



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-072 Pembrolizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pembrolizumab

[lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie
- Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nicht vorhanden.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation in Kombination mit Radiochemotherapie oder Bestrahlung zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin onkovis Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: – Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches – [...]
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: — fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich — [...] Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Cetuximab L01XC06 Erbix	Erbix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich • in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, • [...]
Bleomycin L01DC01 generisch	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: • Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, äußeren Genitalien und Zervix • [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-072 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	93
Referenzen	96

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRT	Chemoradiotherapie
DFS	Disease Free Survival
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
ICT	induction chemotherapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRT	Locoregional treatment
MM	mucosal melanoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPC	nasopharyngeal carcinoma
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression free survival
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SAE	severe adverse event
SCCUP	squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Neoadjuvante sowie adjuvante Behandlung des lokal-fortgeschrittenen, resezierbaren Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen, sowie operative/chirurgische Maßnahmen, sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.01.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1075 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die neue S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie sowie die aktualisierte Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 12 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Parmar A et al., 2021 [11].

Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy.

Fragestellung

To determine whether chemotherapy, in addition to radiotherapy and/or surgery for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma results in improved overall survival, improved disease-free survival and/or improved locoregional control, when incorporated as either induction therapy given prior to locoregional treatment (i.e. radiotherapy or surgery), concurrent with radiotherapy or in the adjuvant (i.e. after locoregional treatment with radiotherapy or surgery) setting.

Methodik

Population:

- participants with oral cancer
 - (...) we therefore decided to include trials that involved patients with head and neck cancer, including cases of oral cavity and oropharyngeal cancer, provided data were available separately for those who had cancer of the oral cavity or oropharynx, or where those with oral cavity/oropharyngeal cancers made up more than 50% of trial participants (...)

Intervention/Komparator:

- Chemotherapy treatment, with locoregional treatment (radiotherapy or surgery) +/- concurrent chemotherapy, or an alternative chemotherapy regimen, or chemotherapy given at different times relative to locoregional treatment (either induction, concurrent or adjuvant chemotherapy), with a minimum follow-up of six months.

Endpunkte:

- Overall survival, DFS, Locoregional control

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 15 September 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 18,813 participants (2046 additional from the update) were randomly allocated to treatments and individual trials varied in size between 23 and 966 participants. Participants were recruited over periods ranging between one and 10 years.

Charakteristika der Population/Studien:

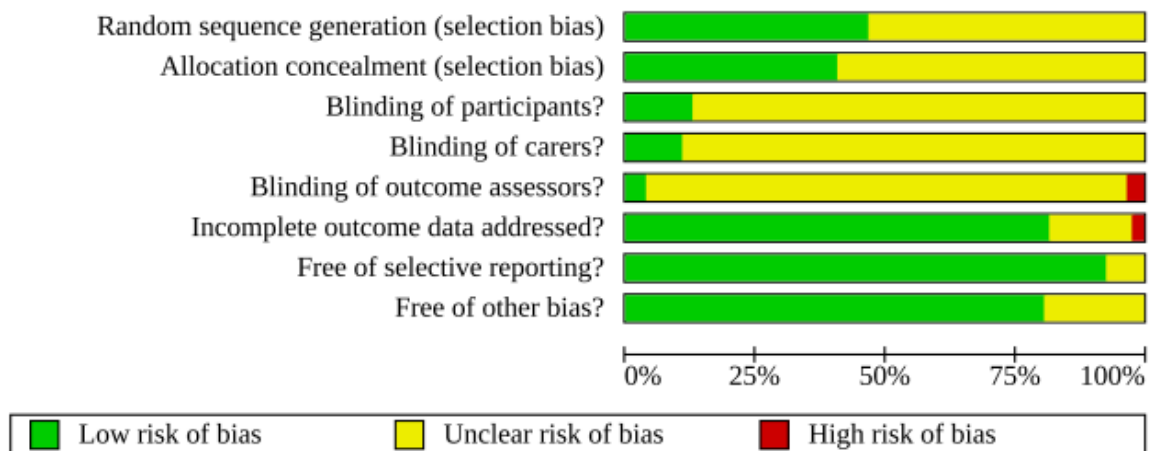
- Only 23 of the included trials restricted inclusion to patients with oral cavity and oropharyngeal cancer. In the remainder, at least 50% of included participants had either oral cavity or oropharyngeal cancer.

- Comparison 1: induction chemotherapy plus locoregional treatment (LRT) versus LRT alone;
- Comparison 2: surgery plus adjuvant treatment A versus surgery +/-adjuvant treatment B;
- Comparison 3: concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone;
- Comparison 4: chemotherapy A (+ LRT) versus chemotherapy B (+ LRT).

Qualität der Studien:

- None of the included trials were at low risk of bias

Figure 3.



Studienergebnisse:

- For induction chemotherapy, we reported the results for contemporary regimens that will be of interest to clinicians and people being treated for oral cavity and oropharyngeal cancers.

Overall, there is insufficient evidence to clearly demonstrate a survival benefit from induction chemotherapy with platinum plus 5-fluorouracil prior to radiotherapy (hazard ratio (HR) for death 0.85, 95% confidence interval (CI) 0.70 to 1.04, $P = 0.11$; 7427 participants, 5 studies; moderate-certainty evidence), prior to surgery (HR for death 1.06, 95% CI 0.71 to 1.60, $P = 0.77$; 198 participants, 1 study; low-certainty evidence) or prior to concurrent chemoradiation (CRT) with cisplatin (HR for death 0.71, 95% CI 0.37 to 1.35, $P = 0.30$; 389 participants, 2 studies; low-certainty evidence).

There is insufficient evidence to support the use of an induction chemotherapy regimen with cisplatin plus 5-fluorouracil plus docetaxel prior to CRT with cisplatin (HR for death 1.08, 95% CI 0.80 to 1.44, $P = 0.63$; 760 participants, 3 studies; low-certainty evidence).

- There is insufficient evidence to support the use of adjuvant chemotherapy over observation only following surgery (HR for death 0.95, 95% CI 0.73 to 1.22, $P = 0.67$; 353 participants, 5 studies; moderate-certainty evidence).

Among studies that compared post-surgical adjuvant CRT, as compared to post-surgical RT, adjuvant CRT showed a survival benefit (HR 0.84, 95% CI 0.72 to 0.98, $P = 0.03$; 1097 participants, 4 studies; moderate-certainty evidence).

- Primary treatment with CRT, as compared to radiotherapy alone, was associated with a reduction in the risk of death (HR for death 0.74, 95% CI 0.67 to 0.83, $P < 0.00001$; 2852 participants, 24 studies; moderate-certainty evidence).

Fazit der Autoren

This updated review of the literature indicated that induction chemotherapy with platinum plus 5-fluorouracil prior to locoregional treatment with either radiotherapy, surgery or CRT is not associated with a survival benefit. Following surgery, adjuvant concurrent chemoradiation may be associated with a significant improvement in survival, as compared to adjuvant radiation alone. However, adjuvant chemotherapy alone, as compared to observation, is unlikely to offer clinical benefit. In patients with unresectable tumours, primary definitive therapy with concurrent chemoradiation is very likely to be associated with an improvement in survival, particularly with the use of concurrent platinum-based chemotherapy regimens. However, the choice for the optimal schedule for cisplatin monotherapy remains unclear with no clearly superior choice among daily cisplatin, weekly cisplatin and threeweekly cisplatin administration schedules.

3.2 Systematische Reviews

Li Y et al., 2023 [6].

Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to reevaluate the efficacy and safety of cetuximab vs. cisplatin combined with radiotherapy in patients of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Methodik

Population:

- patients diagnosed with HNSCC

Intervention:

- cetuximab-based CBRT with or without induction chemotherapy (ICT)

Komparator:

- patients in the control group treated by cisplatin-based CCRT with or without ICT

Endpunkte:

- OS, LRC, progression-free survival (PFS), and severe adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- looked in the systematic review and meta-analysis [25]. PUBMED, Embase, and Cochrane clinical trials were systematically searched as of April 15, 2020 and updated on November 30, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- even eligible studies comprised of 2444 subjects were enrolled

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the included studies

Author, year	Study design	Patients' number (Cet/Cis)	Stage	HPV status	Interventions in the cetuximab group	Interventions in the cisplatin group	Follow-up
Lefebvre, 2013*	Phase II RCT	60/56	II: 11% III: 56% Iva: 33%	NR	Three cycles DCF followed by Cetuximab concurrent with radiotherapy	Three cycles DCF followed by Cisplatin concurrent with radiotherapy	36 months
Magrini, 2016**	Phase II RCT	35/35	III: 20% IVA: 66% IVB: 14%	HPV+: 26% HPV-: 17%	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	Cet: 19.3 months Cis: 20.6 months
Hitt, 2016	Phase III RCT	202/205	T3/T4: 81%, N2/N3: 76%	NR	Two cycles of DCF followed by Cetuximab concurrent with radiotherapy	Two cycles of DCF followed by Cisplatin concurrent with radiotherapy	36 months
Ghi, 2017	Phase II-III RCT	160/261	III: 31% IV: 67% Unknown: 1%	NR	Three cycles of DCF followed by Cetuximab concurrent with radiotherapy	Three cycles of DCF followed by Cisplatin concurrent with radiotherapy	44.8 months
Gillison, 2019	Phase III RCT	399/406	III: 7.5% IV: 92.5%	HPV positive	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	4.5 years
Mehanna, 2019	Phase III RCT	168/166	T1-2: 65% N2-N3: 76%	HPV positive	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	25.9 months
Gebre-Medhin, 2020	Phase III RCT	146/145	III: 10% IV: 90%	HPV+: 76% HPV-: 9% Missing: 1%	Cetuximab concurrent with radiotherapy	Cisplatin concurrent with radiotherapy	Cet: 39 months Cis: 38 months

RCT randomized controlled trial, Cet cetuximab, Cis cisplatin, NR not reported, HPV human papillomavirus, DCF docetaxel, cisplatin, and fluorouracil, RT radiotherapy, NOS not otherwise specified

*The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis

**The long-term results of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

Qualität der Studien:

- A total of seven eligible studies were included, which were RCTs with high quality. In all the studies, randomization and the concealment of allocation were reported. All of the studies were open-label and non-blinded trials.

Studienergebnisse:

- The patients treated by cetuximab plus radiotherapy showed an inferior overall survival (OS) and locoregional control (LRC) compared to cisplatin plus radiotherapy.

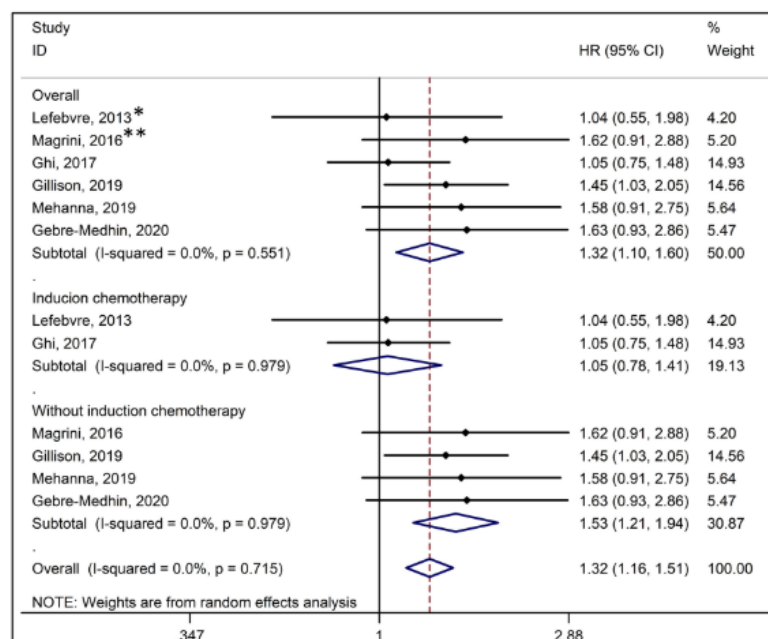


Fig. 2 Meta-analysis results of OS. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

- The tendency of progression-free survival (PFS) was in agreement with OS and LRC.
- Subgroup analysis showed that cetuximab had poorer OS relative to cisplatin in the absence of induction chemotherapy.

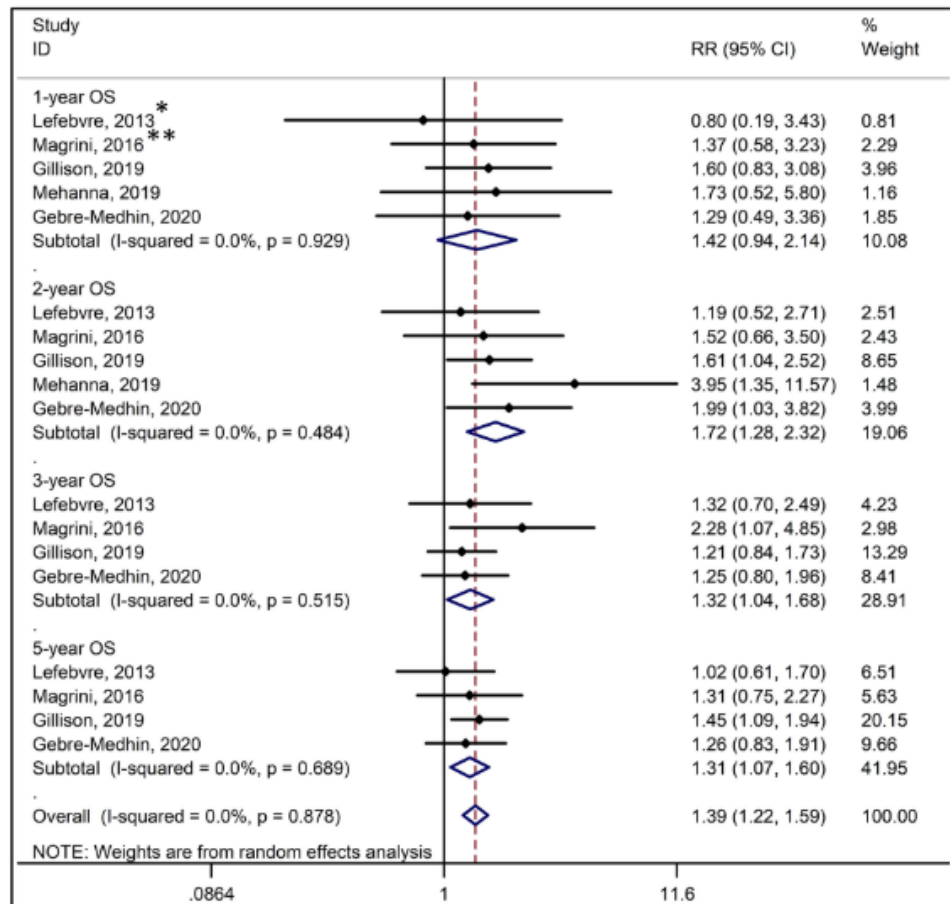


Fig. 3 Subgroup analysis of OS. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

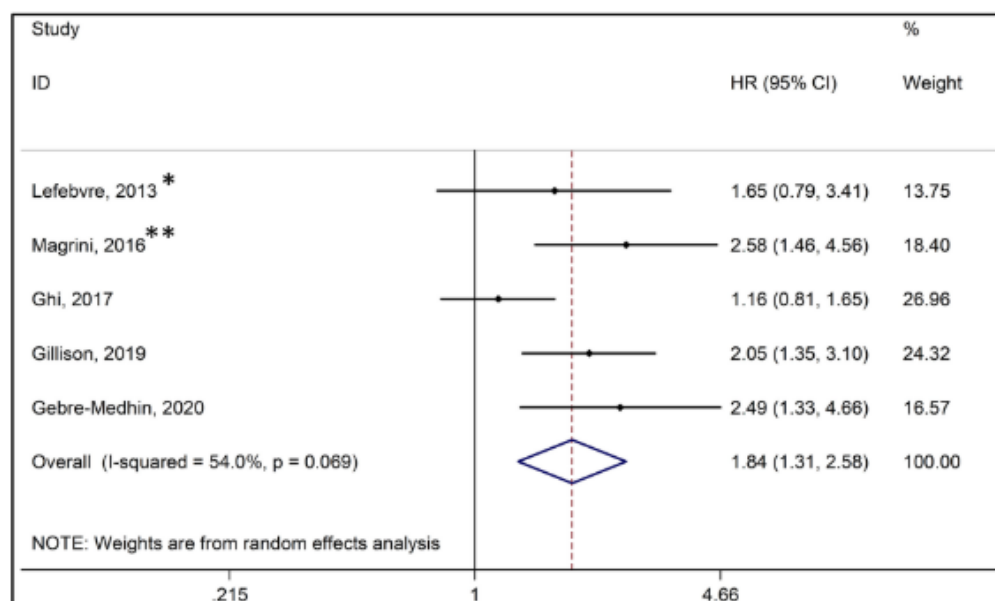


Fig. 4 Meta-analysis results of LRC. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

