kontrolle (LRC)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=6	14% [10%-16,5%]	Nur Studien mit definitiver RT n=2	k.A. [14%-14%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [10%-15%]	Ereignisfreies Überleben (EFS)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=8	10,5% [3%-34%]	Nur Studien mit definitiver RT n=5	5% [3%-34%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=2	k.A. [11%-22%]	Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)		5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]		Alle Studien n=7	9% [1%-29%]	Nur Studien mit definitiver RT n=3	21% [18%-29%]	Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	4% [1%-9%]	<p>1/10 Amstar Qualitätskriterien erfüllt. Kriterium 9 trifft nicht erfüllbar</p> <p>Folgende Kriterien wurden nicht erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein a priori Studienprotokoll veröffentlicht - Studienauswahl nicht sicher durch 2 unabhängige Rater durchgeführt - Keine systematische Suche: nur MEDLINE durchsucht - Keine Suche innerhalb grauer Literatur - Keine Liste der ausgeschlossenen Studien - Keine Bewertung der Studienqualität 	<p>Studientyp: Systematisches Review Level of Evidence: (1b-4) Für die Bewertung nach der Oxford Klassifikation wurden die unterschiedlichen Studientypen der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Daher ist die Gesamtbewertung als Spannweite der LoE der Einzelstudien angegeben.</p>
Konkomitante Radiochemotherapie (CRT)																																																
Gesamtüberleben (OS)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=11	13% [0%-40%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=7	17% [0%-40%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [9%-23%]																																															
Lokoregionale Kontrolle (LRC)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=6	14% [10%-16,5%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=2	k.A. [14%-14%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	13% [10%-15%]																																															
Ereignisfreies Überleben (EFS)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=8	10,5% [3%-34%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=5	5% [3%-34%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=2	k.A. [11%-22%]																																															
Überleben ohne Fernmetastasen (DMFS)																																																
5-Jahres Überlebensdifferenz, Median, % [Min-Max]																																																
Alle Studien n=7	9% [1%-29%]																																															
Nur Studien mit definitiver RT n=3	21% [18%-29%]																																															
Nur Studien mit postoperativer RT; n=3	4% [1%-9%]																																															

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
	<p>Medianer Follow Up: 5 [Min. 1,8- Max. 10,8] Jahre</p> <p>Gesamtteilnehmer: k.A.</p>			<p>Im Dosisbereich zwischen 140 mg/m²-270mg/m² wurde für eine Dosissteigerung von 10mg Cislatin ein statistisch signifikanter absoluter Überlebensvorteil von 2,2% KI95% [0,4-4%] (p=0,027) gezeigt.</p> <p>Fazit der Autoren: Die Ergebnisse bestätigen die Schlussfolgerung, dass die kumulative Dosis von Cisplatin in Protokollen mit gleichzeitiger CRT eine signifikante positive Korrelation mit dem Überleben zeigt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Qualität der eingeschlossenen in Diskussion nicht berücksichtigt - Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurde nicht eruiert (kein Funnel-Plot, keine stat. Tests) - Keine Angaben zu Interessenskonflikten 	

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																	
2.18.2. Primärliteratur																																							
Budach, V., et al. (2005). Hyperfractionated accelerated radiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. <i>J Clin Oncol</i> 23(6): 1125-1135.	<p>Region/ Setting: multizentrisch (10 Institutionen)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 03/1995-06/1999</p> <p>Follow-Up: ~ 5 Jahre</p> <p>Einschlusskriterien: Unbehandelte, inoperable Stadium III-IV (UICC) Tumore des Kopf-Hals (Plattenepithel oder undifferenzierte Karzinome): Oropharynx, Hypopharynx, Mundhöhle ohne Nachweis von Metastasen Alter: 18-70 Karnofsky Performance Status >70 Schriftliche Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien: Andere (synchrone) Krebserkrankungen (Ausnahme: Hauttumore) lymphoepitheliale Karzinome des Nasopharynx chirurgische Eingriffe (>Biopsie) vorherige Chemo- oder Radiotherapie schwerwiegenden vaskuläre Risikofaktoren Diabetes, HIV oder Schwangerschaft eingeschränkte Nierenfunktion</p>	<p>Kontrolle: alleinige Radiotherapie (HART- hyperfractionated accelerated radiation therapy)</p> <p>initial 14Gy gesamt (in Dosen zu 2Gy/ Tag) gefolgt von Dosen à 1,4 Gy 2x täglich bis zu einer Gesamtdosis von 77,6 Gy</p> <p>Intervention: Chemotherapie + Radiotherapie (C-HART: chemotherapy Initial 30 Gy gesamt (in Dosen zu 2Gy/ Tag) gefolgt von Dosen à 1,4 Gy2x täglich bis zu einer Gesamtdosis von 70,6Gy + FU 600mg/m2 KOF (Tag & Mitomycin (10mg/m2 KOF) Tag 5 & Tag 36.</p>	<p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Zustand frei von Fernmetastasen (Freedom From Metastasis)</p> <p>Frühe und späte Toxizität</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Alleinige RT (HART)</td> <td>Kombinierte Radio-Chemotherapie (C-HART)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle</td> </tr> <tr> <td>5- Jahre Gesamt</td> <td>37,4%</td> <td>49,9%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,001</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>15</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Gesamt[KI 95%]</td> <td colspan="2">HR=0,48 [0,33; 0,71] P<0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>23,7%</td> <td>28,6%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,023</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>16</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,71 [0,52; 0,96]; p=0,026</td> </tr> </table>		Alleinige RT (HART)	Kombinierte Radio-Chemotherapie (C-HART)	Lokoregionäre Kontrolle			5- Jahre Gesamt	37,4%	49,9%		p=0,001		Median (Monate)	15	48	Gesamt[KI 95%]	HR=0,48 [0,33; 0,71] P<0,0001		Gesamtüberleben (OS)			5-Jahre	23,7%	28,6%		p=0,023		Median (Monate)	16	23	gesamt	HR=0,71 [0,52; 0,96]; p=0,026		<p>Generierung der Randomisierungssequenz (+) geringes Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung (+) geringes Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) hohes Risiko (open label)</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Gesamtüberleben: (+) geringes Risiko</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	Alleinige RT (HART)	Kombinierte Radio-Chemotherapie (C-HART)																																					
Lokoregionäre Kontrolle																																							
5- Jahre Gesamt	37,4%	49,9%																																					
	p=0,001																																						
Median (Monate)	15	48																																					
Gesamt[KI 95%]	HR=0,48 [0,33; 0,71] P<0,0001																																						
Gesamtüberleben (OS)																																							
5-Jahre	23,7%	28,6%																																					
	p=0,023																																						
Median (Monate)	16	23																																					
gesamt	HR=0,71 [0,52; 0,96]; p=0,026																																						

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																																					
(V. Budach et al., 2005) ARO 95-06	<p>Teilnehmercharakteristika: : N=384</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alleinige RT (HART) (n=194)</th> <th>Kombinierte Radio-Chemo Therapie (C-HART) (n=190)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>165</td> <td>157</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>29</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Altersmedian (SD)</td> <td>55,0 (8,1)</td> <td>54,0 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>119</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>62</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>Mundhöhle</td> <td>13</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Tumorstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>15</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>30</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>144</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Alleinige RT (HART) (n=194)	Kombinierte Radio-Chemo Therapie (C-HART) (n=190)	Geschlecht (n)			Männer	165	157	Frauen	29	33	Altersmedian (SD)	55,0 (8,1)	54,0 (8,0)	Primärtumorlokalisation (n)			Oropharynx	119	109	Hypopharynx	62	62	Mundhöhle	13	19	Tumorstadium (n)			T1	4	2	T2	15	14	T3	30	42	T4	144	131	Unbekannt	1	1	Lymphknotenstadium (n)			<p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Al- leinige RT (HART)</th> <th>Kombi- nierte Radio- Chemo Thera- pie (C- HART)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>random- isierte Pat. (n)</td> <td>194</td> <td>190</td> </tr> <tr> <td>Tatsächli- ch behand- elte Pat.</td> <td>190</td> <td>183</td> </tr> <tr> <td>Teilneh- mer für per-pro- tocol- Analyse</td> <td>175</td> <td>151</td> </tr> </tbody> </table>		Al- leinige RT (HART)	Kombi- nierte Radio- Chemo Thera- pie (C- HART)	random- isierte Pat. (n)	194	190	Tatsächli- ch behand- elte Pat.	190	183	Teilneh- mer für per-pro- tocol- Analyse	175	151		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-Jahre</td> <td>26,6%</td> <td>29,3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,009</td> </tr> <tr> <td>Median (Monate)</td> <td>11</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,60 [0,44; 0,84] P=0,002</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Zustand frei von Fernmetastasen (FFM)</th> </tr> <tr> <td>5- Jahre</td> <td>54,7%</td> <td>51,9%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,575</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,81 [0,52; 1,26] p=0,344</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Frühtoxizität</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad3)</th> </tr> <tr> <td>Erythem</td> <td>45,8%</td> <td>31,4%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,008</td> </tr> <tr> <td>Mukositis</td> <td>75,7%</td> <td>65,7%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,045</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>71,8%</td> <td>71,6%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,99</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie</td> <td>10,7%</td> <td>10,1%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,86</td> </tr> </tbody> </table>	Progressionsfreies Überleben (PFS)			5-Jahre	26,6%	29,3%		p=0,009		Median (Monate)	11	16	gesamt	HR=0,60 [0,44; 0,84] P=0,002		Zustand frei von Fernmetastasen (FFM)			5- Jahre	54,7%	51,9%		p=0,575		gesamt	HR=0,81 [0,52; 1,26] p=0,344		Frühtoxizität			Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad3)			Erythem	45,8%	31,4%		p=0,008		Mukositis	75,7%	65,7%		p=0,045		Dysphagie	71,8%	71,6%		p=0,99		Xerostomie	10,7%	10,1%		p=0,86		<p>LRC, PFS, Zu- stand frei von Fernmetastasen akute und später Toxizität: (?) Keine Angabe</p> <p>Unvollständige Daten zu End- punkten (+) geringes Ri- siko</p> <p>Selektives Re- porting (+) geringes Ri- siko</p> <p>Schwächen Studienprotokoll nicht veröffent- licht Stärken Fallzahlplanung Intention-to- treat Auswertung</p>	
	Alleinige RT (HART) (n=194)	Kombinierte Radio-Chemo Therapie (C-HART) (n=190)																																																																																																																									
Geschlecht (n)																																																																																																																											
Männer	165	157																																																																																																																									
Frauen	29	33																																																																																																																									
Altersmedian (SD)	55,0 (8,1)	54,0 (8,0)																																																																																																																									
Primärtumorlokalisation (n)																																																																																																																											
Oropharynx	119	109																																																																																																																									
Hypopharynx	62	62																																																																																																																									
Mundhöhle	13	19																																																																																																																									
Tumorstadium (n)																																																																																																																											
T1	4	2																																																																																																																									
T2	15	14																																																																																																																									
T3	30	42																																																																																																																									
T4	144	131																																																																																																																									
Unbekannt	1	1																																																																																																																									
Lymphknotenstadium (n)																																																																																																																											
	Al- leinige RT (HART)	Kombi- nierte Radio- Chemo Thera- pie (C- HART)																																																																																																																									
random- isierte Pat. (n)	194	190																																																																																																																									
Tatsächli- ch behand- elte Pat.	190	183																																																																																																																									
Teilneh- mer für per-pro- tocol- Analyse	175	151																																																																																																																									
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																																																																																											
5-Jahre	26,6%	29,3%																																																																																																																									
	p=0,009																																																																																																																										
Median (Monate)	11	16																																																																																																																									
gesamt	HR=0,60 [0,44; 0,84] P=0,002																																																																																																																										
Zustand frei von Fernmetastasen (FFM)																																																																																																																											
5- Jahre	54,7%	51,9%																																																																																																																									
	p=0,575																																																																																																																										
gesamt	HR=0,81 [0,52; 1,26] p=0,344																																																																																																																										
Frühtoxizität																																																																																																																											
Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad3)																																																																																																																											
Erythem	45,8%	31,4%																																																																																																																									
	p=0,008																																																																																																																										
Mukositis	75,7%	65,7%																																																																																																																									
	p=0,045																																																																																																																										
Dysphagie	71,8%	71,6%																																																																																																																									
	p=0,99																																																																																																																										
Xerostomie	10,7%	10,1%																																																																																																																									
	p=0,86																																																																																																																										

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																						
	<table border="1"> <tr> <td>N0</td> <td>11</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>16</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>137</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>30</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Stadium</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>122</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>43</td> <td>52</td> </tr> </table>	N0	11	9	N1	16	19	N2	137	135	N3	30	27	Stadium			III	122	115	IV	43	52			<table border="1"> <tr> <td>Leukopenie</td> <td colspan="2">8,5%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Spättoxizität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad3)</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>52,1%</td> <td>50,3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,74</td> </tr> <tr> <td>Xerostomie</td> <td>26,4%</td> <td>28,5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,71</td> </tr> <tr> <td>Hautfibrose</td> <td>14,4%</td> <td>18,2%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,37</td> </tr> <tr> <td>Lymphödem</td> <td>8,2%</td> <td>3,6%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">P=0,10</td> </tr> </table> <p>Fazit der Autoren:</p> <p>C-HART (70.6 Gy) ist gegenüber dosis-eskaliertem HART (77.6 Gy) überlegen mit vergleichbaren oder selteneren frühen Reaktionen und vergleichbaren Spätreaktionen. Diese deutet auf eine Verbesserung des therapeutischen Verhältnisses hin.</p>	Leukopenie	8,5%		Spättoxizität			Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad3)			Dysphagie	52,1%	50,3%		p=0,74		Xerostomie	26,4%	28,5%		p=0,71		Hautfibrose	14,4%	18,2%		p=0,37		Lymphödem	8,2%	3,6%		P=0,10		<p>Funding: Deutsche Krebs-hilfe (Förder-nummer 70-1693)</p>	
N0	11	9																																																										
N1	16	19																																																										
N2	137	135																																																										
N3	30	27																																																										
Stadium																																																												
III	122	115																																																										
IV	43	52																																																										
Leukopenie	8,5%																																																											
Spättoxizität																																																												
Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad3)																																																												
Dysphagie	52,1%	50,3%																																																										
	p=0,74																																																											
Xerostomie	26,4%	28,5%																																																										
	p=0,71																																																											
Hautfibrose	14,4%	18,2%																																																										
	p=0,37																																																											
Lymphödem	8,2%	3,6%																																																										
	P=0,10																																																											