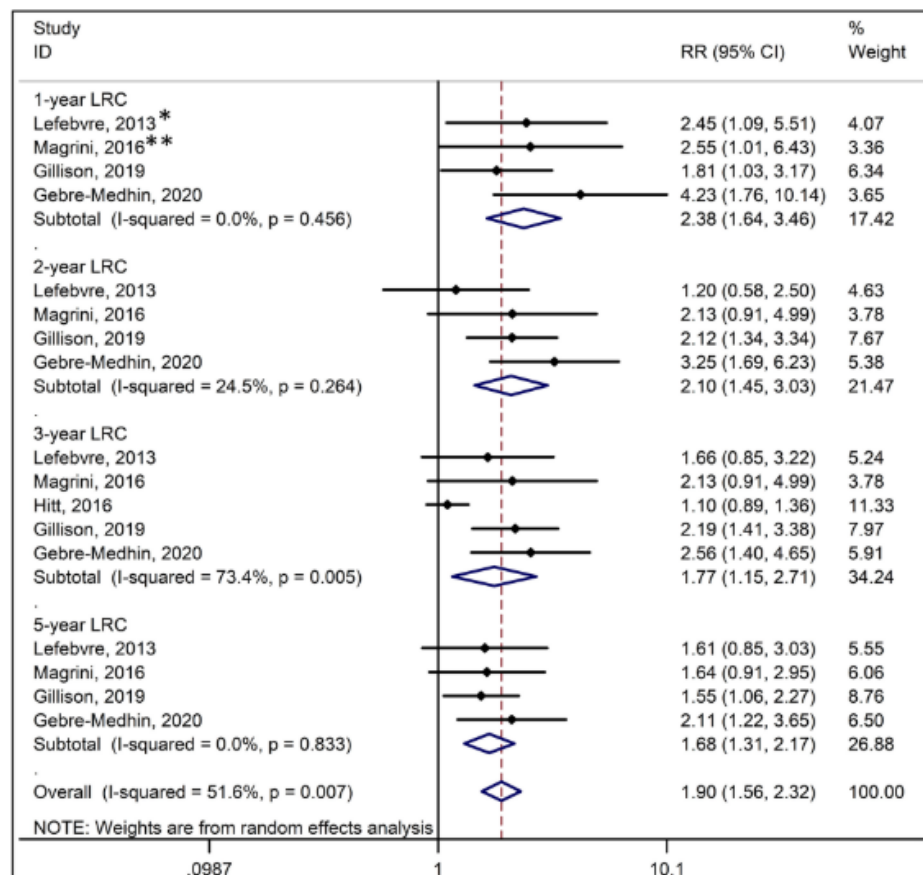


Fig. 5 Subgroup analysis of LRC. *The long-term results of Lefebvre's study reported by Janoray et al. in 2020 were also included in the final analysis. **The long-term outcomes of Magrini's study reported by Maddalo et al. in 2020 were also included in the final analysis

- The profile of severe adverse events (SAEs) varied between the two groups, no significant difference in total SAEs was shown for the two arms

Table 2 Cetuximab and cisplatin-associated SAEs

Adverse effects	Number of studies	RR (95% CI)	<i>p</i> value	Heterogeneity	
				<i>I</i> ² (%)	<i>p</i> value
Acute SAEs					
Total acute SAEs	3	0.97 (0.92, 1.02)	0.218	0.0	0.390
Mucositis	5	1.13 (1.01, 1.25)	0.027	0.0	0.606
Skin disorders	5	3.85 (2.03, 7.31)	0.000	75.6	0.003
Rash acneiform	3	24.32 (4.69, 126.01)	0.000	19.6	0.288
Infusion related reaction	2	16.36 (2.18, 122.69)	0.007	0.0	0.725
Hematologic toxicity	2	0.22 (0.03, 1.53)	0.127	37.6	0.206
Total WBC decrease	2	0.08 (0.00, 11.75)	0.323	89.5	0.002
Platelet decrease	4	0.26 (0.06, 1.09)	0.065	0.0	0.885
Hemoglobin decrease	4	0.06 (0.04, 1.59)	0.145	30.2	0.231
Gastrointestinal disorders	3	0.96 (0.89, 1.04)	0.305	0.0	0.551
Nausea	3	0.40 (0.30, 0.52)	0.000	0.0	0.804
Vomiting	3	0.39 (0.26, 0.56)	0.000	9.4	0.332
Anorexia	2	0.71 (0.54, 0.93)	0.012	0	0.741
Weight loss	3	0.82 (0.53, 1.26)	0.363	0.0	0.602
Kidney injury	4	0.07 (0.02, 0.23)	0.000	0.0	0.677
Ear and labyrinth disorders	3	0.24 (0.04, 1.51)	0.128	73.9	0.022
Late SAEs					
Total late SAEs	2	0.79 (0.62, 1.00)	0.050	0.0	0.781
Mucositis	3	0.49 (0.11, 2.17)	0.347	0.0	0.968
Dry mouth	3	0.94 (0.64, 1.40)	0.772	0.0	0.831
Skin disorders	4	0.94 (0.27, 3.31)	0.923	0.0	0.589
Ear and labyrinth disorders	3	0.33 (0.20, 0.56)	0.000	0.0	0.791

Fazit der Autoren

Cetuximab combined with radiotherapy shows significantly reduced therapeutic efficacy compared to cisplatin plus radiotherapy in HNSCC patients.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Tang, W. H. et al., 2020 [12]
- Mei, M. et al., 2020 [8]

Panda S et al., 2022 [10].

Treatment options for resectable hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

This current meta-analysis is as per the guidelines for a Cochrane review and restricts itself to the available prospective randomized controlled trials comparing the efficacy of organ preservation techniques (IC, CRT and RT) and nonorgan preservation techniques (surgery) for management of resectable hypopharyngeal cancer

Methodik

Population:

- patients with resectable hypopharyngeal cancers

Intervention/Komparator:

- Comparisons involving total laryngopharyngectomy followed by adjuvant radiotherapy and/ or organ-preservation modalities like radiotherapy and chemoradiotherapy (concurrent and sequential)

Endpunkte:

- overall survival, disease-free survival, any recurrence, local recurrence, loco-regional recurrence, distal recurrence and laryngectomy-free survival, response rates following induction chemotherapy and comparison of treatment-related toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- on 21 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's tool for assessing risk of bias / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 2. Summary of treatment-related toxicity.

Study	Intervention I	Intervention II	Toxicity: Intervention I*	Toxicity: Intervention II*	Reason why quantitative analysis was not performed
Non-organ preservation versus organ preservation					
Beauvillain 1997 [20]	2-drug induction chemotherapy followed by surgery	2-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy	24/46	23/44	Inadequately reported: only toxicities related to chemotherapy were reported
Lefebvre 2012 [21]	Immediate surgery followed by radiotherapy	2-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy in responders and surgery in non-responders	2/94	15/100	Inadequately reported: only toxicities requiring cessation of treatment were reported
Concurrent chemoradiotherapy versus sequential chemotherapy followed by radiotherapy					
Prades 2010 [22]	Pre-treatment neck dissection followed by concurrent chemoradiotherapy	Pre-treatment neck dissection followed by 2-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy in responders and surgery in non-responders	50/37	49/34	Inadequately reported: surgical complications were not mentioned suggesting that bias
Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy					
Vandenbrouck 1977 [23]	Preoperative radiotherapy followed by surgery	Surgery followed by post-operative radiotherapy	25/24	14/23	Rate ratio calculated and reported
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (IC-CRT) versus induction chemotherapy followed by radiotherapy (IC-RT)					
Yi 2020 [24]	3-drug induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (surgery for primary not reaching large partial response)	3-drug induction chemotherapy followed by radiotherapy (surgery for primary not reaching large partial response)	40.78%**	5.08%**	Inadequately reported: The denominator was not reported clearly—so number of events could not be calculated