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																										
<p>Budach V., et al. (2015) Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(5):916-24. (V. Budach et al., 2015a) ARO 95-06</p>	<p>s. Studie: Budach V. et al., 2005 Langzeit Follow-Up Studie nach 10 Jahren Medianes Follow-Up: 8,7 Jahre Teilnehmercharakteristika: s. Budach V. et al., 2005</p>	<p>s. Studie: Budach V. et al., 2005</p>	<p>Lokoregionäre Kontrolle (LRC) Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Zustand frei von Fernmetastasen (Freedom From Metastasis) Krebspezifisches Überleben (CSS)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alleinige RT (HART)</th> <th>Kombinierte Radio-Chemo Therapie (C-HART)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre Gesamt</td> <td>26,0%</td> <td>38,0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,002</td> </tr> <tr> <td>Median Jahre [KI95%]</td> <td>1,2 [0,86-1,6]</td> <td>4,0 [0,97-7,0]</td> </tr> <tr> <td>Gesamt[KI 95%]</td> <td colspan="2">HR=0,6 [0,5; 0,9] P=0,003</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre</td> <td>9,0%</td> <td>10,0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,049</td> </tr> <tr> <td>Median (Jahre)</td> <td>1,3</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>gesamt</td> <td colspan="2">HR=0,8 [0,6; 1,0]; p=0,053</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> </tr> <tr> <td>10 Jahre</td> <td>18,0%</td> <td>25,0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,033</td> </tr> </tbody> </table>		Alleinige RT (HART)	Kombinierte Radio-Chemo Therapie (C-HART)	Lokoregionäre Kontrolle			10-Jahre Gesamt	26,0%	38,0%		p=0,002		Median Jahre [KI95%]	1,2 [0,86-1,6]	4,0 [0,97-7,0]	Gesamt[KI 95%]	HR=0,6 [0,5; 0,9] P=0,003		Gesamtüberleben (OS)			10-Jahre	9,0%	10,0%		p=0,049		Median (Jahre)	1,3	1,9	gesamt	HR=0,8 [0,6; 1,0]; p=0,053		Progressionsfreies Überleben (PFS)			10 Jahre	18,0%	25,0%		p=0,033		<p>s. Studie Budach V. et al., 2005 Bewertung speziell für das Langzeit Follow-Up: Schwächen Fehlende Daten zu Langzeit-Morbidität Fehlende Todesursachen für nicht-krebsbedingte Todesfälle Fehlende Daten zu Zweitumoren Bericht für multiple Endpunkte</p>	<p>Studientyp: RCT Langzeit Follow-up Level of Evidence: 4</p>
	Alleinige RT (HART)	Kombinierte Radio-Chemo Therapie (C-HART)																																														
Lokoregionäre Kontrolle																																																
10-Jahre Gesamt	26,0%	38,0%																																														
	p=0,002																																															
Median Jahre [KI95%]	1,2 [0,86-1,6]	4,0 [0,97-7,0]																																														
Gesamt[KI 95%]	HR=0,6 [0,5; 0,9] P=0,003																																															
Gesamtüberleben (OS)																																																
10-Jahre	9,0%	10,0%																																														
	p=0,049																																															
Median (Jahre)	1,3	1,9																																														
gesamt	HR=0,8 [0,6; 1,0]; p=0,053																																															
Progressionsfreies Überleben (PFS)																																																
10 Jahre	18,0%	25,0%																																														
	p=0,033																																															

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
----------	------------------------	--	-----------------------	-----------------	-------------------------	--------------------------

Median (Jahre)	0,92	1,42
gesamt	HR=0,8 [0,6; 1,0] P=0,038	
Zustand frei von Fernmetastasen (FFM)		
10-Jahre	48,0%	52,0%
	p=0,575	
Median (Jahre)		Median nicht erreicht
gesamt	HR=0,9[0,7 1,3] p=0,64	
Krebspezifisches Überleben		
10-Jahre	30,0%	39,0%
	p=0,042	
Median (Jahre)	1,7	2,7
gesamt	HR=0,8 [0,6 1,0] p=0,046	

Fazit der Autoren:
Abschließend bestätigen die langfristigen Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass C-HART die onkologischen Endpunkte für die gesamte Studienpopulation verbessert mit

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																					
<p>Janoray G., et al. (2016). Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, +/- Docetaxel for Larynx Preservation. <i>J Natl Cancer Inst</i>; 108(4).</p> <p>ID: NCT00169182 GORTEC 2000-01</p> <p>(Janoray et al., 2016)</p> <p>Follow-Up Studie von</p>	<p>Region / Setting: Frankreich / multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 12/2000-05/2005</p> <p>Follow-up: 105 Monate Min.-Max. [2-148]</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Operable Patienten - Larynx-/Hypopharynx-tumore, die eine totale Laryngektomie benötigen - Unbehandelte, histologisch gesicherte Tumore - Stadien III oder IV - ohne Fernmetastasen - Karnofsky Performance Status >=70 - Alter 18-75 Jahre - Adäquate Laborparameter - <p>Ausschlusskriterien:</p>	<p>Intervention: TPF Induktionstherapie 3 Zykl. + RT mit/ohne CHX: Docetaxel 75mg/m² +Cisplatin 75mg/m² Tag 1, 5-FU 750mg/m² i.v. 5Tage, 3 Zyklen (21Tage Intervall)</p> <p>Responder: RT 3-7 Wochen nach CHX Zyklus: 70Gy + - CHX (Cisplatin, Carboplatin und 5-FU oder eine Zweierkombination)</p> <p>Nonresponder:</p>	<p>Larynxorganerhalt</p> <p>Post-hoc Analyse: Larynx-Dysfunktionsfreies Überleben (LDFFS)</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Spättoxizität (lokoregionale Kontrolle)</p>	<p>Ausnahme des Endpunktes „Freiheit von Fernmetastasen“ (FFM). Die Subgruppen-Analysen zeigen jedoch, dass sich dieser Nutzen auf Patienten mit oropharyngealem Krebs beschränken könnte. C-HART kompensiert 10 Gy in einem fraktionierten RT-Schema.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF</th> <th>TPF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Larynxorganerhalt (LP)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, % HR [KI95%]</td> <td>58,1% 1,94 [1,14 - 2,91]</td> <td>74,0%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, % HR [KI95%]</td> <td>46,5% 1,93 [1,11 - 3,27]</td> <td>70,3%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Larynx-dysfunktionsfreies Überleben (LDFFS)</td> </tr> <tr> <td>5-Jahre, % HR [KI95%]</td> <td>46,5% 1,82 [1,14-2,91]</td> <td>67,2%</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, % HR [KI95%]</td> <td>37,2% 1,82 [1,14-2,90]</td> <td>63,7%</td> </tr> </tbody> </table>		PF	TPF	Larynxorganerhalt (LP)			5-Jahre, % HR [KI95%]	58,1% 1,94 [1,14 - 2,91]	74,0%	10-Jahre, % HR [KI95%]	46,5% 1,93 [1,11 - 3,27]	70,3%	Larynx-dysfunktionsfreies Überleben (LDFFS)			5-Jahre, % HR [KI95%]	46,5% 1,82 [1,14-2,91]	67,2%	10-Jahre, % HR [KI95%]	37,2% 1,82 [1,14-2,90]	63,7%	<p>Generierung des Randomisierungssequenz: ? unklares Risiko</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: ? unklares Risiko</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: Studie nicht verblindet. - (hohes Risiko)</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung: Larynxorganerhalt, Gesamtüberleben: + (geringes Risiko)</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Langzeit Follow-Up eines RCTs</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	PF	TPF																									
Larynxorganerhalt (LP)																											
5-Jahre, % HR [KI95%]	58,1% 1,94 [1,14 - 2,91]	74,0%																									
10-Jahre, % HR [KI95%]	46,5% 1,93 [1,11 - 3,27]	70,3%																									
Larynx-dysfunktionsfreies Überleben (LDFFS)																											
5-Jahre, % HR [KI95%]	46,5% 1,82 [1,14-2,91]	67,2%																									
10-Jahre, % HR [KI95%]	37,2% 1,82 [1,14-2,90]	63,7%																									

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																																									
Pointreau et al, 2009	<ul style="list-style-type: none"> - Vorherige Kopf-Hals-Tumore - Andere Krebserkrankung(-en) - unzureichende Organfunktionen - periphere Neuropathie Grad 2 Patientencharakteristika: N=213 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n = 103)</th> <th>TPF (n=110)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>56</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Min-Max</td> <td>37-75</td> <td>33-72</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, n, (%)</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>97 (94,2)</td> <td>101 (91,8)</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>6 (5,8)</td> <td>9 (8,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Primärtumorlokalisation, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>54 (52,4)</td> <td>61 (55,5)</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>49 (47,6)</td> <td>49 (44,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Stadium, n (%)</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>24 (23,3)</td> <td>15 (13,6)</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>63 (61,2)</td> <td>80 (72,8)</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>16 (15,5)</td> <td>15 (13,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lymphknotenstatus, n, (%)</td> </tr> <tr> <td>N0</td> <td>48 (46,6)</td> <td>36 (32,7)</td> </tr> <tr> <td>N1</td> <td>22 (21,4)</td> <td>28 (25,5)</td> </tr> <tr> <td>N2</td> <td>31 (30,1)</td> <td>39 (35,4)</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>2 (1,9)</td> <td>7 (6,4)</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n = 103)	TPF (n=110)	Alter, Jahre			Mittelwert	56	57	Min-Max	37-75	33-72	Geschlecht, n, (%)			Männer	97 (94,2)	101 (91,8)	Frauen	6 (5,8)	9 (8,2)	Primärtumorlokalisation, n (%)			Hypopharynx	54 (52,4)	61 (55,5)	Larynx	49 (47,6)	49 (44,5)	Stadium, n (%)			T2	24 (23,3)	15 (13,6)	T3	63 (61,2)	80 (72,8)	T4	16 (15,5)	15 (13,6)	Lymphknotenstatus, n, (%)			N0	48 (46,6)	36 (32,7)	N1	22 (21,4)	28 (25,5)	N2	31 (30,1)	39 (35,4)	N3	2 (1,9)	7 (6,4)	- Totale Laryngektomie (+ Neck dissection) mit anschließender RT mit/ohne CHX Kontrolle: PF Induktionschemotherapie 3 Zyklen + RT mit oder ohne CHX Teilnehmerfluß: n=213 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PF (n)</th> <th>TPF(n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>103</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>Behandlung erhalten</td> <td>103</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Analysiert für Wirksamkeit</td> <td>103</td> <td>110</td> </tr> </tbody> </table>		PF (n)	TPF(n)	Randomisiert	103	110	Behandlung erhalten	103	110	Lost to follow-up	0	1	Analysiert für Wirksamkeit	103	110	(krankheitsfreies Überleben) (Todesursachen)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Gesamtüberleben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-Jahre, %</td> <td>41,9%</td> <td>50,9%</td> </tr> <tr> <td>HR [KI95%]</td> <td colspan="2">1,08 [0,71-1,63]</td> </tr> <tr> <td>10-Jahre, %</td> <td>23,5%</td> <td>30,2%</td> </tr> <tr> <td>HR [KI95%]</td> <td colspan="2">1,07 [0,74-1,57]</td> </tr> <tr> <th colspan="3">Spättoxizität (Grad 3-4)</th> </tr> <tr> <td>Schleimhaut Grad</td> <td>0%</td> <td>1,0%</td> </tr> <tr> <td>Speicheldrüsen</td> <td>2,2%</td> <td>7,1%</td> </tr> <tr> <td>Knochen</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Subkutanes Gewebe</td> <td>7,7%</td> <td>4,0%</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>7,4%</td> <td>3,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schlussfolgerungen d. Autoren: Das Langzeit-Follow-up bestätigt, dass eine Induktionschemotherapie mit TPF erhöhten Larynx-erhalt und Kehlkopf-Dysfunktionsfreies Überleben. Für den Larynxerhalt mit Induktions-Chemotherapie, sollte ein TPF-Schema gefolgt von einer Strahlentherapie empfohlen werden.</p>	Gesamtüberleben			5-Jahre, %	41,9%	50,9%	HR [KI95%]	1,08 [0,71-1,63]		10-Jahre, %	23,5%	30,2%	HR [KI95%]	1,07 [0,74-1,57]		Spättoxizität (Grad 3-4)			Schleimhaut Grad	0%	1,0%	Speicheldrüsen	2,2%	7,1%	Knochen	0%	0%	Subkutanes Gewebe	7,7%	4,0%	Larynx	7,4%	3,3%	Unvollständige Daten zu Endpunkten: + (geringes Risiko) Selektives Reporting: + (geringes Risiko) Studienprotokoll veröffentlicht Stärken: <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmer Flussdiagramm - Studienprotokoll veröffentlicht - Fallzahlplanung - Intention-to treat Auswertung - Geringes Loss to follow-Up - Nur Larynx- und Hypopharynx-tumore - Langzeit Follow-Up - Post-hoc Analyse für neuen Endpunkt: Larynx-Dys- 	
	PF (n = 103)	TPF (n=110)																																																																																																													
Alter, Jahre																																																																																																															
Mittelwert	56	57																																																																																																													
Min-Max	37-75	33-72																																																																																																													
Geschlecht, n, (%)																																																																																																															
Männer	97 (94,2)	101 (91,8)																																																																																																													
Frauen	6 (5,8)	9 (8,2)																																																																																																													
Primärtumorlokalisation, n (%)																																																																																																															
Hypopharynx	54 (52,4)	61 (55,5)																																																																																																													
Larynx	49 (47,6)	49 (44,5)																																																																																																													
Stadium, n (%)																																																																																																															
T2	24 (23,3)	15 (13,6)																																																																																																													
T3	63 (61,2)	80 (72,8)																																																																																																													
T4	16 (15,5)	15 (13,6)																																																																																																													
Lymphknotenstatus, n, (%)																																																																																																															
N0	48 (46,6)	36 (32,7)																																																																																																													
N1	22 (21,4)	28 (25,5)																																																																																																													
N2	31 (30,1)	39 (35,4)																																																																																																													
N3	2 (1,9)	7 (6,4)																																																																																																													
	PF (n)	TPF(n)																																																																																																													
Randomisiert	103	110																																																																																																													
Behandlung erhalten	103	110																																																																																																													
Lost to follow-up	0	1																																																																																																													
Analysiert für Wirksamkeit	103	110																																																																																																													
Gesamtüberleben																																																																																																															
5-Jahre, %	41,9%	50,9%																																																																																																													
HR [KI95%]	1,08 [0,71-1,63]																																																																																																														
10-Jahre, %	23,5%	30,2%																																																																																																													
HR [KI95%]	1,07 [0,74-1,57]																																																																																																														
Spättoxizität (Grad 3-4)																																																																																																															
Schleimhaut Grad	0%	1,0%																																																																																																													
Speicheldrüsen	2,2%	7,1%																																																																																																													
Knochen	0%	0%																																																																																																													
Subkutanes Gewebe	7,7%	4,0%																																																																																																													
Larynx	7,4%	3,3%																																																																																																													