* - Number of Events/number of participants

** - $p < 0.001$

Non-organ preservation versus organ preservation				
Beauvillain 1997 [20]	Oropharyngeal fiberoptic evaluation under general anesthesia between day 35 and 45 of induction chemotherapy	Not reported	Intervention I: Complete response: 3 (tumor), 7 (node); partial response: - 28 (tumor), 11 (node); stabilisation: 15 (tumor), 15 (node), progression: 0 Intervention II: Complete response: 10 (tumor), 6 (node); partial response: 25 (tumor), 16 (node); stable: 8 (tumor), 7 (node); progression: 1 (tumor), 1 (node)	Not reported
Lefebvre 2012 [21]	Endoscopy before every cycle of induction chemotherapy and 2 weeks after the previous cycle. CT scan was recommended but not mandatory.	Complete response: complete resolution of the primary tumor with return of laryngeal mobility Partial response: decrease in primary tumor area greater than or equal to 50% Progression: increase greater than 25%	Reported only for 97 participants in the organ preservation group Complete response: 52; partial response: 31; stable: 13; progression: 1	Organ preservation group: 28% at 3 years, 15% at 5 years, and 8.7% at 10 years Non-organ preservation group: not applicable
Concurrent chemoradiotherapy versus sequential chemotherapy followed by radiotherapy				
Prades 2010 [22]	Endoscopic evaluation and CT imaging at 3 weeks after completion of induction chemotherapy	Not reported	Concurrent chemoradiotherapy- 92%, Sequential chemotherapy followed by radiotherapy-67.65% at 2 years	
Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy				
Vandenbrouck 1977 [23]	Not reported	Not reported		
Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (IC-CRT) versus induction chemotherapy followed by radiotherapy (IC-RT)				
Yi 2020 [24]	Not reported	Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy:86.3% Induction chemotherapy followed by radiotherapy:85.4% at 3 years		

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Beauvillain 1997	?	?	+	+	+	+	?
Lefebvre 2012	+	+	+	+	+	+	+
Prades 2010	?	?	+	+	+	+	?
Vandenbrouck 1977	?	?	+	+	+	+	?
Yi 2020	?	?	+	+	+	+	+

Fig 2. Figure demonstrating risk of bias (ROB).

Studienergebnisse:

- Concurrent chemoradiotherapy versus sequential chemotherapy followed by radiotherapy
 - Only one trial was identified comparing these two interventions (71 patients; Concurrent chemoradiotherapy versus Sequential chemoradiotherapy. The primary outcomes available were overall survival, disease-free survival, loco-regional recurrence, and laryngectomy-free survival. No statistically significant difference was noted between the two treatment groups for the HR for overall mortality at maximum follow-up (HR 1.12, 95% CI 0.80, 1.56), disease-free survival (HR 0.97, 95% CI 0.74, 1.28), and loco-regional recurrence (HR 0.26, 95% CI 0.06, 1.18). Losing laryngeal functions was lower in concurrent chemoradiotherapy compared to sequential chemoradiotherapy (HR 0.28, 95% CI 0.13, 0.57).
- Preoperative radiotherapy versus postoperative radiotherapy
 - The RCT by Vanderbrouck et al. was the only trial comparing these two interventions. This study involved 47 patients (preoperative radiotherapy: 24, postoperative radiotherapy: 23) with a mean follow-up of 5 years. The overall mortality was higher in patients receiving pre-operative radiotherapy compared to post-operative radiotherapy (HR 2.44, 95% CI 1.18, 5.03). There was no evidence of differences in treatment-related toxicity between the preoperative radiotherapy versus

postoperative radiotherapy (HR 1.72, 95% CI 0.97, 3.03). The pattern of recurrence could not be assessed as this data was not available.

- Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (IC-CRT) versus induction chemotherapy followed by radiotherapy (IC-RT)
 - We identified one trial by Yi et al. comparing these two interventions involving 113 patients (IC-CRT: 53, IC-RT: 60) with a mean follow-up of 3.4 years. The primary outcomes available from this trial were overall survival, disease-free survival, and laryngectomy-free survival (LFS). There was no statistically significant differences in overall survival, laryngectomy-free survival and disease-free survival between the two treatment arms (overall survival: HR 0.98, 95% CI 0.72, 1.34; disease-free survival: HR 1.25, 95% CI 0.95, 1.64; LFS: HR 0.93, 95% CI 0.48, 1.82).
- Response-rates following neoadjuvant treatment
 - Descriptive analysis was performed for this outcome as none of the studies provided outcomes in the format that allowed quantitative analysis. (...) Following 2-drug (cisplatin and 5-fluorouracil) neoadjuvant chemotherapy, Lefebvre et al. demonstrated 53.6% complete response rate. However, Beauvillain et al. revealed a 14.4% complete response rate following induction chemotherapy.

Fazit der Autoren

Of the various treatment combinations for resectable hypopharyngeal cancer compared, this study demonstrated a difference in survival only for the comparison between preoperative radiotherapy and postoperative radiotherapy (postoperative radiotherapy results in better outcome). Concurrent chemoradiotherapy was found to provide a better chance of preservation of the larynx compared to sequential chemoradiotherapy. The result of this meta-analysis indicates a lacuna in the currently available literature in terms of the best treatment modality for hypopharyngeal cancers. There is an imminent need to embark on an adequately powered trial with surgical and non-surgical arms.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [4,5].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via OVID), Cochrane (CDSR), Epistemonikos, Web of Science (Core Collection). Die Suchen wurden im Januar 2022 für PICO 1, im Februar 2022 für PICO 2, im April 2022 für PICO 3 & 4 und im Mai 2022 für PICO 5 ausgeführt.

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung

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

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 6: Konsensstärke

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

Empfehlungen

8.2 Oropharynx-Karzinome in den UICC Stadien III p16positiv:T1N3 - T4; Stadium III und IV-A, -B p16-neg.: T3-TxN3, M0)

8.29	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	Es gibt Hinweise, dass Patienten mit HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen im Stadium III (UICC 8. Ausgabe) nach einer primär chirurgischen Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie, im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie ein besseres Gesamtüberleben und rückfallfreies Überleben aufweisen.	
	[235], [364]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit HPV/p16-positiven im Stadium III oder -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sollten mit einer primär chirurgischen Therapie gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie therapiert werden, sofern ein gutes funktionelles Ergebnis und eine R0 Resektion wahrscheinlich erreichbar sind. Ansonsten sollen diese Patienten eine primäre Radiochemotherapie erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[245], [365]	
	Starker Konsens	

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen, die nicht mit einer Operation behandelt werden, soll, besonders in der Altersgruppe bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence 1a	[2], [366], [367] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.13)	
	Starker Konsens	

8.2.1 Operative Therapie

Die operative Therapie wurde ausführlicher in Kapitel 8.1.1 dargestellt. Mit besonderem Fokus auf die fortgeschrittenen Oropharynxkarzinome (p16- pos. Stadium III, p16-neg. Stadium III und IVa) fehlen gänzlich randomisierte Studien, die eine primär operative Therapie mit einer Radiochemotherapie direkt vergleichen. Insofern helfen für die Einordnung Registerstudien, wenngleich von einem geringeren Evidenzgrad ausgegangen werden muss. Cheraghlou et al. ([235]; Evidenztabelle PICO 2, registerbasierte Studien) führten eine Registerstudie mit 4443 Patienten mit HPVpositivem Oropharynxkarzinom aller Tumorstadien auf Basis der National Cancer Data Base (NCDB, Daten aus 2009-2013), klassifiziert nach der aktuellen 8th TNM-Edition, durch. Einschränkend muss angemerkt werde, dass in dieser Studie keine Daten zum Raucherstatus und zur Anwendung gekommene jeweiligen chirurgischen Verfahren berücksichtigt wurden, aber der stadienabhängige Modalitätsvergleich mit am besten herausgearbeitet wurde. Bei Patienten im Stadium III (n=450) der Erkrankung war die "Triple-Modality"-Therapie Behandlung mit alleiniger definitiver Radiochemotherapie mit einem signifikant verbesserten Überleben (HR 0,52; P = 0,024) verbunden. Das 3-JahresGesamtüberleben der Stadium III-Patienten nach Radiochemotherapie betrug 71,9% und nach Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie 84,9%. Ähnliche Ergebnisse zugunsten des trimodalen Vorgehens wurden auch für das fortgeschrittene p16negative Oropharynxkarzinom beobachtet (retrospektive Kohorte mit 131 Patienten; [246]).

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

Zusammengefasst sprechen sich die Mehrzahl der Autoren auf Basis der Registerstudien bei Stadium III und IVa, p16neg. Oropharynxkarzinomen für die primäre Chirurgie, gefolgt von adjuvanter Radio-, bzw. Radiochemotherapie als Therapie der ersten Wahl aus. Für die p16pos. Patienten ergeben die Registerstudien kein einheitliches Bild, obgleich die größte Registerstudie an 450 HPVpositiven Stad.III Patienten [235] eine signifikante Überlegenheit der primären Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie ausweist. Da alle Registerstudien nicht nach Rauchstatus adjustiert haben, sollte die aktuelle Datenlage mit der gebotenen Zurückhaltung bewertet werden. Aktuell In der Gesamtbetrachtung ist das primär chirurgische Vorgehen in der angesprochenen Patientengruppe zu favorisieren, soweit eine R0 Resektion möglich und ein sinnvolles funktionelles Ergebnis zu erwarten ist. Die Hinweise zu den jeweiligen chirurgischen Techniken wurden bereits in Kap. 8.1.1 gegeben.