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																								
					funktionsfreies Überleben Funding: GORTEC-French Head and Neck Oncology Radiotherapy Group																									
<p>Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. (2016) PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2016;374(15):1444-54. (Mehanna et al., 2016) ID: NCT00720070 ISRCTN13735240</p>	<p>Region / Setting: multizentrisch (Großbritannien)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 2007-2012</p> <p>Follow-Up: Median 36 Monate</p> <p>Einschlusskriterien: Histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region mit klinische und radiologisch (CT oder MRT) gesicherten N2 oder N3 Metastasen ≥ 18 Jahre Pat. sollten pot. Kandidaten für Radiochemotherapie mit kurativer Absicht sein und ohne Kontraindikationen für eine Neck dissection Schriftliche Einwilligungserklärung</p>	<p>Kontrolle: Neck dissection, geplant (4 Wochen vor oder 4-8 Wochen nach Radiochemotherapie - vor der Randomisierung festgelegt) (geplante Chirurgie Gruppe)</p> <p>Intervention: PET- 12 Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie (Surveillance Gruppe)</p> <p>Teilnehmerfluß: n=564</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Surveillance Gruppe</td> <td>Geplante Chirurgie Gruppe</td> </tr> </table>		Surveillance Gruppe	Geplante Chirurgie Gruppe	<p>Gesamtüberleben (2-Jahre)</p> <p>Lokoregionale Kontrolle (LRC)</p> <p>Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-H&N35)</p> <p>Kosten-Nutzen Analyse</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Surveillance Gruppe</td> <td>Geplante Chirurgie Gruppe</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>2 Jahre, %</td> <td>84,9%</td> <td>81,5%</td> </tr> <tr> <td>gesamt, HR [KI95%]</td> <td colspan="2">HR=0,92 [0,65;1,32] p=0,004 (Surveillance vs. geplante Chirurgie Gruppe)</td> </tr> <tr> <td>Nur Larynx, HR [KI95%]</td> <td colspan="2">HR= 0,76[0,27-2,16] (Surveillance vs. geplante Chirurgie Gruppe)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lokoregionäre Kontrolle</td> </tr> <tr> <td>2 Jahre</td> <td>91,9%</td> <td>91,4%</td> </tr> </table>		Surveillance Gruppe	Geplante Chirurgie Gruppe	Gesamtüberleben (OS)			2 Jahre, %	84,9%	81,5%	gesamt, HR [KI95%]	HR=0,92 [0,65;1,32] p=0,004 (Surveillance vs. geplante Chirurgie Gruppe)		Nur Larynx, HR [KI95%]	HR= 0,76[0,27-2,16] (Surveillance vs. geplante Chirurgie Gruppe)		Lokoregionäre Kontrolle			2 Jahre	91,9%	91,4%	<p>Generierung der Randomisierungssequenz: + (geringes Risiko)</p> <p>Verdeckte Gruppenzuteilung: + (geringes Risiko)</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: - (hohes Risiko)</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung:</p>	<p>Studientyp: RCT</p> <p>Level of Evidence: 1b</p>
	Surveillance Gruppe	Geplante Chirurgie Gruppe																												
	Surveillance Gruppe	Geplante Chirurgie Gruppe																												
Gesamtüberleben (OS)																														
2 Jahre, %	84,9%	81,5%																												
gesamt, HR [KI95%]	HR=0,92 [0,65;1,32] p=0,004 (Surveillance vs. geplante Chirurgie Gruppe)																													
Nur Larynx, HR [KI95%]	HR= 0,76[0,27-2,16] (Surveillance vs. geplante Chirurgie Gruppe)																													
Lokoregionäre Kontrolle																														
2 Jahre	91,9%	91,4%																												

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																								
	<p>Teilnehmercharakteristika: n=564</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Surveillance Gruppe (n = 282)</th> <th>Geplante Chirurgie Gruppe (n=282)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Alter, Jahre</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>57,6 (±7,5)</td> <td>58,2 (±7,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td>Männer, %</td> <td>79,1</td> <td>84,0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorlokalisation, %</td> </tr> <tr> <td>Oropharynx</td> <td>85,1</td> <td>83,7</td> </tr> <tr> <td>Larynx</td> <td>6,4</td> <td>6,7</td> </tr> <tr> <td>Hypopharynx</td> <td>5,3</td> <td>5,0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tumorstadium</td> </tr> <tr> <td>T1 oder T2</td> <td>57,4</td> <td>56,7</td> </tr> <tr> <td>T3 oder T4</td> <td>41,1</td> <td>41,1</td> </tr> <tr> <td colspan="3">N-Klassifikation</td> </tr> </tbody> </table>		Surveillance Gruppe (n = 282)	Geplante Chirurgie Gruppe (n=282)	Alter, Jahre			Mittelwert	57,6 (±7,5)	58,2 (±7,5)	Geschlecht			Männer, %	79,1	84,0	Tumorlokalisation, %			Oropharynx	85,1	83,7	Larynx	6,4	6,7	Hypopharynx	5,3	5,0	Tumorstadium			T1 oder T2	57,4	56,7	T3 oder T4	41,1	41,1	N-Klassifikation			<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>282</td> <td>282</td> </tr> <tr> <td>ausgewertet</td> <td>282</td> <td>282</td> </tr> <tr> <td>Geplante Therapie erhalten</td> <td>276 (RChT) 270 (PET-Scan)</td> <td>268 vorodei RCh</td> </tr> </tbody> </table>	Randomisiert	282	282	ausgewertet	282	282	Geplante Therapie erhalten	276 (RChT) 270 (PET-Scan)	268 vorodei RCh		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>schwerwiegende Komplikationen insgesamt, n</td> <td>113</td> <td>169</td> </tr> <tr> <td>chirurgische Komplikationen (insgesamt), n</td> <td>22</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>Chirurgische Komplikation unter Pat., die eine ND erhalten haben, %</td> <td>42%</td> <td>38% Bzw. 26% schwerwiegend</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td colspan="3">mittlere Veränderung d. Scores (Surveillance Gruppe zu geplante-Chirurgie Gruppe):</td> </tr> <tr> <td>6 Monate nach Randomisierung</td> <td>+4,94 Punkte (p=0,03)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12 Monate nach Randomisierung</td> <td>+3,03 Punkte (p=0,09)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen			schwerwiegende Komplikationen insgesamt, n	113	169	chirurgische Komplikationen (insgesamt), n	22	83	Chirurgische Komplikation unter Pat., die eine ND erhalten haben, %	42%	38% Bzw. 26% schwerwiegend	Lebensqualität			mittlere Veränderung d. Scores (Surveillance Gruppe zu geplante-Chirurgie Gruppe):			6 Monate nach Randomisierung	+4,94 Punkte (p=0,03)		12 Monate nach Randomisierung	+3,03 Punkte (p=0,09)		<p>Gesamtüberleben (OS, LRC): + (geringes Risiko) Lebensqualität ? unklares Risiko</p> <p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: + (geringes Risiko) Selektives Reporting: + (geringes Risiko)</p> <p>Schwächen:</p> <p>Stärken: Teilnehmer Flow-Chart Intention-to-treat Analyse Fallzahlplanung</p>	
	Surveillance Gruppe (n = 282)	Geplante Chirurgie Gruppe (n=282)																																																																												
Alter, Jahre																																																																														
Mittelwert	57,6 (±7,5)	58,2 (±7,5)																																																																												
Geschlecht																																																																														
Männer, %	79,1	84,0																																																																												
Tumorlokalisation, %																																																																														
Oropharynx	85,1	83,7																																																																												
Larynx	6,4	6,7																																																																												
Hypopharynx	5,3	5,0																																																																												
Tumorstadium																																																																														
T1 oder T2	57,4	56,7																																																																												
T3 oder T4	41,1	41,1																																																																												
N-Klassifikation																																																																														
Randomisiert	282	282																																																																												
ausgewertet	282	282																																																																												
Geplante Therapie erhalten	276 (RChT) 270 (PET-Scan)	268 vorodei RCh																																																																												
Unerwünschte Ereignisse/ Nebenwirkungen																																																																														
schwerwiegende Komplikationen insgesamt, n	113	169																																																																												
chirurgische Komplikationen (insgesamt), n	22	83																																																																												
Chirurgische Komplikation unter Pat., die eine ND erhalten haben, %	42%	38% Bzw. 26% schwerwiegend																																																																												
Lebensqualität																																																																														
mittlere Veränderung d. Scores (Surveillance Gruppe zu geplante-Chirurgie Gruppe):																																																																														
6 Monate nach Randomisierung	+4,94 Punkte (p=0,03)																																																																													
12 Monate nach Randomisierung	+3,03 Punkte (p=0,09)																																																																													

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																		
	<table border="1"> <tr> <td>N2a oder N2b</td> <td>78,4</td> <td>78,7</td> </tr> <tr> <td>N2c</td> <td>18,4</td> <td>18,4</td> </tr> <tr> <td>N3</td> <td>3,2</td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td colspan="3">N-Klassifikation, n (%)</td> </tr> <tr> <td>P16-positiv</td> <td>164/226 (72,6%)</td> <td>171/220 (78,7%)</td> </tr> <tr> <td>P16-negativ</td> <td>62/226 (18,4%)</td> <td>49/220 (22,3%)</td> </tr> </table>	N2a oder N2b	78,4	78,7	N2c	18,4	18,4	N3	3,2	2,8	N-Klassifikation, n (%)			P16-positiv	164/226 (72,6%)	171/220 (78,7%)	P16-negativ	62/226 (18,4%)	49/220 (22,3%)			<p>24 Monate nach Randomisierung</p> <p>-0,81 Punkte (p=0,8)</p> <p>Kosten-Nutzen Analyse</p> <p>2190 € Kostenersparnis pro Person der PET-CT Surveillance Gruppe im Vergleich zur geplanten ND-Gruppe Und 0,08 QUALYs pro Person</p> <p>Mind. 2 Jahre Follow-Up</p> <p>Fazit der Autoren: Das Überleben der PET-CT-gesteuerten Surveillance Gruppe war vergleichbar mit dem jener Patientengruppe, die einer geplanten Halsdissektion unterzogen wurden. Die PET-CT Surveillance Überwachung führte zu deutlich weniger Operationen und war kostengünstiger.</p>	<p>Deklaration potentieller Interessenkonflikte</p> <p>Studienprotokoll veröffentlicht</p> <p>Funding: National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme, Cancer Research UK</p>	
N2a oder N2b	78,4	78,7																						
N2c	18,4	18,4																						
N3	3,2	2,8																						
N-Klassifikation, n (%)																								
P16-positiv	164/226 (72,6%)	171/220 (78,7%)																						
P16-negativ	62/226 (18,4%)	49/220 (22,3%)																						
<p>VALCSG (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991).</p> <p>Induction chemotherapy plus radiation compared</p>	<p>Region/ Setting: USA, multizentrisch</p> <p>Rekrutierungszeitraum: ab 1985</p> <p>Follow-up: ~ 2Jahre</p> <p>Einschlusskriterien:</p>	<p>Kontrolle: Chirurgie --> Radiotherapie</p> <p>Intervention:</p>	<p>Ansprechrate</p> <p>Gesamtüberleben (2-Jahre)</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Chirurgie</td> <td>Chemotherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ansprechrate</td> </tr> <tr> <td>Vollständiges</td> <td></td> <td>31%</td> </tr> </table>		Chirurgie	Chemotherapie	Ansprechrate			Vollständiges		31%	<p>Generierung des Randomisierungssequenz</p> <p>+(geringes Risiko)</p>	<p>- Studientyp: - RCT - Level of Evidence:</p>									
	Chirurgie	Chemotherapie																						
Ansprechrate																								
Vollständiges		31%																						

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																							
<p>with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. <u>N Engl J Med</u>; 324(24):1685-90.</p> <p>(VALCSG (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) et al., 1991)</p>	<p>- Histologisch gesicherte, bisher unbehandelte Plattenepithelkarzinome des Larynx</p> <p>- Stadium III-IV</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1N1 Karzinome - nicht-resizierbare Tumore - Fernmetastasen - vorherige Bestrahlung der Kopf-Hals-Region - vorherige Tumorerkrankungen <p>Patientencharakteristika: N=332</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Chirurgie n=166</td> <td>Chemotherapie n=166</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>321</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>11</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min-max]</td> <td>62 [24-79]</td> <td></td> </tr> </table>		Chirurgie n=166	Chemotherapie n=166	Geschlecht (n)			Männer	321		Frauen	11		Alter, Jahre			Median [Min-max]	62 [24-79]		<p>Induktionschemotherapie (PF) d1-5, d22</p> <p>a) vollständiges/ mind. partielles Ansprechen ohne positive Hals-LK → 3. Zyklus an d43 + Radiotherapie (<u>Larynxerhalt</u>)</p> <p>b) <partielles Ansprechen oder pos. Hals-LK → chirurgische Resektion + postoperative Radiotherapie</p> <p>Definitive RT: 66 Gy - 76 Gy; post-op RT: 50.4Gy (+10Gy, bei hohem Risiko für lokale Rezidive)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Chirurgie</td> <td>Chemotherapie</td> </tr> </table>		Chirurgie	Chemotherapie	Larynxerhalt	<table border="1"> <tr> <td>Ansprechen (nach 2 Zyklen)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Partielles oder vollständiges Ansprechen d. Primärtumor) n. 2 oder 3. Zyklus</td> <td></td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td>2-Jahre</td> <td>68% KI95% [60;75%]</td> <td>68% KI95% [60;76%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,98</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Therapieversagen</td> </tr> </table>	Ansprechen (nach 2 Zyklen)			Partielles oder vollständiges Ansprechen d. Primärtumor) n. 2 oder 3. Zyklus		85%	Gesamtüberleben			2-Jahre	68% KI95% [60;75%]	68% KI95% [60;76%]		p=0,98		Therapieversagen			<p>Verdeckte Gruppenzuweisung (?) Keine Angabe</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (-) Hohes Risiko</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung Overall Survival: +(geringes Risiko)</p> <p>Ansprechrate, Therapieversagen (?) Keine Angabe</p>	1b
	Chirurgie n=166	Chemotherapie n=166																																											
Geschlecht (n)																																													
Männer	321																																												
Frauen	11																																												
Alter, Jahre																																													
Median [Min-max]	62 [24-79]																																												
	Chirurgie	Chemotherapie																																											
Ansprechen (nach 2 Zyklen)																																													
Partielles oder vollständiges Ansprechen d. Primärtumor) n. 2 oder 3. Zyklus		85%																																											
Gesamtüberleben																																													
2-Jahre	68% KI95% [60;75%]	68% KI95% [60;76%]																																											
	p=0,98																																												
Therapieversagen																																													