Referenzen:

235. Cheraghlou S, Yu P, Otremba M, Park H, Bhatia A, Zogg C, et al. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2018;124(4):717-726. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243245/>
238. Kelly J, Park H, An Y, Yarbrough W, Contessa J, Decker R, et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol*. 2018;79:64-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29598952/>
239. Patel E, Zhu A, Oliver J, Cornwell M, Jacobson A, Hu K, et al. Treatment of Early Stage Tonsil Cancer in the Age of Human Papillomavirus-Associated Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;165(1):104-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290171/>
246. Zenga J, Wilson M, Adkins D, Gay H, Haughey B, Kallogjeri D, et al. Treatment Outcomes for T4 Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1118-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25902372/>
364. Kamran S, Qureshi M, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong M. Primary surgery versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2018;128(6):1353-1364. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988426/>
368. Amini A, Jasem J, Jones B, Robin T, McDermott J, Bhatia S, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016;56:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086480/>
369. Ko H, Chen S, Wieland A, Yu M, Baschnagel A, Hartig G, et al. Clinical outcomes for patients presenting with N3 head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017;39(11):2159-2170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737019/>
370. Mahmoud O, Sung K, Civantos F, Thomas G, Samuels M. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus. *Head Neck*. 2018;40(4):710-721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244238/>

8.1.1 Operative Therapie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Im Falle eines primär chirurgischen Vorgehens sollte ein transorales Verfahren der Primärtumorsektion (transorale Lasermikrochirurgie, TLM; transorale Roboterchirurgie, TORS) bei T1 und T2-Tumoren des Oropharynx, HPV/p16 positiv und negativ , einem Verfahren mit transzervikalem Zugang vorgezogen werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[240] , [219] , [241] , [242] , [243] , [244]	
	Starker Konsens	

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Im Falle einer gewählten transoralen Operationstechnik (TLM, TORS) bei lateral gelegenem Tumor mit erhöhtem Nachblutungsrisiko, die mit einer Neck dissektion kombiniert wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die zuführenden arteriellen Gefäße der Tumorseite transzervikal zu klippen/unterbinden, um das intra- und postoperative Blutungsrisiko zu senken.	
	Starker Konsens	

8.2.2 Strahlentherapie

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

8.2.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Die primär konservative Therapie bei Patienten mit HPV/p16- positiven Stadium III und -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe), soll als Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[234] , [235] , [330] ⊕⊕⊕⊖: In der Subgruppe HPV/p16 negativ ⊕⊕⊕⊖: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.34	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit HPV/p16- positivem Stadium III und -negativem Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	
Level of Evidence 1a ⊕⊕⊕⊖	[2] , [235] , [366] , [367] , [372] , [373] 1a: In der Subgruppe p16 negativ (S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.9)) ⊕⊕⊕⊖: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

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

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

8.37	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten, die z. B. aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU, ein Taxan oder Cetuximab (HPV/p16+) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	
8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen, die keine Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie haben, soll Cetuximab wegen erwiesener Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖	[302] , [301] , [303] , [328] , [374] ⊕⊕⊕⊕: In der Subgruppe HPV/p16 positiv ⊕⊖⊖⊖: In der Subgruppe HPV/p16 negativ	
	Starker Konsens	
8.39	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-III (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors erfolgen oder ein anderes etabliertes Schema mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis zur Anwendung kommen.	
	Starker Konsens	
8.40	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht-befallener Lymphknotenlevel mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 2 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten [295] .	
	Starker Konsens	

8.41	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	In den elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel sollte bei HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen die Dosis je nach Risiko zwischen 50 Gy und 60 Gy mit Einzeldosen von 1,5-bis 2,0 Gy erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.42	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien III (HPV/p16 positiv) bzw. III-IVb (HPV/p16 negativ) soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.2.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

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

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16- positiven Stadien III und -negativen Stadien III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) soll eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[340] , [368]	
	Starker Konsens	

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Radiochemotherapie nach primär chirurgischer Therapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen im Stadium III, bzw. III-IVb sollte erfolgen, wenn die Resektion <5mm im Gesunden erfolgt ist oder ein extrakapsuläres Tumorwachstum an einem oder mehreren Lymphknoten histologisch nachgewiesen wurde.	
Level of Evidence 1b ⊕⊕⊕⊕	[353] , [352] , [351] , [347] , [375] , [348] , [2] , [349] 1b: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.39) ⊕⊕⊕⊕: In Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine adjuvante Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel bei HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 1,8 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.47	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die adjuvante Bestrahlung von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.48	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Sofern eine adjuvante Radiochemotherapie bei einem HPV/p16-positiven oder -negativen Oropharynxkarzinom indiziert ist, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden. Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

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

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

Im Gegensatz dazu zeigen die verfügbaren Registerdaten einen klaren Vorteil für eine simultan zur adjuvanten Strahlentherapie applizierte platinhaltige Chemotherapie bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen bei Nachweis einer ECE an den Lymphknoten ([351], [352], [353]). Weniger gut dokumentiert ist der Einfluss von positiven (<1 mm) oder knappen Resektionsrändern (<5 mm) auf die Rückfallrate und das Überleben bei Oropharynxkarzinomen in Abhängigkeit vom HPV/p16 Status. In den dazu verfügbaren Daten aus Registerstudien zeigt sich bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen ein größerer negativer Einfluss auf die Rückfallrate und das Überleben als bei HPV/p16+ Tumoren [354]. Unabhängig vom HPV/p16 Status unterscheiden sich die Rückfallraten im Falle von

positiven ($<1\text{mm}$) im Vergleich zu knappen ($<5\text{ mm}$) Resektionsrändern nicht signifikant, auch wenn ein Trend zugunsten der größeren Resektionsränder zu erkennen ist [356], [270]. Erst bei tumorfreien Resektionsrändern von $\geq 5\text{ mm}$ werden die Unterschiede größer und zum Teil statistisch signifikant, sofern größere Kollektive untersucht wurden [356], [342]. Unabhängig davon, ob keine adjuvante Therapie erfolgt ist oder eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, sind die Therapieergebnisse bei den HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen in Bezug auf die Rückfallrate und das Überleben signifikant besser ([356], [354]). In einem großen Kollektiv der NCDB [357] war bei Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen mit nachgewiesenen positiven Resektionsrand ebenso wie beim Nachweis von ECE an den befallenen Lymphknoten oder wenn beide Risikofaktoren vorlagen, das Überleben nicht unterschiedlich, ob die Patienten eine adjuvante alleinige Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie erhalten hatten. Ergebnisse von randomisierten Studien liegen nicht vor. Zusammenfassend ist damit der Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen adjuvanten Strahlentherapie bei positiven oder knappen Resektionsrand bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen im Gegensatz zu HPV/p16- Oropharynxkarzinomen nicht gesichert anzusehen. Allerdings waren in den zuvor beschriebenen Kollektiven Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (pT3-4 oder pN2-3), die zusätzlich noch ECE an den befallenen Lymphknoten oder nur knapp im Gesunden reseziert wurden, deutlich unterrepräsentiert, so dass in diesen Fällen ein relevanter Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie keinesfalls ausgeschlossen werden kann. Wird die Indikation für eine postoperative Radiochemotherapie gestellt, eine Verbesserung des Überlebens gezeigt postoperativen Strahlentherapie [348], ist zu beachten, dass nur für Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, die von 3 Wochen mit wöchentlich 40 mg/m^2 Cisplatin simultan zur verglichen [358]. Dabei konnte die signifikante Reduktion der Rückfallrate bzw. eine haben ([347], [349]. In einer randomisierten japanischen Studie ($n=261$) wurden $3 \times 100\text{ mg/m}^2$ Cisplatin im Abstand NichtUnterlegenheit der wöchentlichen Gabe von Cisplatin gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Oropharynxkarzinomen (11%) war allerdings klein.