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																																																																				
	<table border="1"> <tr> <td>Primärtumorlokalisation (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glottisch</td> <td>63</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Supraglottisch</td> <td>103</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1, T2</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>109</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>42</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium n. AJC(n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>95</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>71</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>Lymphknotenstadium (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>94</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>26</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>21</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>25</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Hochrisikoeigenschaften (n):</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Infiltration d. Knorpel</td> <td>13</td> <td>17</td> </tr> </table>	Primärtumorlokalisation (n):			Glottisch	63	61	Supraglottisch	103	105	Krankheitsstadium (n):			T1, T2	15	16	T3	109	107	T4	42	43	Krankheitsstadium n. AJC(n):			III	95	93	IV	71	73	Lymphknotenstadium (n)			0	94	86	1	26	34	2	21	16	3	25	30	Hochrisikoeigenschaften (n):			Infiltration d. Knorpel	13	17	<table border="1"> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>166</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>Lost-to follow up</td> <td colspan="2">n=7 (keine Angabe zur Behandlungsgruppe)</td> </tr> </table>	Randomisiert	166	166	Lost-to follow up	n=7 (keine Angabe zur Behandlungsgruppe)			<table border="1"> <tr> <td>Lokale Rezidive</td> <td>2%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,001</td> </tr> <tr> <td>Regionale LK-Be-fall</td> <td>5%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Fernmetastasen</td> <td>17%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,001</td> </tr> <tr> <td>Zweit-tumore</td> <td>6%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p=0,048</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Larynxerhalt</td> </tr> <tr> <td>2-Ja-hre</td> <td>0%</td> <td>66%</td> </tr> </table> <p>Schlussfolgerung der Autoren: “[...] induction chemotherapy and definitive radiation therapy can be effective in preserving the larynx in</p>	Lokale Rezidive	2%	12%		p=0,001		Regionale LK-Be-fall	5%	8%	Fernmetastasen	17%	11%		p=0,001		Zweit-tumore	6%	2%		p=0,048		Larynxerhalt			2-Ja-hre	0%	66%	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: + (geringes Risiko)</p> <p>Selektives Reporting: (?) Keine Angabe Keine Studien</p> <p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein Flow-Chart - Randomisierung der beiden Therapieprotokolle aus heutiger Sicht ethisch bedenklich 	
Primärtumorlokalisation (n):																																																																																										
Glottisch	63	61																																																																																								
Supraglottisch	103	105																																																																																								
Krankheitsstadium (n):																																																																																										
T1, T2	15	16																																																																																								
T3	109	107																																																																																								
T4	42	43																																																																																								
Krankheitsstadium n. AJC(n):																																																																																										
III	95	93																																																																																								
IV	71	73																																																																																								
Lymphknotenstadium (n)																																																																																										
0	94	86																																																																																								
1	26	34																																																																																								
2	21	16																																																																																								
3	25	30																																																																																								
Hochrisikoeigenschaften (n):																																																																																										
Infiltration d. Knorpel	13	17																																																																																								
Randomisiert	166	166																																																																																								
Lost-to follow up	n=7 (keine Angabe zur Behandlungsgruppe)																																																																																									
Lokale Rezidive	2%	12%																																																																																								
	p=0,001																																																																																									
Regionale LK-Be-fall	5%	8%																																																																																								
Fernmetastasen	17%	11%																																																																																								
	p=0,001																																																																																									
Zweit-tumore	6%	2%																																																																																								
	p=0,048																																																																																									
Larynxerhalt																																																																																										
2-Ja-hre	0%	66%																																																																																								

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="414 432 633 507">Fixierte Stimmbänder</td> <td data-bbox="633 432 736 507">98</td> <td data-bbox="736 432 826 507">90</td> </tr> <tr> <td data-bbox="414 507 633 549">Negativ</td> <td data-bbox="633 507 736 549">60</td> <td data-bbox="736 507 826 549">53</td> </tr> </table>	Fixierte Stimmbänder	98	90	Negativ	60	53			<p>a high percentage of patients, without compromising the overall survival.”</p>	<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> - head-to-head Vergleich Chirurgie+RT vs. Chemotherapie+RT - intention-to-treat-Analyse - <p>Funding:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cooperative Studies Program of the Veteran Affairs Medical Research Service; Bristol-Myers Squibb, Adria Laboratories 	
Fixierte Stimmbänder	98	90										
Negativ	60	53										

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad																																												
<p>Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. (1998). Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 124(9):964-71.</p> <p>(Terrell et al., 1998)</p>	<p>Region/ Setting: USA, multizentrisch Langzeitnachbeobachtung der Veteran Affairs Study 1991: Daten von n=46 Überlebenden in 1995</p> <p>Follow-Up: 10,4 Jahre [Min: 8,5; Max:12,7 Jahre]</p> <p>Ein-/Ausschlusskriterien: s. Studie: VALCSG (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Chirurgie + RT (n=25)</th> <th>Chemotherapie + RT (n=21)</th> <th>Keine Laryngektomie (n=13)</th> <th>Laryngektomie (n=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, Jahre</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td>65,7</td> <td>61,2</td> <td>56,5</td> <td>58,9</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsstadium (n):</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Chirurgie + RT (n=25)	Chemotherapie + RT (n=21)	Keine Laryngektomie (n=13)	Laryngektomie (n=33)	Alter, Jahre					Mittelwert	65,7	61,2	56,5	58,9	Krankheitsstadium (n):					<p>s. Studie: VALCSG (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, 1991)</p> <p>Teilnehmerfluß:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Chirurgie + RT</th> <th>Chemotherapie + RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Langzeitüberlebend & erreichbar</td> <td>34</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Teilnahmeverweigerung</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Teilnahme an Langzeitbeobachtung</td> <td>25</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table>		Chirurgie + RT	Chemotherapie + RT	Langzeitüberlebend & erreichbar	34	31	Teilnahmeverweigerung	9	10	Teilnahme an Langzeitbeobachtung	25	21	<p>Lebensqualität (Head and Neck QoL)</p>	<p>Lebensqualität stratifiziert nach Behandlungsschema</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ss</th> <th>Chirurgie + RT (n=25)</th> <th>Chemotherapie + RT (n=21)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SF36-Subskala-Psychisches Wohlbefinden, Score</td> <td>63,0 p<0,05</td> <td>76,0</td> </tr> <tr> <td>SF36-Subskala-Schmerzen, Score</td> <td>64,3 p<0,05</td> <td>81,3</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradige oder schwere Depression (BDI >8)</td> <td>28%</td> <td>15%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lebensqualität stratifiziert Laryngektomie:</p>	Ss	Chirurgie + RT (n=25)	Chemotherapie + RT (n=21)	SF36-Subskala-Psychisches Wohlbefinden, Score	63,0 p<0,05	76,0	SF36-Subskala-Schmerzen, Score	64,3 p<0,05	81,3	Mittelgradige oder schwere Depression (BDI >8)	28%	15%	<p>Generierung des Randomisierungssequenz s. VALCSG, 1991</p> <p>Verdeckte Gruppenzuweisung s. VALCSG, 1991</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal s. VALCSG, 1991</p> <p>Verblindung der Endpunkterhebung QoL: (-) Hohes Risiko</p>	<p>- Studientyp: - Langzeit Follow-Up Studie eines RCTs</p> <p>Level of Evidence: LoE 4</p>
	Chirurgie + RT (n=25)	Chemotherapie + RT (n=21)	Keine Laryngektomie (n=13)	Laryngektomie (n=33)																																														
Alter, Jahre																																																		
Mittelwert	65,7	61,2	56,5	58,9																																														
Krankheitsstadium (n):																																																		
	Chirurgie + RT	Chemotherapie + RT																																																
Langzeitüberlebend & erreichbar	34	31																																																
Teilnahmeverweigerung	9	10																																																
Teilnahme an Langzeitbeobachtung	25	21																																																
Ss	Chirurgie + RT (n=25)	Chemotherapie + RT (n=21)																																																
SF36-Subskala-Psychisches Wohlbefinden, Score	63,0 p<0,05	76,0																																																
SF36-Subskala-Schmerzen, Score	64,3 p<0,05	81,3																																																
Mittelgradige oder schwere Depression (BDI >8)	28%	15%																																																

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population					Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad															
	T1	4%	0%	0%	3%			<table border="1"> <tr> <td>Ss</td> <td>Keine Laryngektomie (n=13)</td> <td>Laryngektomie (n=33)</td> </tr> <tr> <td>SF36 Subskala-Körperliche Gesundheit</td> <td>88,5</td> <td>56,5</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">p<0,001</td> </tr> <tr> <td>SF36- psychische Gesundheit</td> <td>79,8</td> <td>64,7</td> </tr> <tr> <td>Mittelgradige oder schwere Depression (BDI >8)</td> <td>7,7%</td> <td>28%</td> </tr> </table>	Ss	Keine Laryngektomie (n=13)	Laryngektomie (n=33)	SF36 Subskala-Körperliche Gesundheit	88,5	56,5		p<0,001		SF36- psychische Gesundheit	79,8	64,7	Mittelgradige oder schwere Depression (BDI >8)	7,7%	28%	<p>Unvollständige Daten zu Endpunkten: (-) Hohes Risiko</p> <p>Selektives Reporting: Nicht primärer Endpunkt der initialen Studie</p> <p>Stärken: -einzige Langzeit Follow-Up Studie eines RCTs zu dieser Fragestellung</p> <p>-Teilnehmer beider Therapiegruppen im Langzeit Follow-Up ähnlich (stat.</p>	
Ss	Keine Laryngektomie (n=13)	Laryngektomie (n=33)																							
SF36 Subskala-Körperliche Gesundheit	88,5	56,5																							
	p<0,001																								
SF36- psychische Gesundheit	79,8	64,7																							
Mittelgradige oder schwere Depression (BDI >8)	7,7%	28%																							
	T2	12%	5%	8%	9%																				
	T3	52%	71%	85%	52%																				
	T4	32%	24%	8%	36%																				
	Krankheitsstadium n. AJC(n):																								
	III	44%	57%	62%	45%																				
	IV	56%	43%	38%	55%																				
	Lymphknotenstadium (n)																								
	0	52%	57%	38%	61%																				
	1	20%	14%	31%	12%																				
	2	20%	19%	23%	18%																				
	3	8%	10%	8%	9%																				

2.18. Evidenztabelle: zusätzlich bewertete Studien (Nachbewertungen)

Referenz	Untersuchte Population	Intervention und Kontrolle, Teilnehmerfluß	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen	Studientyp / Evidenzgrad
					keine signifikanten Unterschiede)	
					Schwächen: - Starker Selektionsbias - Anteil non-responder (n=19/76 [25%])	

3. Literaturverzeichnis

- Agada, F. O., Nix, P. A., Salvage, D., & Stafford, N. D. (2004). Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: a 6-year completed audit cycle. *Int.J.Clin.Pract.*, 58(7), 714-716.
- Al Saleh, K., Safwat, R., Bedair, A., El-Sherify, M., Basmy, A. A. L., et al. (2012). Phase II/III randomized study of hyperfractionated radiotherapy with concomitant cetuximab versus concomitant chemotherapy in advanced nonmetastatic head and neck cancer: Preliminary report. *J Clin Oncol*, 30(suppl; abstr e16002).
- Al Saleh, K., Safwat, R., Bedair, A., El-Sherify, M., Shete, J., et al. (2014). Phase II/III randomized study of hyperfractionated radiotherapy with concomitant cetuximab versus concomitant platinum-based chemotherapy in advanced non-metastatic head and neck cancer: Update. *J Clin Oncol.*, 32(suppl: abstr e17044).
- Alicandri-Ciuffelli, M., Bonali, M., Piccinini, A., Marra, L., Ghidini, A., et al. (2013). Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 270(10), 2603-2609.
- Ambrosch, P., Kron, M., Pradier, O., & Steiner, W. (2001). Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 124(2), 180-187.
doi:10.1067/mhn.2001.111598
- Amilibia, E., Juan, A., Nogues, J., Manos, M., Monfort, J. L., et al. (2001). [Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: diagnosis by computed tomography]. *Acta Otorrinolaringol.Esp.*, 52(3), 207-210.
- Ang, K. K., Trotti, A., Brown, B. W., Garden, A. S., Foote, R. L., et al. (2001). Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51(3), 571-578.
- Ang, K. K., Zhang, Q., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., Sherman, E. J., et al. (2014). Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*, 32(27), 2940-2950.
doi:10.1200/JCO.2013.53.5633
- Ansarin, M., Santoro, L., Cattaneo, A., Massaro, M. A., Calabrese, L., et al. (2009). Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 135(4), 385-390.
- Archer, C. R., Sagel, S. S., Yeager, V. L., Martin, S., & Friedman, W. H. (1981). Staging of carcinoma of the larynx: comparative accuracy of ct and laryngography. *AJR Am.J.Roentgenol.*, 136(3), 571-575.
- Argiris, A., Ghebremichael, M., Gilbert, J., Lee, J. W., Sachidanandam, K., et al. (2013). Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol*, 31(11), 1405-1414. doi:10.1200/JCO.2012.45.4272
- Argiris, A., Karamouzis, M. V., Johnson, J. T., Heron, D. E., Myers, E., et al. (2008). Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and neck cancer. *Laryngoscope*, 118(3), 444-449.
doi:10.1097/MLG.0b013e31815b48f4
- Armstrong, W. B., Ridgway, J. M., Vokes, D. E., Guo, S., Perez, J., et al. (2006). Optical coherence tomography of laryngeal cancer. *Laryngoscope*, 116(7), 1107-1113.
- Atula, T., Markkola, A., Leivo, I., & Makitie, A. (2001). Cartilage invasion of laryngeal cancer detected by magnetic resonance imaging. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 258(6), 272-275.
- Babu, K. G., Viswanath, L., Reddy, B. K., Shenoy, K., Shenoy, A., et al. (2010). An open-label, randomized, study of h-R3mAb (nimotuzumab) in patients with advanced (stage III or IVa) squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): four-year survival results from a phase IIb study [Abstract]. *J Clin Oncol.*, 28(Suppl 15:5530).
- Bachaud, J. M., Cohen-Jonathan, E., Alzieu, C., David, J. M., Serrano, E., et al. (1996). Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36(5), 999-1004.
- Banko, B., Dukic, V., Milovanovic, J., Kovac, J. D., Artiko, V., et al. (2011). Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of patients with laryngeal tumors. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 268(11), 1617-1623.
- Barbosa, M. M., Araujo, V. J., Jr., Boasquevisque, E., Carvalho, R., Romano, S., et al. (2005). Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. *Laryngoscope*, 115(4), 724-730.
- Baujat, B., Bourhis, J., Blanchard, P., Overgaard, J., Ang, K. K., et al. (2010). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd002026.
doi:10.1002/14651858.cd002026

- Becker, M., Zbaren, P., Casselman, J. W., Kohler, R., Dulguerov, P., et al. (2008). Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology*, 249(2), 551-559.
- Becker, M., Zbaren, P., Delavelle, J., Kurt, A. M., Egger, C., et al. (1997). Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology*, 203(2), 521-532.
- Becker, M., Zbaren, P., Laeng, H., Stoupis, C., Porcellini, B., et al. (1995). Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology*, 194(3), 661-669.
- Been, L. B., Hoekstra, H. J., Suurmeijer, A. J., Jager, P. L., van der Laan, B. F., et al. (2009). [18F]FLT-PET and [18F]FDG-PET in the evaluation of radiotherapy for laryngeal cancer. *Oral Oncol.*, 45(12), e211-e215.
- Beitler, J. J., Muller, S., Grist, W. J., Corey, A., Klein, A. M., et al. (2010). Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. *J.Clin.Oncol.*, 28(14), 2318-2322.
- Beitler, J. J., Zhang, Q., Fu, K. K., Trotti, A., Spencer, S. A., et al. (2014). Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 89(1), 13-20. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.027
- Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van, G. M., Bourhis, J., et al. (2005). 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*, 27(10), 843-850.
- Bernier, J., Dommegge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefebvre, J. L., et al. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350(19), 1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641
- Bhatnagar, A. R., & Singh, D. P. (2012). A comparative study of a monoclonal antibody against EGFR (nimotuzumab) used in combination with chemoradiation versus chemoradiation alone in the treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *ASCO Meeting Abstracts. J Clin Oncol*, 30(suppl 30; abstr 51).
- Bhattacharya, B., Pal, S., Chattopadhyay, B., Adhikary, S., Basu, J., et al. (2014). A prospective randomised controlled trial of concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation along with gefitinib in locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 3(2), 146-152. doi:10.4103/2278-0513.130160
- Blanch, J. L., Vilaseca, I., Caballero, M., Moragas, M., Berenguer, J., et al. (2011). Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. *Head Neck*, 33(9), 1252-1259.
- Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., et al. (2011a). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*, 100(1), 33-40. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036
- Blanchard, P., Bourhis, J., Lacas, B., Posner, M. R., Vermorken, J. B., et al. (2013). 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*, 31(23), 2854-2860. doi:10.1200/jco.2012.47.7802
- Blanchard, P., Hill, C., Guihenneuc-Jouyaux, C., Baey, C., Bourhis, J., et al. (2011b). Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol*, 64(9), 985-992. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.10.016
- Bloom, C., Just, N., Remy, H., Black, M., & Rossignol, M. (1998). Laryngeal cancer: is computed tomography a valuable imaging technique? A retrospective analysis. *Can.Assoc.Radiol.J.*, 49(6), 370-377.
- Bocca, E., Calearo, C., de Vincentiis, I., Marullo, T., Motta, G., et al. (1984). Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope*, 94(8), 1086-1090.
- Bonner, J., Giralt, J., Harari, P., Spencer, S., Schulten, J., et al. (2016). Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 142(9), 842-849. doi:10.1001/jamaoto.2016.1228
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., et al. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354(6), 567-578. doi:10.1056/NEJMoa053422
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Cohen, R. B., Jones, C. U., et al. (2010). 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*, 11(1), 21-28. doi:10.1016/S1470-2045(09)70311-0

- Bottomley, A., Tridello, G., Coens, C., Rolland, F., Tesselaar, M. E., et al. (2014). An international phase 3 trial in head and neck cancer: quality of life and symptom results: EORTC 24954 on behalf of the EORTC Head and Neck and the EORTC Radiation Oncology Group. *Cancer*, 120(3), 390-398. doi:10.1002/cncr.28392
- Bourhis, J., Sire, C., Graff, P., Gregoire, V., Maingon, P., et al. (2012). 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*, 13(2), 145-153. doi:10.1016/s1470-2045(11)70346-1
- Braun, O. M., Neumeister, B., Popp, W., Scherrer, R., Dobrowsky, E., et al. (1989). Histologic tumor regression grades in squamous cell carcinoma of the head and neck after preoperative radiochemotherapy. *Cancer*, 63(6), 1097-1100.
- Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. (1999). End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck*, 21(8), 694-702.
- Breau, R. L., & Suen, J. Y. (1998). Management of the N(0) neck. *Otolaryngol Clin North Am*, 31(4), 657-669.
- Brouwer, J., de Bree, R., Comans, E. F., Akarriou, M., Langendijk, J. A., et al. (2008a). Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using (18)FDG-PET as initial method. *Radiother.Oncol.*, 87(2), 217-220.
- Brouwer, J., Hoof, L., Hoekstra, O. S., Riphagen, I. I., Castelijns, J. A., et al. (2008b). Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*, 30(7), 889-897.
- Budach, V., Stromberger, C., Poettgen, C., Baumann, M., Budach, W., et al. (2015a). Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91(5), 916-924. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.12.034
- Budach, V., Stuschke, M., Budach, W., Baumann, M., Geismar, D., et al. (2005). Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 23(6), 1125-1135. doi:10.1200/JCO.2005.07.010
- Budach, W., Bolke, E., Kammers, K., Gerber, P. A., Orth, K., et al. (2015b). Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol*. doi:10.1016/j.radonc.2015.10.014
- Burtness, B., Goldwasser, M. A., Flood, W., Mattar, B., Forastiere, A. A., et al. (2005). 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*, 23(34), 8646-8654. doi:10.1200/JCO.2005.02.4646
- Byers, R. M. (1985). Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*, 150(4), 414-421.
- Cagli, S., Ozturk, M., Yuce, I., Deniz, K., & Guney, E. (2009). The value of routine clinical and radiologic studies in predicting neoplastic invasion of cricoarytenoid units. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 30(10), 1936-1940.
- Canis, M., Ihler, F., Martin, A., Matthias, C., & Steiner, W. (2015). Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck*, 37(6), 889-895. doi:10.1002/hed.23688
- Castelijns, J. A., van den Brekel, M. W., Smit, E. M., Tobi, H., van Wagtenonk, F. W., et al. (1995). Predictive value of MR imaging-dependent and non-MR imaging-dependent parameters for recurrence of laryngeal cancer after radiation therapy. *Radiology*, 196(3), 735-739.
- Chaiken, L., Rege, S., Hoh, C., Choi, Y., Jabour, B., et al. (1993). Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 27(2), 455-464.
- Chen, A. M., Bucci, M. K., Singer, M. I., Garcia, J., Kaplan, M. J., et al. (2007). Intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer: the UCSF experience. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 67(1), 122-129.
- Chitapanarux, I., Tharavichitkul, E., Kamnerdsupaphon, P., Pukanhapan, N., & Vongtama, R. (2013). Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hyperfractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Radiat Res*, 54(6), 1110-1117. doi:10.1093/jrr/rrt054

- Cobben, D. C., van der Laan, B. F., Maas, B., Vaalburg, W., Suurmeijer, A. J., et al. (2004). 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J.Nucl.Med.*, 45(2), 226-231.
- Cohen, E. E., Fayette, J., Cupissol, D., DelCampo, J. M., Clement, P. M., et al. (2012). A randomized, open-label, phase II study of afatinib (BIBW 2992) versus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Final data. PP101 [Abstracts for the 5th European Conference on Head and Neck Oncology 18-21 April 2012 in Poznan, Poland]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269(4), 1374. doi:10.1007/s00405-012-1960-4
- Cohen, E. E., Karrison, T. G., Kocherginsky, M., Mueller, J., Egan, R., et al. (2014). Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 32(25), 2735-2743. doi:10.1200/jco.2013.54.6309
- Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., et al. (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350(19), 1937-1944. doi:10.1056/NEJMoa032646
- Cooper, J. S., Zhang, Q., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., et al. (2012a). 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.*, 84(5), 1198-1205.
- Cooper, J. S., Zhang, Q., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., et al. (2012b). 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*, 84(5), 1198-1205. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.008
- Corvo, R., Benasso, M., Sanguineti, G., Lionetto, R., Bacigalupo, A., et al. (2001). Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase III randomized trial. *Cancer*, 92(11), 2856-2867.
- Crespo, A. N., Chone, C. T., Gripp, F. M., Spina, A. L., & Altemani, A. (2006). Role of margin status in recurrence after CO2 laser endoscopic resection of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol.*, 126(3), 306-310.
- Cupissol, D., Seiwert, T. Y., Fayette, J., Ehrnrooth, E., Blackman, A., et al. (2013). A randomized, open-label, phase II study of afatinib versus cetuximab in patients (pts) with recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Analysis of stage 2 (S2) following crossover. *J Clin Oncol*, 31(suppl; abstr 6001).
- Curran, D., Giralt, J., Harari, P. M., Ang, K. K., Cohen, R. B., et al. (2007). Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol*, 25(16), 2191-2197. doi:10.1200/JCO.2006.08.8005
- Cusumano, R. J., Kaufman, D., Weiss, M., Gallo, L., Reede, D., et al. (1989). Needle aspiration biopsy of the pre-epiglottic space. *Head Neck*, 11(1), 41-45.
- de Boer, J., Pruijm, J., Burlage, F., Krikke, A., Tiebosch, A. T., et al. (2003). Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. *Head Neck*, 25(8), 634-644.
- de Mones, E., Bertolus, C., Salaun, P. Y., Dubrulle, F., Ferrie, J. C., et al. (2013). Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 130(2), 107-112. doi:10.1016/j.anorl.2012.09.003
- de Vincentiis, M., De Virgilio, A., Bussu, F., Gallus, R., Gallo, A., et al. (2015). Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: emerging role of supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck*, 37(1), 84-91. doi:10.1002/hed.23563
- Dedivitis, R. A., Aires, F. T., Cernea, C. R., & Brandao, L. G. (2015). Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck*, 37(11), 1691-1697. doi:10.1002/hed.23804
- Dedivitis, R. A., de Carvalho, M. B., & Rapoport, A. (2000). Transcutaneous fine needle aspiration biopsy of the preepiglottic space. *Acta Cytol.*, 44(2), 158-162.
- Deganello, A., Gitti, G., Meccariello, G., Parrinello, G., Mannelli, G., et al. (2011). Effectiveness and pitfalls of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 31(4), 216-221.
- Del Bon, F., Piazza, C., Mangili, S., Redaelli De Zinis, L. O., Nicolai, P., et al. (2012). Transoral laser surgery for recurrent glottic cancer after radiotherapy: oncologic and functional outcomes. *Acta Otorhinolaryngol.Ital.*, 32(4), 229-237.
- Del Campo, J. M., Hitt, R., Sebastian, P., Carracedo, C., Lokanatha, D., et al. (2011). Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*, 105(5), 618-627. doi:10.1038/bjc.2011.237