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

Für Patienten mit mittleren Rückfallrisiko (Kein ECE und Resektion $\geq 5\text{ mm}$ im Gesunden) wurden bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patienten in den klinischen Studien und den Registerdaten 60 Gy ($5 \times 2\text{ Gy}$ pro Woche) in der Region des ehemaligen Primärtumors und der befallenen Lymphknoten unabhängig von HPV/p16 Status appliziert. In den angrenzenden nicht befallenen Lymphknotenregionen wurden elektiv $45\text{--}50\text{ Gy}$ mit $5 \times 1,8\text{--}2,0\text{ Gy}$ pro Woche verabreicht. Für die Auswahl der elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel gibt es einen internationale Konsensus, der als Standardvorgabe gewertet werden kann [295]. Bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen wurden in kleineren

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

Referenzen:

270. Holcomb A, Herberg M, Strohl M, Ochoa E, Feng A, Abt N, et al. Impact of surgical margins on local control in patients undergoing single-modality transoral robotic surgery for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(8):2434-2444. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856083/>
295. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019;134:1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005201/>
300. Ferris R, Flamand Y, Weinstein G, Li S, Quon H, Mehra R, et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol*. 2022;40(2):138-149. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699271/>
312. Patil V, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients With Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation. *J Clin Oncol*. 2023;:JCO2200980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706347/>
347. Cooper J, Zhang Q, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Saxman S, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1198-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749632/>
348. Bernier J, Dumenil C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>
349. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:5507-5507. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507
350. Goel A, Sangar S, Mukdad L, Heaton C, Ryan W, Wang M, et al. Patterns of care and survival impact of adjuvant chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with intermediate-risk features. *Head Neck*. 2019;41(9):3177-3186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107584/>
351. An Y, Park H, Kelly J, Stahl J, Yarbrough W, Burtneiss B, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123(14):2762-2772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323338/>
352. Day A, Yang A, Tanamal P, Blackwell J, Wang E, Sumer B, et al. Extracapsular extension, pathologic node status, and adjuvant treatment in primary surgery patients with human papillomavirus-mediated oropharyngeal cancer: National hospital-based retrospective cohort analysis. *Head Neck*. 2021;43(11):3345-3363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331477/>

353. Ajmani G, Nocon C, Wang C, Bhayani M. Assessment of adjuvant therapy in resected head and neck cancer with high-risk features. *Oral Oncol.* 2017;74:15-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103745/>
354. Iyer N, Dogan S, Palmer F, Rahmati R, Nixon I, Lee N, et al. Detailed Analysis of Clinicopathologic Factors Demonstrate Distinct Difference in Outcome and Prognostic Factors Between Surgically Treated HPV-Positive and Negative Oropharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4411-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801358/>
355. Shevach J, Bossert A, Bakst R, Liu J, Misiukiewicz K, Beyda J, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;74:5661. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103752/>
356. Sunkara P, Graff J, Cramer J. Association of Surgical Margin Distance With Survival in Patients With Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821132/>
357. Fenlon J, Hutten R, Weil C, Lloyd S, Cannon D, Kerrigan K, et al. Comparing adjuvant radiation to adjuvant chemoradiation in postsurgical p16+ oropharyngeal carcinoma patients with extranodal extension or positive margins. *Head Neck.* 2022;44(3):606-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34931386/>
358. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):1980-1990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230884/>
359. Haffty B, Son Y, Sasaki C, Papac R, Fischer D, Rockwell S, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(2):241-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691784/>
360. Moore E, Van Abel K, Routman D, Lohse C, Price K, Neben-Wittich M, et al. Human papillomavirus oropharynx carcinoma: Aggressive de-escalation of adjuvant therapy. *Head Neck.* 2021;43(1):229-237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969095/>

8.2.5. Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

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

8.50	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie sollte bei primärer operativer Therapie, bzw. definitiver Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen nur innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.5. Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien III und IV

8.5.1 Operative Therapie

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

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

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

8.61	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	Die Therapieergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx unterscheiden sich in den Stadien cT3 cN0-cN3 cM0 nach einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie im Vergleich zu einer primären Radio- oder Radiochemotherapie in Bezug auf das Überleben in den verfügbaren Registerdaten nicht signifikant.	
	[402] , [403]	
	Starker Konsens	

8.62	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT3 cN0-cN3 cM0 sollen entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[403] , [402]	
	Starker Konsens	

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Ist chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [372] , [373] , [2] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)	
	Starker Konsens	



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

8.65	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen des Stadiums cT4a cN0-cN3, bei denen chirurgisch eine R0-Resektion möglich erscheint, sollte eine primär chirurgische Therapie erfolgen. Alternativ kann unter Inkaufnahme einer höheren lokalen Rückfallrate auch eine Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

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

8.5.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

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

8.70	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence 1a	Bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	
	[366] , [367] , [372] , [373] , [2] , [329] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.9)	

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

8.72	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU oder ein Taxan eingesetzt werden.	
	Konsens	

8.73	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im den Stadien III-IVb (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors bzw. ein anderes etabliertes Schema mit biologisch äquivalenter Gesamtdosis erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.74	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 2 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.75	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen in den Stadien III bis IVb soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

8.76	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Ist chirurgisch eine Laryngopharyngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[366] , [373] , [2] , [372] , [367] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)	
	Starker Konsens	

8.77	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Alle Patienten in den Stadien, bei denen eine Laryngektomie erforderlich wäre, sollen im interdisziplinären Tumorboard einvernehmlich diskutiert und eine gemeinsame Therapieempfehlung von Hals-Nasen-Ohren-Arzt als auch vom Radioonkologen gefunden werden. Diese Therapieempfehlung und die Alternativen sollten dem Patienten von beiden Disziplinen vermittelt werden.	
	Starker Konsens	

8.5.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.78	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei Hypopharynxkarzinomen • bei pT3-Karzinomen und pT4-Karzinomen • pN2-pN3 • bei Karzinomen mit knappen oder positiven Resektionsrändern (R0 < 5mm; R1), perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion und/oder Veneninvasion) • bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulären Tumorwachstum erfolgen.	
	Starker Konsens	

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

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

8.81	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der Stellenwert einer zusätzlichen simultan zur Strahlentherapie verabreichten cisplatinhaltigen Chemotherapie wurde in 3 größeren randomisierten Studien bei lokal

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

Wenn eine postoperative Radiochemotherapie indiziert ist, ist zu beachten, dass nur für Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, die eine signifikante Reduktion der Rückfallrate bzw. eine Verbesserung des Überlebens gezeigt haben [347] [348], [349]. In einer randomisierten japanischen Studie (n=261) wurden 3 x 100 mg/m² Cisplatin im Abstand von 3 Wochen mit wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin simultan zur postoperativen Strahlentherapie verglichen [358]. Dabei konnte die Nicht-Unterlegenheit der wöchentlichen Gabe von Cisplatin gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen lag in dieser Studie bei 34%.

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

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

Referenzen:

312. Patil V, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients With Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation. J Clin Oncol. 2023;:JCO2200980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706347/>

318. Weissberg J, Son Y, Papac R, Sasaki C, Fischer D, Lawrence R, et al. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(1):3-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2501243/>
347. Cooper J, Zhang Q, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Saxman S, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1198-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749632/>
348. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>
349. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24:5507-5507. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507
358. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):1980-1990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230884/>
359. Haffty B, Son Y, Sasaki C, Papac R, Fischer D, Rockwell S, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(2):241-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691784/>

8.82	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Hypopharynxkarzinomen im Stadium III-IVb sollte eine adjuvante Bestrahlung befallener Lymphknoten mit Kapseldurchbruch (ECS) mit 60-66 Gy mit Einzeldosen von 2,0 - 2,2 Gy, befallener Lymphknotenlevel ohne Kapseldurchbruch mit 54 - 60 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy - 2,0 Gy, und nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 1,8 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.83	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im Stadium III-IVb soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.	
	Starker Konsens	

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

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

8.5.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

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

Referenzen:

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

373. Forastiere A, Zhang Q, Weber R, Maor M, Goepfert H, Pajak T, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol. 2013;31(7):845-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182993/>
400. Machiels J, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(11):1462-1475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239190/>

Leitlinienprogramm Onkologie, 2021 [3].

Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

Mit der vorliegenden Leitlinie steht ein Instrument zur Verfügung, das die Grundlagen für klare, behandlungsrelevante Entscheidungsprozesse liefert. Sie soll dazu beitragen, dass die Therapie von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auf wissenschaftlich gesichertem, hohem Niveau und flächendeckend in der breiten Bevölkerung umgesetzt wird.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Gültig bis: 01.03.2026.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Literaturrecherche wurde im August 2019 durchgeführt

LoE

Evidenzgraduierung nach SIGN

GoR

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

8.2. Chirurgische Behandlung des Primärtumors

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms soll die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen. Eine Entscheidung zur chirurgischen Therapie soll unter Berücksichtigung der Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsgrenzen und der postoperativen Lebensqualität getroffen werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [179, 226-232]	
	Starker Konsens	

8.6.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
EK	HPV-positive und/oder p16-positive Mundhöhlenkarzinome sollen nicht anders als Alkohol- und Nikotin-assoziierte Karzinome behandelt werden.	
	Konsens	

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Im Falle eines mikroskopisch verbliebenen Tumorrestes (verfehlte R0-Resektion) sollte eine gezielte Nachresektion erfolgen, um die Prognose des Patienten zu verbessern.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [178]	
	Starker Konsens	

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Die Kontinuität des Unterkiefers sollte bei der Tumorresektion erhalten bleiben, sofern weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumordinvasion in den Knochen erbracht werden konnte.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [233-235] de novo: [236-238]	
	Starker Konsens	

8.3. Halslymphknotenausräumung

8.9.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Beim Mundhöhlenkarzinom kommt es in 20-40% zu einer okkulten Metastasierung in die Halslymphknoten. Nahezu immer sind dabei die Level I-III, nur sehr selten das Level V betroffen.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [166, 192, 243, 247-259]	
	Starker Konsens	

8.10.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Liegt ein klinisch unauffälliger Lymphknotenstatus vor (cN0), so unterscheiden sich die Ergebnisse der selektiven Neck Dissection (Level I-III) nicht von denen der modifizierten radikalen oder radikalen Neck Dissection.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [247, 258, 260-268]	
	Starker Konsens	

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) soll unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [258, 269-276] de novo: [277, 278]	
	Starker Konsens	

8.12.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2020
Level of Evidence 3	Für das Oberkieferkarzinom ist die Evidenz nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung gegen eine Neck Dissection Level I-III (SOHND) und für ein „wait and see“ abzuleiten.	
	[279-282]	
	Starker Konsens	

8.13.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Beim cT1cN0-Karzinom des Oberkiefers kann auf eine Neck Dissection Level I-III verzichtet werden, sofern die Lokalisation auf Alveolarfortsatz und harten Gaumen beschränkt ist, die Invasionstiefe weniger als 3 mm beträgt, eine dauerhafte engmaschige Nachsorge gewährleistet ist und die T-Kategorie nach histologischer Aufarbeitung bestätigt wurde.	
	Konsens	

8.15.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Die SLN-Biopsie kann bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden.	
	Konsens	

8.16.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei positivem Sentinel-Lymphknoten und bei nicht sicherer Detektion soll eine komplettierende Neck Dissection durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.17.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Der Erhalt des N. accessorius bei der Neck Dissection führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität.	
	de novo: [315, 316]	
	Starker Konsens	

8.18.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Die Ergebnisse einer modifizierten radikalen Neck Dissection können in ausgewählten Fällen bei bereits eingetretener Metastasierung mit denen einer radikalen Neck Dissection gleichwertig sein.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [265, 317-322] de novo: [323-325]	
	Starker Konsens	

8.19.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 3	Die Ergebnisse einer selektiven Neck Dissection (Level I-III) in Kombination mit einer postoperativen Radiochemotherapie können in ausgewählten Fällen bei bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung denen einer modifizierten radikalen Neck Dissection mit postoperativer Radiotherapie gleichwertig sein.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [326, 327] de novo: [328]	
	Starker Konsens	

8.20.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2020
Level of Evidence 3	Die Evidenz ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend, um eine klare Formulierung für eine Empfehlung zu einer Neck Dissection Level I-III (SOHND) anstelle einer Neck Dissection Level I-V bei invasivem Mundhöhlenkarzinom mit cN1 abzuleiten.	
	De novo: [281, 291, 329-334]	
	Starker Konsens	

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei Vorliegen einer cN1 oder N1 Subgruppe kann die selektive Neck Dissection lediglich bis Level III alternativ zu einer MRND bis Level V durchgeführt werden, sofern kein extranodales Wachstum vorliegt und die Neck Dissection mindestens ein Level kaudaler reicht, als das Level der LK-Metastasierung.	
	Starker Konsens	

8.22.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2020
Level of Evidence 3	Für das invasive Mundhöhlenkarzinom mit LK-Metastasierung in Level IIb-III ist, bezogen auf das Auftreten von LK-Rezidiven oder Überlebensraten, weder für die MRND (Level I-V) noch für die SOHND (I-III) eine Überlegenheit durch Studien ausreichend belegt.	
	De novo: [281, 291, 329-334]	
	Starker Konsens	

8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Liegt klinisch ein Verdacht auf Lymphknotenbefall vor (cN+), soll eine angemessene Halslymphknotenausräumung, in der Regel eine modifizierte radikale Neck Dissection vorgenommen werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [250, 265, 267, 317-322] de novo: [323-325]	
	Starker Konsens	

8.5. Strahlentherapie

8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine Unterbrechung der Strahlentherapie führt zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle und soll vermieden werden.	
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: [390-392]	
	Starker Konsens	

8.28.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2020
EK	Bei einer alleinigen primären perkutanen Bestrahlung sollte eine alternative Fraktionierung (Hyperfraktionierung/Akzelerierung) gewählt werden	
	Starker Konsens	

8.6. Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie

8.29.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 1++	Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in Verbindung mit der Operation keinen positiven Effekt.	
	Leitlinienadaptation SIGN: [422-424]	
	Konsens	

8.30.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Bei einer simultanen primären Radiochemotherapie sollte die Chemotherapie mit Cisplatin oder einer Cisplatin-haltigen Kombination erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablem und nicht metastasiertem Mundhöhlenkarzinom soll, besonders in den Altersgruppen bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: [422, 423]	
	Starker Konsens	

8.32.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Eine Radiochemotherapie soll nur an Einrichtungen stattfinden, an denen Strahlen- oder Chemotherapie-bedingte akute Toxizitäten erkannt und adäquat behandelt werden können.	
	Starker Konsens	

8.33.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2020
EK	Alternativ zu einer Radiochemotherapie kann eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Während für die alleinige Chemotherapie kein kurativer Effekt bei der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region gefunden werden konnte, ist für die Kombination der Strahlentherapie mit der Chemotherapie ein Überlebensvorteil klar belegt worden [422, 423]. Dieser beträgt im Vergleich mit der alleinigen Strahlentherapie beim Mundhöhlenkarzinom 17% [423]. Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt einer die Strahlentherapie begleitenden Chemotherapie besonders bei Patienten unter 60 Jahren gegeben ist und bei dieser Gruppe 22-24% sowie bei den 60-70-Jährigen noch 12% beträgt [422, 423].

Die Chemotherapie kann grundsätzlich neoadjuvant, adjuvant oder begleitend zu anderen Therapiemodalitäten erfolgen, in der Regel zur Strahlentherapie. Während bei der neoadjuvanten Therapie die Chemotherapie in den Wochen vor der Strahlentherapie oder Operation stattfindet, wird sie bei der adjuvanten Therapie erst nach erfolgter Bestrahlung oder Operation durchgeführt. Häufig wird die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie, und zwar nach erfolgter operativer Behandlung durchgeführt (adjuvante Radiochemotherapie). Die alleinige Chemotherapie führt bei neoadjuvanter Applikation zu einem statistisch nicht signifikanten Überlebensvorteil von 2% nach 5 Jahren und zu keinem Effekt bei adjuvanten Behandlungskonzept [422, 423, 425, 426]. Es gibt somit keine Evidenz, die einen Nutzen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Operation belegt [422-426]. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU verbessert dagegen im Vergleich zu einer alleinigen lokoregionären Therapie (Operation) die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit nicht-metastasierenden Kopf-Hals-Karzinomen statistisch signifikant um 5% [422, 423].

Zum Zeitpunkt des Leitlinien-Updates konnten jedoch keine neuen Daten eruiert werden, die eine Empfehlung für eine neoadjuvante Radiotherapie oder Chemotherapie zulassen. [...]

Für Patienten mit nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zeigten erste Ergebnisse einer Phase III-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil bei neoadjuvanter Cisplatin/5-FU und Doxetacel Vorbehandlung im Vergleich zu einer Cisplatin/5-FU Kombinationstherapie vor radikaler Strahlentherapie [434]. Eine ähnliche Studie zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate durch Zugabe von Doxetacel zu einer Cisplatin/5-FU - Induktionstherapie im Vergleich zur alleinigen Induktion mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von einer Radiochemotherapie mit Carboplatin [442].

In einer randomisierten Multicenterstudie wurde der Nutzen des gegen den EGF Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpers Cetuximab in Kombination mit einer radikalen Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, jedoch ohne Einschluss von Mundhöhlenkarzinomen, untersucht. Hierbei ergab sich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie des Gesamtüberlebens von 11 bzw. 10% im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie, ohne dass eine Zunahme der Strahlentoxizität festgestellt wurde [443]. Allerdings hatte die Gabe von Cetuximab bei 17% der Patienten akneiforme Hautveränderungen dritten Grades und bei 3% weitere, durch die Infusion bedingte Toxizitäten zur Folge.