- Dietz, A., Rudat, V., Harms, W., Jungehulsing, M., Dollner, R., et al. (2004). [Diagnosis with (18)F-FDG PET scan after larynx preservation by primary radiochemotherapy]. *HNO*, 52(1), 38-44.
- Dietz, A., Wichmann, G., Flentje, M., Hagen, R., Koelbl, O., et al. (2016). Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC). [Abstract]. *J Clin Oncol*, 34(suppl; abstr 6025).
- Dufour, X., Hans, S., de, M. E., Brasnu, D., Menard, M., et al. (2004). Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 130(9), 1092-1099.
- Erdag, T. K., Guneri, E. A., Avincsal, O., Sarioglu, S., Ecevit, M. C., et al. (2013). Is elective neck dissection necessary for the surgical management of T2N0 glottic carcinoma? *Auris Nasus Larynx*, 40(1), 85-88. doi:10.1016/j.anl.2011.12.001
- Eriksen, J. G., Maare, C., Johansen, J., Primdahl, H., Evensen, J. F., et al. (2013). DAHANCA 19: First results of a randomized phase III study of the importance of the EGFR-inhibitor zalutumumab for the outcome of primary curative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Journal of Cancer*, 49, S6.
- Eriksen, J. G., Maare, C., Johansen, J., Primdahl, H., Evensen, J. F., et al. (2014). Evaluation of the EGFR-Inhibitor Zalutumumab Given With Primary Curative (Chemo)radiation Therapy to Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of the DAHANCA 19 Randomized Phase 3 Trial. *International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics*, 88(2), 465. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.021
- Farrag, T. Y., Lin, F. R., Cummings, C. W., Koch, W. M., Flint, P. W., et al. (2006). Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer. *Laryngoscope*, 116(10), 1864-1866.
- Fein, D. A., Hanlon, A. L., Lee, W. R., Ridge, J. A., & Coia, L. R. (1997). Neck failure in T2N0 squamous cell carcinoma of the true vocal cords: the Fox Chase experience and review of the literature. *Am J Clin Oncol*, 20(2), 154-157.
- Ferlito, A., Silver, C. E., & Rinaldo, A. (2008). Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*, 118(4), 676-679. doi:10.1097/MLG.0b013e31815f6f25
- Fernandes, R., Gopalan, P., Spyridakou, C., Joseph, G., & Kumar, M. (2006). Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. *J.Laryngol.Otol.*, 120(10), 857-860.
- Ferri, T., De Thomasis, G., Quaranta, N., Bacchi, G., & Bottazzi, D. (1999). The value of CT scans in improving laryngoscopy in patients with laryngeal cancer. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 256(8), 395-399.
- Fietkau, R., Lautenschlager, C., Sauer, R., Dunst, J., Becker, A., et al. (2006). 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*, 24(18), 2815-2815.
- Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., et al. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 349(22), 2091-2098. doi:10.1056/NEJMoa031317
- Forastiere, A. A., Zhang, Q., Weber, R. S., Maor, M. H., Goepfert, H., et al. (2013). 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*, 31(7), 845-852. doi:10.1200/JCO.2012.43.6097
- Fukuhara, T., Fujiwara, K., Fujii, T., Takeda, K., Matsuda, E., et al. (2015). Usefulness of chest CT scan for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*, 42(1), 49-52. doi:10.1016/j.anl.2014.08.013
- Fury, M. G., Sherman, E., Lisa, D., Agarwal, N., Algazy, K., et al. (2011). A randomized phase II study of cetuximab (C) every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients (Pts) with recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC). *J Clin Oncol*, 29(suppl; abstr 5563).
- Fury, M. G., Sherman, E., Lisa, D., Agarwal, N., Algazy, K., et al. (2012). 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*, 10(11), 1391-1398.
- Gallo, A., Manciooco, V., Simonelli, M., Pagliuca, G., D'Arcangelo, E., et al. (2005). Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 131(7), 620-625.
- Gallo, O., Deganello, A., Scala, J., & De Campora, E. (2006). Evolution of elective neck dissection in N0 laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 26(6), 335-344.
- Gao, S., Li, S., Yang, X., & Tang, Q. (2014). 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral Oncol.*, 50(3), 163-167.

- Ghadjar, P., Simcock, M., Studer, G., Allal, A. S., Ozsahin, M., et al. (2012). 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*, 82(2), 524-531. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.067
- Ghanooni, R., Delpierre, I., Magremanne, M., Vervaeke, C., Dumarey, N., et al. (2011). (1)(8)F-FDG PET/CT and MRI in the follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging*, 6(4), 260-266.
- Ghouri, A. F., Zamora, R. L., Sessions, D. G., Spitznagel, E. L., Jr., & Harvey, J. E. (1994). Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model. *Laryngoscope*, 104(10), 1280-1284.
- Giralt, J., Trigo, J., Nuyts, S., Ozsahin, M., Skladowski, K., et al. (2012). A phase II, randomized trial (CONCERT-1) of chemoradiotherapy (CRT) with or without panitumumab (pmab) in patients (pts) with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN). *J Clin Oncol*, 30(suppl; abstr 5502).
- Giralt, J., Trigo, J., Nuyts, S., Ozsahin, M., Skladowski, K., et al. (2015). Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 16(2), 221-232. doi:10.1016/S1470-2045(14)71200-8
- Glisson, B. S., Tseng, J., S., M., Shin, D. M., Murphy, B. A., et al. (2013). Randomized phase II trial of cixutumumab (CIX) alone or with cetuximab (CET) for refractory recurrent/metastatic squamous cancer of head and neck (R/M-SCCHN). *J Clin Oncol*, 31(suppl; abstr 6030).
- Gourin, C. G., Watts, T. L., Williams, H. T., Patel, V. S., Bilodeau, P. A., et al. (2008). Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck cancer. *Laryngoscope*, 118(4), 671-675. doi:10.1097/MLG.0b013e3181625737
- Gregoire, V., Hamoir, M., Chen, C., Kane, M., Kawecki, A., et al. (2011). Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Radiother Oncol*, 100(1), 62-69. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.008
- Gulliford, S. L., Miah, A. B., Brennan, S., McQuaid, D., Clark, C. H., et al. (2012). Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: an analysis from the PARSPORT Phase III trial. *Radiother Oncol*, 104(2), 205-212. doi:10.1016/j.radonc.2012.07.005
- Gupta, T., Agarwal, J., Jain, S., Phurailatpam, R., Kannan, S., et al. (2012). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol*, 104(3), 343-348. doi:10.1016/j.radonc.2012.07.001
- Haddad, R., O'Neill, A., Rabinowits, G., Tishler, R., Khuri, F., et al. (2013). Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(3), 257-264. doi:10.1016/s1470-2045(13)70011-1
- Haerle, S. K., Schmid, D. T., Ahmad, N., Hany, T. F., & Stoeckli, S. J. (2011). 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*, 47(7), 653-659.
- Haffty, B. G., Son, Y. H., Papac, R., Sasaki, C. T., Weissberg, J. B., et al. (1997). Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Yale Mitomycin Randomized Trials. *J Clin Oncol*, 15(1), 268-276.
- Haffty, B. G., Son, Y. H., Sasaki, C. T., Papac, R., Fischer, D., et al. (1993). 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*, 27(2), 241-250.
- Haffty, B. G., Wilson, L. D., Son, Y. H., Cho, E. I., Papac, R. J., et al. (2005). Concurrent chemo-radiotherapy with mitomycin C compared with porfiromycin in squamous cell cancer of the head and neck: final results of a randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(1), 119-128. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.730
- Han, M. W., Kim, S. A., Cho, K. J., Lee, J. H., Lim, H. K., et al. (2013). Diagnostic accuracy of computed tomography findings for patients undergoing salvage total laryngectomy. *Acta Otolaryngol*, 133(6), 620-625.
- Harrington, K. J., Temam, S., A., D. C., Jain, M. M., D'Onofrio, I., et al. (2014). Final analysis: A randomized, blinded, placebo (P)-controlled phase III study of adjuvant postoperative lapatinib (L) with concurrent chemotherapy and radiation therapy (CH-RT) in high-risk patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). [Abstract]. *J Clin Oncol*, 32(5s), suppl: abstr 6005.
- Hartl, D. M., de, M. E., Hans, S., Janot, F., & Brasnu, D. (2007). Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 116(11), 832-836.

- Hartl, D. M., Landry, G., Bidault, F., Hans, S., Julieron, M., et al. (2013). CT-scan prediction of thyroid cartilage invasion for early laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 270(1), 287-291.
- Hartl, D. M., Landry, G., Hans, S., Marandas, P., & Brasnu, D. F. (2010). Organ preservation surgery for laryngeal squamous cell carcinoma: low incidence of thyroid cartilage invasion. *Laryngoscope*, 120(6), 1173-1176.
- Hermann, R. M., Krech, R., Hartlapp, J., Esser, E., Christoph, B., et al. (2001). [The value of qualitative regression grading as a prognostic factor for survival after preoperative radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer]. *Strahlenther Onkol*, 177(6), 277-282.
- Hess, C. B., & Chen, A. M. (2012). Global and health-related quality of life after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 12(11), 1469-1477. doi:10.1586/era.12.126
- Hitt, R., Grau, J. J., Lopez-Pousa, A., Berrocal, A., Garcia-Giron, C., et al. (2014). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*, 25(1), 216-225. doi:10.1093/annonc/mdt461
- Hitt, R., Lopez-Pousa, A., Martinez-Trufero, J., Escrig, V., Carles, J., et al. (2005). Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 23(34), 8636-8645. doi:10.1200/jco.2004.00.1990
- Hoorweg, J. J., Kruijt, R. H., Heijboer, R. J., Eijkemans, M. J., & Kerrebijn, J. D. (2006). Reliability of interpretation of CT examination of the larynx in patients with glottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 135(1), 129-134.
- Horiuchi, C., Taguchi, T., Yoshida, T., Nishimura, G., Kawakami, M., et al. (2008). Early assessment of clinical response to concurrent chemoradiotherapy in head and neck carcinoma using fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Auris Nasus Larynx*, 35(1), 103-108.
- Hoshikawa, H., Mitani, T., Nishiyama, Y., Yamamoto, Y., Ohkawa, M., et al. (2009). Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. *Auris Nasus Larynx*, 36(2), 192-198.
- Howell-Burke, D., Peters, L. J., Goepfert, H., & Oswald, M. J. (1990). T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(7), 830-835.
- Hu, Q., Zhu, S. Y., Zhang, Z., Luo, F., Mao, Y. P., et al. (2011). Assessment of glottic squamous cell carcinoma: comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J.Ultrasound Med.*, 30(11), 1467-1474.
- Huguenin, P., Beer, K. T., Allal, A., Rufibach, K., Friedli, C., et al. (2004). Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol*, 22(23), 4665-4673. doi:10.1200/JCO.2004.12.193
- Isles, M. G., McConkey, C., & Mehanna, H. M. (2008). A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin.Otolaryngol.*, 33(3), 210-222.
- Jackel, M. C., Ambrosch, P., Martin, A., & Steiner, W. (2007). Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope*, 117(2), 350-356. doi:10.1097/01.mlg.0000251165.48830.89
- Janoray, G., Pointreau, Y., Garaud, P., Chapet, S., Alfonsi, M., et al. (2016). Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, +/- Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*, 108(4). doi:10.1093/jnci/djv368
- Karasalihoglu, A. R., Yagiz, R., Tas, A., Uzun, C., Adali, M. K., et al. (2004). Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy and cricohyoidoepiglottopexy: functional and oncological results. *J.Laryngol.Otol.*, 118(9), 671-675.
- Karatzanis, A. D., Psychogios, G., Waldfahrer, F., Kapsreiter, M., Zenk, J., et al. (2014). Management of locally advanced laryngeal cancer. *J.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 43, 4.
- Karatzanis, A. D., Waldfahrer, F., Psychogios, G., Hornung, J., Zenk, J., et al. (2010). Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottic carcinomas. *J.Surg.Oncol.*, 101(2), 131-136.
- Katsantonis, G. P., Archer, C. R., Rosenblum, B. N., Yeager, V. L., & Friedman, W. H. (1986). The degree to which accuracy of preoperative staging of laryngeal carcinoma has been enhanced by computed tomography. *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 95(1), 52-62.
- Kiefer, J., Baum, R. P., Knecht, R., Hertel, A., Niesen, A., et al. (1994). [Immunoscintigraphy of carcinomas in the area of the head-neck with technetium-99m marked monoclonal antibody 174H.64. A new diagnostic procedure]. *HNO*, 42(9), 546-552.

- Kinshuck, A. J., Goodyear, P. W., Lancaster, J., Roland, N. J., Jackson, S., et al. (2012). Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosing thyroid cartilage and thyroid gland invasion by squamous cell carcinoma in laryngectomy patients. *J.Laryngol.Otol.*, 126(3), 302-306.
- Kirita, T., Ohgi, K., Shimooka, H., Yamanaka, Y., Tatebayashi, S., et al. (1999). Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of long-term results. *Oral Oncol*, 35(6), 597-606.
- Klein, J., Livergant, J., & Ringash, J. (2014). Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: a systematic review. *Oral Oncol*, 50(4), 254-262. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.015
- Kligerman, J., Olivatto, L. O., Lima, R. A., Freitas, E. Q., Soares, J. R., et al. (1995). Elective neck dissection in the treatment of T3/T4 N0 squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg*, 170(5), 436-439.
- Klug, C., Keszthelyi, D., Ploder, O., Sulzbacher, I., Voracek, M., et al. (2004). Neoadjuvant radiochemotherapy of oral cavity and oropharyngeal cancer: evaluation of tumor response by CT differs from histopathologic response assessment in a significant fraction of patients. *Head Neck*, 26(3), 224-231. doi:10.1002/hed.10373
- Koh, Y., K.W., L., S.B., K., K.H., P., S.W., S., et al. (2013). A randomized, multicenter, open phase II study of cetuximab with docetaxel, cisplatin as induction chemotherapy in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC) [Abstract]. *J Clin Oncol*, 31(suppl; abstr 6069).
- Koss, S. L., Russell, M. D., Leem, T. H., Schiff, B. A., & Smith, R. V. (2014). Occult nodal disease in patients with failed laryngeal preservation undergoing surgical salvage. *Laryngoscope*, 124(2), 421-428.
- Kouloulis, V., Thalassinou, S., Platonis, K., Zygogianni, A., Kouvaris, J., et al. (2013). The treatment outcome and radiation-induced toxicity for patients with head and neck carcinoma in the IMRT era: a systematic review with dosimetric and clinical parameters. *Biomed Res Int*, 2013, 401261. doi:10.1155/2013/401261
- Kuhn, F. P., Hullner, M., Mader, C. E., Kastrinidis, N., Huber, G. F., et al. (2014). Contrast-enhanced PET/MR imaging versus contrast-enhanced PET/CT in head and neck cancer: how much MR information is needed? *J.Nucl.Med.*, 55(4), 551-558.
- Kutter, J., Lang, F., Monnier, P., & Pasche, P. (2007). Transoral laser surgery for pharyngeal and pharyngolaryngeal carcinomas. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 133(2), 139-144.
- Langendijk, J. A., Slotman, B. J., van, d. W. I., Doornaert, P., Berkof, J., et al. (2005). Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer*, 104(7), 1408-1417.
- Laramore, G. E., Scott, C. B., al-Sarraf, M., Haselow, R. E., Ervin, T. J., et al. (1992). Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23(4), 705-713.
- Layland, M. K., Sessions, D. G., & Lenox, J. (2005). 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*, 115(4), 629-639. doi:10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1
- Lee, H. S., Chun, B. G., Kim, S. W., Kim, S. T., Oh, J. H., et al. (2013). Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. *Laryngoscope*, 123(11), 2670-2674.
- Lefebvre, J. L., Pointreau, Y., Rolland, F., Alfonsi, M., Baudoux, A., et al. (2013). Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*, 31(7), 853-859. doi:10.1200/JCO.2012.42.3988
- Lefebvre, J. L., Rolland, F., Tesselaar, M., Bardet, E., Leemans, C. R., et al. (2009). Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 101(3), 142-152. doi:10.1093/jnci/djn460
- Li, B., Bobinski, M., Gandour-Edwards, R., Farwell, D. G., & Chen, A. M. (2011). Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *Br.J.Radiol.*, 84(997), 64-69.
- Lim, J. Y., Park, I. S., Park, S. W., Kim, J. W., & Kim, Y. M. (2011). Potential pitfalls and therapeutic implications of pretherapeutic radiologic staging in glottic cancers. *Acta Otolaryngol.*, 131(8), 869-875.
- Ljumanovic, R., Langendijk, J. A., Schenk, B., van, W. M., Knol, D. L., et al. (2004). Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups with MR imaging. *Radiology*, 232(2), 440-448.
- Ljumanovic, R., Langendijk, J. A., van, W. M., Schenk, B., Knol, D. L., et al. (2007). MR imaging predictors of local control of glottic squamous cell carcinoma treated with radiation alone. *Radiology*, 244(1), 205-212.
- Lorch, J. H., Goloubeva, O., Haddad, R. I., Cullen, K., Sarlis, N., et al. (2011). Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-

- cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 12(2), 153-159. doi:10.1016/s1470-2045(10)70279-5
- Lowe, V. J., Kim, H., Boyd, J. H., Eisenbeis, J. F., Dunphy, F. R., et al. (1999). Primary and recurrent early stage laryngeal cancer: preliminary results of 2-[fluorine 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET imaging. *Radiology*, 212(3), 799-802.
- Lucioni, M., Bertolin, A., Rizzotto, G., Accordi, D., Giacomelli, L., et al. (2012). CO(2) laser surgery in elderly patients with glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses of results. *Head Neck*, 34(12), 1804-1809.
- Lyhne, N. M., Primdahl, H., Kristensen, C. A., Andersen, E., Johansen, J., et al. (2015). The DAHANCA 6 randomized trial: Effect of 6 vs 5 weekly fractions of radiotherapy in patients with glottic squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*, 117(1), 91-98. doi:10.1016/j.radonc.2015.07.004
- Ma, J., Liu, Y., Yang, X., Zhang, C. P., Zhang, Z. Y., et al. (2013). Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 11, 67. doi:10.1186/1477-7819-11-67
- Machiels, J. H., Subramanian, S., Ruzsa, A., Repassy, G., Lifrenko, I., et al. (2010). An open-label, randomized, phase III trial of zalutumumab, a human monoclonal EGF receptor (EGFr) antibody, versus best supportive care, in patients with noncurable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based chemotherapy (ZALUTE) [Abstract]. *J Clin Oncol.*, 28(18 Suppl: LBA5506).
- Machiels, J. P., Subramanian, S., Ruzsa, A., Repassy, G., Lifrenko, I., et al. (2011). Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 12(4), 333-343. doi:10.1016/S1470-2045(11)70034-1
- Malzahn, K., Dreyer, T., Glanz, H., & Arens, C. (2002). Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope*, 112(3), 488-493.
- Mannelli, G., Meccariello, G., Deganello, A., Fiorini, F. R., Paiar, F., et al. (2014). Subtotal supracricoid laryngectomy: changing in indications, surgical techniques and use of new surgical devices. *Am.J.Otolaryngol.*, 35, 719-726.
- Marioni, G., Marchese-Ragona, R., Pastore, A., & Staffieri, A. (2006). The role of supracricoid laryngectomy for glottic carcinoma recurrence after radiotherapy failure: a critical review. *Acta Otolaryngol*, 126(12), 1245-1251. doi:10.1080/00016480600818062
- Marta, G. N., Silva, V., de Andrade Carvalho, H., de Arruda, F. F., Hanna, S. A., et al. (2014). Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, 110(1), 9-15. doi:10.1016/j.radonc.2013.11.010
- Martinez-Monge, R., Pagola, D. M., Cambeiro, M., Gaztanaga, M., Moreno, M., et al. (2011). Determinants of complications and outcome in high-risk squamous cell head-and-neck cancer treated with perioperative high-dose rate brachytherapy (PHDRB). *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 81(4), e245-e254.
- Martins, R. G., Parvathaneni, U., Bauman, J. E., Sharma, A. K., Raez, L. E., et al. (2013). Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 31(11), 1415-1421. doi:10.1200/JCO.2012.46.3299
- Martins, R. G., Parvathaneni, U., Sharma, A. K., Raez, L. E., Papagikos, M. A., et al. (2012). Randomized phase II trial of cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).[Abstract]. *J Clin Oncol*, 30(suppl: abstr 5503).
- McGuirt, W. F., Greven, K. M., Keyes, J. W., Jr., Williams, D. W., III, Watson, N. E., Jr., et al. (1995). Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.*, 104(4 Pt 1), 274-278.
- Mehanna, H., Wong, W. L., McConkey, C. C., Rahman, J. K., Robinson, M., et al. (2016). PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, 374(15), 1444-1454. doi:10.1056/NEJMoa1514493
- Mendenhall, W. M., Parsons, J. T., Brant, T. A., Stringer, S. P., Cassisi, N. J., et al. (1989). Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx? *Radiother Oncol*, 14(3), 199-202.
- Merlano, M. C., Denaro, N., Curcio, P., & Colantonio, I. (2013). OP043: The phase III study interceptor in HNC: Preliminary report on toxicity. *Oral Oncol*, 49, Supplement 1, S21-S22. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.03.051>
- Mesia, R., Rueda, A., Vera, R., Lozano, A., Medina, J. A., et al. (2013). Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol*, 24(2), 448-453. doi:10.1093/annonc/mds291

- Minovi, A., Hertel, A., Ural, A., Hofmann, E., Draf, W., et al. (2007). Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck squamous cell carcinoma? *Kulak.Burun.Bogaz.Ihtis.Derg.*, 17(6), 324-328.
- Miszczyk, L., Maciejewski, B., Tukiendorf, A., Wozniak, G., Jochymek, B., et al. (2014). Split-course accelerated hyperfractionated irradiation (CHA-CHA) as a sole treatment for advanced head and neck cancer patients-final results of a randomized clinical trial. *Br J Radiol*, 87(1041), 20140212. doi:10.1259/bjr.20140212
- Motta, G., Esposito, E., Motta, S., & Testa, D. (2001). [Microlaryngoscopy treatment of laryngeal dysplasia with CO2 laser]. *Acta Otorhinolaryngol.Ital.*, 21(1), 32-43.
- Motta, G., Villari, G., Motta, S., Ripa, G., & Cuzzocrea, R. (1991). [Use of CO2 laser in conservative surgery of glottic tumors]. *Acta Otorhinolaryngol.Ital.*, 11(1), 25-34.
- Muriel, V. P., Tejada, M. R., & de Dios Luna del, C. (2001). Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother.Oncol.*, 60(2), 137-145.
- Murthy, V., Narang, K., Ghosh-Laskar, S., Gupta, T., Budrukkar, A., et al. (2014). Hypothyroidism after 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers: prospective data from 2 randomized controlled trials. *Head Neck*, 36(11), 1573-1580. doi:10.1002/hed.23482
- Nakayama, M., & Brandenburg, J. H. (1993). Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 119(9), 950-957.
- Nguyen-Tan, P. F., Zhang, Q., Ang, K. K., Weber, R. S., Rosenthal, D. I., et al. (2014). 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*, 32(34), 3858-3866. doi:10.1200/jco.2014.55.3925
- Nutting, C. M., Morden, J. P., Harrington, K. J., Urbano, T. G., Bhide, S. A., et al. (2011). Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12(2), 127-136. doi:10.1016/s1470-2045(10)70290-4
- Nuyts, S., Lambrecht, M., Duprez, F., Daisne, J. F., Van Gestel, D., et al. (2013). Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. *Radiother Oncol*, 109(2), 323-329. doi:10.1016/j.radonc.2013.06.044
- O'Sullivan, B., Rumble, R. B., & Warde, P. (2012). Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 24(7), 474-487. doi:10.1016/j.clon.2012.05.006
- Oe, A., Kawabe, J., Torii, K., Kawamura, E., Kotani, J., et al. (2007). Detection of local residual tumor after laryngeal cancer treatment using FDG-PET. *Ann.Nucl.Med.*, 21(1), 9-13.
- Ottosson, S., Zackrisson, B., Kjellen, E., Nilsson, P., & Laurell, G. (2013). Weight loss in patients with head and neck cancer during and after conventional and accelerated radiotherapy. *Acta Oncol*, 52(4), 711-718. doi:10.3109/0284186x.2012.731524
- Overgaard, J., Mohanti, B. K., Begum, N., Ali, R., Agarwal, J. P., et al. (2010). Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 11(6), 553-560. doi:10.1016/s1470-2045(10)70072-3
- Ozer, E., Naiboglu, B., Meacham, R., Ryoo, C., Agrawal, A., et al. (2012). The value of PET/CT to assess clinically negative necks. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 269(11), 2411-2414.
- Paleri, V., Thomas, L., Basavaiah, N., Drinnan, M., Mehanna, H., et al. (2011). Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Cancer*, 117(12), 2668-2676. doi:10.1002/cncr.25831
- Paulus, P., Sambon, A., Vivegnis, D., Hustinx, R., Moreau, P., et al. (1998). 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope*, 108(10), 1578-1583.
- Peretti, G., Piazza, C., Mensi, M. C., Magnoni, L., & Bolzoni, A. (2005). Endoscopic treatment of cT2 glottic carcinoma: prognostic impact of different pT subcategories. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.*, 114(8), 579-586.
- Perl, G., Ben-Aharon, I., Popovtzer, A., Stemmer, S. M., & Vidal, L. (2013). Addition of taxane to induction therapy in head and neck malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chemotherapy*, 59(6), 435-440. doi:10.1159/000360690
- Peters, L. J., Goepfert, H., Ang, K. K., Byers, R. M., Maor, M. H., et al. (1993). Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26(1), 3-11.

- Peters, T. T., Castelijns, J. A., Ljumanovic, R., Witte, B. I., Leemans, C. R., et al. (2012). Diagnostic value of CT and MRI in the detection of paratracheal lymph node metastasis. *Oral Oncol*, 48(5), 450-455. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.12.003
- Piazza, C., Cocco, D., De, B. L., Del, B. F., Nicolai, P., et al. (2010). Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 267(3), 409-414.
- Piazza, C., Giudice, M., Berlucchi, M., Peretti, G., & Antonelli, A. R. (2003). Atypical carcinoid tumour of the larynx treated with CO2 laser excision: case report. *Acta Otorhinolaryngol.Ital.*, 23(1), 43-46.
- Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., & Bourhis, J. (2009a). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92(1), 4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014
- Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., Bourhis, J., & Group, M.-N. C. (2009b). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92(1), 4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014
- Pillsbury, H. R., & Kirchner, J. A. (1979). Clinical vs histopathologic staging in laryngeal cancer. *Arch.Otolaryngol.*, 105(3), 157-159.
- Plataniotis, G. A., Theofanopoulou, M. E., Kalogera-Fountzila, A., Haritanti, A., Ciuleanu, E., et al. (2004). Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(4), 1018-1026. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.01.021
- Pointreau, Y., Garaud, P., Chapet, S., Sire, C., Tuchais, C., et al. (2009). Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*, 101(7), 498-506. doi:10.1093/jnci/djp007
- Posner, M. R., Hershock, D. M., Blajman, C. R., Mickiewicz, E., Winquist, E., et al. (2007). Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 357(17), 1705-1715. doi:10.1056/NEJMoa070956
- Preuss, S. F., Cramer, K., Drebber, U., Klussmann, J. P., Eckel, H. E., et al. (2009). Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol.*, 129(8), 881-885.
- Qian, X., Ma, C., Hoffmann, T. K., Kaufmann, A. M., & Albers, A. E. (2015). Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy for advanced head and neck cancer: a meta-analysis of the 5-year efficacy and safety. *Springerplus*, 4, 208. doi:10.1186/s40064-015-0988-5
- Quon, H., Leong, T., Haselow, R., Leipzig, B., Cooper, J., et al. (2011). 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*, 81(3), 719-725. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.038
- Racadot, S., Mercier, M., Dussart, S., Dessard-Diana, B., Bensadoun, R. J., et al. (2008). Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol*, 87(2), 164-172. doi:10.1016/j.radonc.2007.12.021
- Ramadan, H. H., & Allen, G. C. (1993). The influence of elective neck dissection on neck relapse in N0 supraglottic carcinoma. *Am J Otolaryngol*, 14(4), 278-281.
- Ramakrishnan, Y., Drinnan, M., Kwong, F. N., Grant, D. G., Mehanna, H., et al. (2014). Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Head Neck*, 36(2), 280-285. doi:10.1002/hed.23291
- Rathod, S., Gupta, T., Ghosh-Laskar, S., Murthy, V., Budrukkar, A., et al. (2013). Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol*, 49(6), 634-642. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.02.013
- Reddy, B. K., Lokesh, V., Vidyasagar, M. S., Shenoy, K., Babu, K. G., et al. (2014). Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral Oncol*, 50(5), 498-505. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.11.008
- Remmert, S., Rottmann, M., Reichenbach, M., Sommer, K., & Friedrich, H. J. (2001). [Lymph node metastasis in head-neck tumors]. *Laryngorhinootologie*, 80(1), 27-35. doi:10.1055/s-2001-11027
- Rewari, A. N., Haffty, B. G., Wilson, L. D., Son, Y. H., Joe, J. K., et al. (2006). Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Cancer J*, 12(2), 123-129.
- Richard, C., Prevot, N., Timoshenko, A. P., Dumollard, J. M., Dubois, F., et al. (2010). 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.*, 130(12), 1421-1424.
- Riesterer, O., Bertogg, K., Shrestha, B., Weber, S., Bianchi, J., et al. (2013). Acute toxicity in head and neck cancer patients treated with chemoradiation/cetuximab + consolidation cetuximab -17th Annual SASRO Meeting [Abstract]. *Strahlenther Onkol*, 189(12), 1071.
- Roe, J. W., Carding, P. N., Dwivedi, R. C., Kazi, R. A., Rhys-Evans, P. H., et al. (2010). Swallowing outcomes following Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for head & neck cancer - a systematic review. *Oral Oncol*, 46(10), 727-733. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.07.012
- Ruo Redda, M. G., Ragona, R., Ricardi, U., Beltramo, G., Rampino, M., et al. (2010). 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*, 96(2), 246-253.
- Ryu, I. S., Lee, J. H., Roh, J. L., Choi, S. H., Nam, S. Y., et al. (2015). Clinical implication of computed tomography findings in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 272(10), 2939-2945.
- Sanabria, A., Silver, C. E., Olsen, K. D., Medina, J. E., Hamoir, M., et al. (2014). Is elective neck dissection indicated during salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(12), 3111-3119. doi:10.1007/s00405-014-2893-x
- Santoro, R., Bini, B., Mannelli, G., Meccariello, G., Paiar, F., et al. (2014). Salvage surgery after unsuccessful radiotherapy in early glottic cancer. *B-ent*, 10(2), 113-120.
- Saunders, M. I., Rojas, A. M., Parmar, M. K., & Dische, S. (2010). Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77(1), 3-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.082
- Sayles, M., & Grant, D. G. (2014). Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 124(5), 1150-1163. doi:10.1002/lary.24448
- Scholtz, E., Meyer, H. J., Guhl, L., & Arlart, I. P. (1994). [Clinical value of high-resolution magnetic resonance tomography in the staging of tumors of the oral cavity, the pharynx and the larynx]. *Rofo*, 160(2), 118-124.
- Schwartz, D. L., Ford, E., Rajendran, J., Yueh, B., Coltrera, M. D., et al. (2005). FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 61(1), 129-136.
- Seiwert, T. Y., Fayette, J., Cupissol, D., Del Campo, J. M., Clement, P. M., et al. (2014). A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*, 25(9), 1813-1820. doi:10.1093/annonc/mdu216
- Sessions, D. G., Lenox, J., & Spector, G. J. (2005). Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope*, 115(8), 1402-1410.
- Sessions, D. G., Lenox, J., Spector, G. J., Newland, D., Simpson, J., et al. (2002). Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*, 112(7 Pt 1), 1281-1288.
- Shah, J. P. (1990). Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*, 160(4), 405-409.
- Shenoy, A. M., Prashanth, V., Shivakumar, T., Chavan, P., Akshay, S., et al. (2012). The utility of second look microlaryngoscopy after trans oral laser resection of laryngeal cancer. *Indian J.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 64(2), 137-141.
- Shikama, N., Sasaki, S., Nishikawa, A., Koiwai, K., Yoshino, F., et al. (2003). Risk factors for local-regional recurrence following preoperative radiation therapy and surgery for head and neck cancer (stage II-IVB). *Radiology*, 228(3), 789-794.
- Sigston, E., de, M. E., Babin, E., Hans, S., Hartl, D. M., et al. (2006). Early-stage glottic cancer: oncological results and margins in laser cordectomy. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 132(2), 147-152.
- Singh, P., Dixit, A., Prashad, S., Saxena, T., Shahoo, D., et al. (2013). A randomized trial comparing radiotherapy alone versus radiotherapy with Gefitinib in locally advanced oral cavity cancer. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 2(1), 29-33. doi:10.4103/2278-0513.110768
- Skladowski, K., Hutnik, M., Wygoda, A., Golen, M., Pilecki, B., et al. (2013). Radiation-free weekend rescued! Continuous accelerated irradiation of 7-days per week is equal to accelerated fractionation with concomitant boost of 7 fractions in 5-days per week: report on phase 3 clinical trial in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(3), 741-746. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.06.037
- Slootweg, P. J., Hordijk, G. J., Schade, Y., van Es, R. J., & Koole, R. (2002). Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol.*, 38(5), 500-503.
- Smid, L., Budihna, M., Zakotnik, B., Soba, E., Strojjan, P., et al. (2003). Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56(4), 1055-1062.

- Spector, G. J., Sessions, D. G., Lenox, J., Newland, D., Simpson, J., et al. (2004). Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*, 114(8), 1438-1446.
- Spector, J. G., Sessions, D. G., Chao, K. S., Hanson, J. M., Simpson, J. R., et al. (1999). Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck*, 21(2), 116-123.
- Spector, J. G., Sessions, D. G., Lenox, J., & Simpson, J. (2006). Management of T3N1 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*, 116(1), 106-110.
- Stewart, J., Cohen, E., Licitra, L., Van Herpen, C., Khorprasert, C., et al. (2007). A phase III randomized parallel-group study of gefitinib (IRESSA) versus methotrexate (IMEX) in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [Abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res.*, A3522.
- Stewart, J., Cohen, E., Licitra, L., Van Herpen, C. M., Khorprasert, C., et al. (2009a). Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol*, 27(11), 1864-1871. doi:10.1200/JCO.2008.17.0530
- Stewart, J. S., Cohen, E. E., Licitra, L., Van Herpen, C. M., Khorprasert, C., et al. (2009b). Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol*, 27(11), 1864-1871. doi:10.1200/JCO.2008.17.0530
- Strojan, P., Vermorken, J. B., Beitler, J. J., Saba, N. F., Haigentz, M., Jr., et al. (2016). Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E2151-2158. doi:10.1002/hed.24026
- Succo, G., Garofalo, P., Fantini, M., Monticone, V., Abbona, G. C., et al. (2014). Direct autofluorescence during CO2 laser surgery of the larynx: can it really help the surgeon? *Acta Otorhinolaryngol.Ital.*, 34(3), 174-183.
- Sulfaro, S., Barzan, L., Querin, F., Lutman, M., Caruso, G., et al. (1989). T staging of the laryngopharyngeal carcinoma. A 7-year multidisciplinary experience. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 115(5), 613-620.
- Sun, D. I., Cho, K. J., Cho, J. H., Joo, Y. H., Jung, C. K., et al. (2009). Pathological validation of supracricoid partial laryngectomy in laryngeal cancer. *Clin.Otolaryngol.*, 34(2), 132-139.
- Taha, M. S., Hassan, O., Amir, M., Taha, T., & Riad, M. A. (2014). Diffusion-weighted MRI in diagnosing thyroid cartilage invasion in laryngeal carcinoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 271(9), 2511-2516.
- Takacsi-Nagy, Z., Hitre, E., Remenar, E., Oberna, F., Polgar, C., et al. (2015). Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III-IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. *Strahlenther Onkol*, 191(8), 635-641. doi:10.1007/s00066-015-0829-z
- Terhaard, C. H., Bongers, V., van Rijk, P. P., & Hordijk, G. J. (2001). F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck*, 23(11), 933-941.
- Terhaard, C. H., Hordijk, G. J., van den Broek, P., de Jong, P. C., Snow, G. B., et al. (1992). T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 17(5), 393-402.
- Terrell, J. E., Fisher, S. G., & Wolf, G. T. (1998). Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 124(9), 964-971.
- Thabet, H. M., Sessions, D. G., Gado, M. H., Gnepp, D. A., Harvey, J. E., et al. (1996). Comparison of clinical evaluation and computed tomographic diagnostic accuracy for tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*, 106(5 Pt 1), 589-594.
- Thariat, J., Bensadoun, R., Etienne-Grimaldi, M., Grall, D., Penault-Llorca, F., et al. (2012a). Predicting the Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Gefitinib in Head-and-Neck Cancer -- The Carissa GORTEC 2004-02 Study. *International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics*, 84(3), S21. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.059
- Thariat, J., Bensadoun, R. J., Etienne-Grimaldi, M. C., Grall, D., Penault-Llorca, F., et al. (2012b). Contrasted outcomes to gefitinib on tumoral IGF1R expression in head and neck cancer patients receiving postoperative chemoradiation (GORTEC trial 2004-02). *Clin Cancer Res*, 18(18), 5123-5133. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1518
- The Head and Neck Cancer Disease Site Group. (2015 March 17 [Endorsed 2015 Mar. 17]). Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapy in stage III and IV head and neck cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 5-12 Version 3.
- Tobias, J. S., Monson, K., Gupta, N., Macdougall, H., Glaholm, J., et al. (2010). Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol*, 11(1), 66-74. doi:10.1016/s1470-2045(09)70306-7

- Tomifuji, M., Araki, K., Yamashita, T., & Shiotani, A. (2014). Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 271(3), 589-597.
- Tribius, S., & Bergelt, C. (2011). Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev*, 37(7), 511-519. doi:10.1016/j.ctrv.2011.01.004
- Trotti, A., Klotch, D., Endicott, J., Ridley, M., & Cantor, A. (1998). Postoperative accelerated radiotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a prospective trial. *Head Neck*, 20(2), 119-123.
- Trotti, A., Zhang, Q., Bentzen, S. M., Emami, B., Hammond, M. E., et al. (2014). Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 89(5), 958-963. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.041
- Tuna, B., Katilimis, H., Ozturkcan, S., Ilknur, A. E., Dundar, R., et al. (2009). Outcome of conservation surgery for laryngeal carcinoma: an 8-year trial. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 266(11), 1681-1686.
- Uzel, E. K., Ekmekcioglu, O., Elicin, O., Halac, M., & Uzel, O. E. (2013). Is FDG -PET-CT a valuable tool in prediction of persistent disease in head and neck cancer. *Asian Pac.J.Cancer Prev.*, 14(8), 4847-4851.
- Vacha, P., Fehlaue, F., Mahlmann, B., Marx, M., Hinke, A., et al. (2003). Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer. Is there evidence for radioprotection? *Strahlenther Onkol*, 179(6), 385-389. doi:10.1007/s00066-003-1016-1
- VALCSG (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group), Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., et al. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 324(24), 1685-1690. doi:10.1056/nejm199106133242402
- van der Putten, L., de Bree, R., Kuik, D. J., Rietveld, D. H., Buter, J., et al. (2011a). Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. *Oral Oncol*, 47(4), 296-301. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.02.002
- van der Putten, L., de Bree, R., Kuik, D. J., Rietveld, D. H., Buter, J., et al. (2011b). Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. *Oral Oncol.*, 47(4), 296-301.
- van Herpen, C. M., Mauer, M. E., Mesia, R., Degardin, M., Jelic, S., et al. (2010). Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer*, 103(8), 1173-1181. doi:10.1038/sj.bjc.6605860
- Vergeer, M. R., Doornaert, P. A., Rietveld, D. H., Leemans, C. R., Slotman, B. J., et al. (2009). 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*, 74(1), 1-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.059
- Vermorke, J. B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kaweck, A., et al. (2008). Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 359(11), 1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa0802656
- Vermorke, J. B., Mesia, R., Vega-Villegas, M., Remenar, E., Hitt, R., et al. (2007). Cetuximab extends survival of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck when added to first line platinum based therapy. Results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 25(Suppl18): 6091.
- Vermorke, J. B., Mesia, R., Vega-Villegas, M. E., Remenar, E., Hitt, R., et al. (2007). Cetuximab extends survival of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck when added to first line platinum based therapy. Results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 25(Suppl18): 6091.
- Vermorke, J. B., Remenar, E., Van Herpen, C., Degardin, M., Stewart, J. S., et al. (2011). Long-term results from EORTC24971/TAX323: Comparing TPF to PF in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 5530-5530.
- Vermorke, J. B., Stohlmacher-Williams, J., Davidenko, I., Licitra, L., Winkvist, E., et al. (2013). Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 14(8), 697-710. doi:10.1016/S1470-2045(13)70181-5
- Vermorke, J. B., Stohlmacher, J., I., D., L., L., E., W., et al. (2010). Primary efficacy and safety results of SPECTRUM, a phase 3 trial in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without panitumumab. *Ann Oncol*, 21(8), LBA26.
- Vermund, H., Krajci, P., Eide, T. J., & Winther, F. (2004). Laryngectomy whole organ serial sections--histological parameters correlated with recurrence rate. *Acta Oncol.*, 43(1), 98-107.

- Weber, R. S., Berkey, B. A., Forastiere, A., Cooper, J., Maor, M., et al. (2003). Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129(1), 44-49.
- Wenig, B. L., Ziffra, K. L., Mafee, M. F., & Schild, J. A. (1995). MR imaging of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngol.Clin.North Am.*, 28(3), 609-619.
- Winquist, E., Cripps, C., Agbassi, C., Messersmith, H., & Head and Neck Cancer Disease Site Group. (2011). Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapy in stage III and IV head and neck cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 5-12 Version 2.
- Winquist, E., Oliver, T., & Gilbert, R. (2007). Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. *Head Neck*, 29(1), 38-46. doi:10.1002/hed.20465
- Xia, C. X., Zhu, Q., Zhao, H. X., Yan, F., Li, S. L., et al. (2013). Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma. *Br.J.Radiol.*, 86(1030), 20130343.
- Yang, C. Y., Andersen, P. E., Everts, E. C., & Cohen, J. I. (1998). Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope*, 108(7), 1006-1008.
- Yilmaz, T., Gedikoglu, G., & Gursel, B. (2003). The relationship between tumor thickness and clinical and histopathologic parameters in cancer of the larynx. *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 129(3), 192-198.
- Yoo, J., Henderson, S., & Walker-Dilks, C. (2013). Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)*, 25(4), e33-e66.
- Zackrisson, B., Kjellen, E., Soderstrom, K., Brun, E., Nyman, J., et al. (2015). Mature results from a Swedish comparison study of conventional versus accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma - The ARTSCAN trial. *Radiother Oncol*, 117(1), 99-105. doi:10.1016/j.radonc.2015.09.024
- Zakotnik, B., Budihna, M., Smid, L., Soba, E., Strojjan, P., et al. (2007). Patterns of failure in patients with locally advanced head and neck cancer treated postoperatively with irradiation or concomitant irradiation with Mitomycin C and Bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(3), 685-690. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.018
- Zbaren, P., Becker, M., & Lang, H. (1997). Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.*, 254 Suppl 1, S117-S122.
- Zbaren, P., Christe, A., Caversaccio, M. D., Stauffer, E., & Thoeny, H. C. (2007). Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: clinical findings and imaging studies compared with histopathology. *Otolaryngol.Head Neck Surg.*, 137(3), 487-491.
- Zhang, S. Y., Lu, Z. M., Luo, X. N., Chen, L. S., Ge, P. J., et al. (2013). Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment. *PLoS.One.*, 8(4), e60157.

Erstveröffentlichung:

01/2019

Nächste Überprüfung geplant:

01/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online