8.34.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei Vorliegen einer pN1 Kategorie eines pT1 oder pT2 Plattenepithelkarzinoms kann die Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen.	
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: [263, 341-343, 444-447]	
	Konsens	

8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Die postoperative Strahlentherapie soll konventionell fraktioniert werden und bei durchschnittlichem Risiko mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen sowie bei Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen erfolgen.	
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: [342, 343, 447, 448]	
	Konsens	

8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden.	
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: [25, 449]	
	Starker Konsens	

8.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Sofern die Indikation zu einer Radiotherapie gestellt wurde, sollte bei Patienten mit erhöhten histopathologischen Risikokriterien für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand <5mm und/oder extrakapsuläres Tumorwachstum) nach erfolgter Tumorresektion die adjuvante Behandlung in Form einer Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen.	
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: [342, 343, 447, 450-452]	
	Starker Konsens	

8.39.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kleinen und zugänglichen Tumoren (T1/T2) der Mundhöhle können in ausgewählten Fällen durch eine interstitielle Brachytherapie behandelt werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [240, 410, 414, 416]	
	Konsens	

Chen YP et al., 2021 [2].

CSCO and ASCO

Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this joint guideline is to provide evidence-based recommendations to practicing physicians and other healthcare providers on definitive-intent chemoradiotherapy for patients with stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches of selected databases, including The Cochrane Library and Medline (via PubMed) are performed. The literature search included systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials published from 1990 through 2020 and focused on RT and/or chemotherapy.

LoE

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

- GRADE

Empfehlungen

Radiotherapy (For patients with stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma.

- Recommendation 1.1. For all patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC), intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with daily image guidance should be offered. If IMRT is unavailable, patients should be transferred to institutions that could implement IMRT whenever possible (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 1.2. For all patients with NPC, both sequential boost and simultaneous integrated boost radiotherapy may be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.3. For all patients with NPC, a prescribed dose of 70 Gy in 33-35 fractions (2.0-2.12 Gy per fraction) delivered over 7 weeks (once daily, 5 fractions per week) should be offered. Radiation dose may be adjusted according to tumor volume and its response to (chemo-)radiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong). Recommendation
- 1.4. For all patients with NPC, gross tumor volume should be carefully delineated. Target delineation should follow consensus guidelines and exploit technical opportunities including image fusion. MRI image fusion with CT for target delineation is mandatory, especially to appreciate the potential tumor extension at the skull base and rule out or confirm the presence of cranial nerve involvement and/or intracranial extension (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 1.5. For patients with NPC who have undergone induction chemotherapy, the preinduction scan should be fused with the postinduction CT simulation data set to illustrate the initial disease extent. The gross tumor volume should generally follow the preinduction tumor extent, especially within bony anatomy (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.6. The delineation of elective nodal volumes should follow international consensus guidelines and cover the bilateral neck from the retropharyngeal lymph nodes to level IV and V. Level 1b may be omitted in prophylactic volume unless there is involvement of the anterior half of the nasal cavity or if there are level II lymph nodes with extranodal extension or size ≥ 2 cm or bilateral involvement. Omission of lower neck volume in the uninvolved side of the neck may be considered if the neck contains no equivocal lymph node(s) (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Chemotherapy Sequence

- Recommendation 2.1. For patients with T2N0 (AJCC 8th) NPC, chemotherapy is not routinely recommended, but may be offered if there are adverse features, such as bulky tumor volumes or high EBV DNA copy number (Type: evidence based; harms outweigh benefits; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.2. For patients with T1-2N1 (AJCC 8th) NPC, concurrent chemotherapy may be offered, particularly for T2 N1 patients (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.3. For patients with Stage III-IVA (except T3N0) (AJCC 8th) NPC, induction chemotherapy should be offered in addition to concurrent chemoradiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.4. For patients with Stage III-IVA (except T3N0) (AJCC 8th) NPC who do not receive induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy, then concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy should be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate). NOTE. There is a lack of head-to-head trials comparing induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent

chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy, thus which sequence performs better in the contemporary era remains uncertain.

- Recommendation 2.5. For patients with T3N0 (AJCC 8th) NPC, concurrent chemoradiotherapy should be offered. Adjuvant or induction chemotherapy may also be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Concurrent Chemotherapy

- Recommendation 3.1. For all patients with NPC without contraindications, concurrent cisplatin, given weekly (40 mg/m²) or once every 3 weeks (triweekly) (100 mg/m², or at least 80 mg/m²), should be offered along with radiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.2. For all patients with NPC without contraindications, in the concurrent chemotherapy setting, 3 doses of triweekly or 7 doses of weekly cisplatin should be attempted to achieve a cumulative dose of at least 200 mg/m² (Type: informal consensus; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.3. For patients with NPC with a contraindication to cisplatin, nedaplatin (100 mg/m² triweekly) may be offered for concurrent chemoradiotherapy. Other options that may be offered are carboplatin (area under curve [AUC], 5-6 triweekly) or oxaliplatin (70 mg/m² weekly) (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.4. For patients with NPC with a contraindication to platinum-based chemotherapy, fluoropyrimidines (eg, capecitabine, 5-fluorouracil, and tegafur) with concurrent radiotherapy may be offered (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

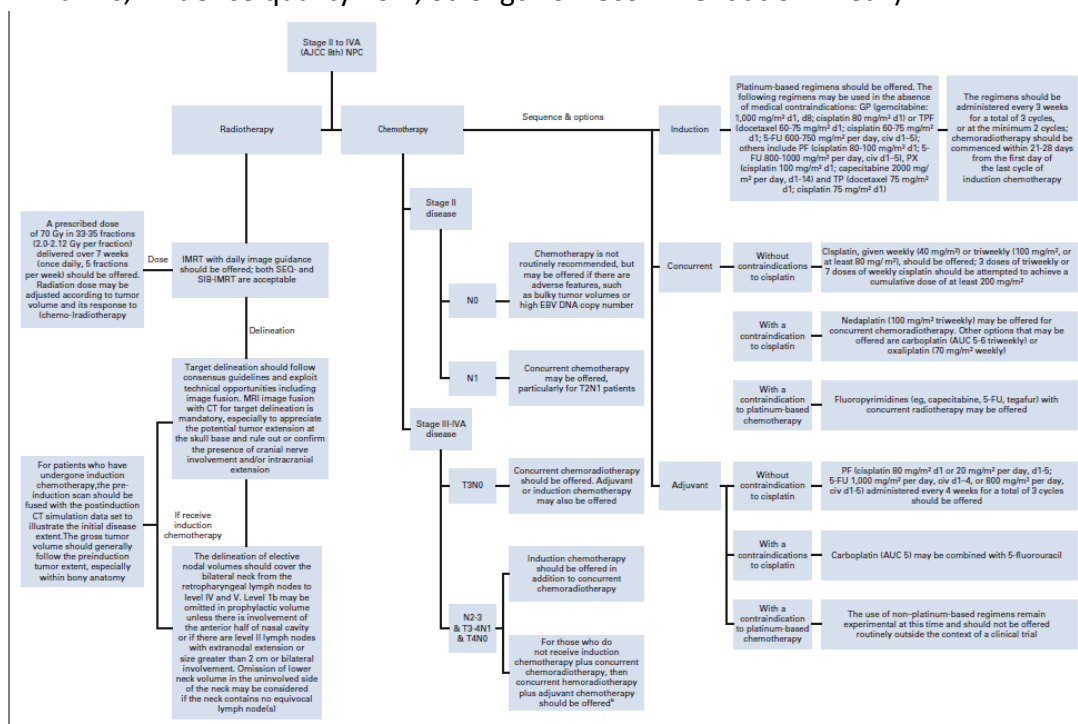


FIG 2. Treatment algorithm of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma. *There is a lack of head-to-head trials comparing induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy. AJCC, American Joint Committee on Cancer; AUC, area under curve; civ, continuous intravenous infusion; EBV, Epstein-Barr virus; FU, fluorouracil; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; NPC, nasopharyngeal carcinoma; SEQ-IMRT, sequential IMRT; SIB-IMRT, simultaneous integrated boost IMRT.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [9] .

Head and Neck Cancers; Version 3.2024 — February 29, 2024.

Zielsetzung/Fragestellung

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Head and Neck Cancers address tumors arising from the oral cavity (including mucosal lip), pharynx, larynx, and paranasal sinuses. Occult primary cancers, salivary gland cancers, and mucosal melanoma (MM) are also addressed.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zum kompletten AWG und den Follow-up Empfehlungen nach einer Radiochemotherapie, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in H&N cancers published since the previous Guidelines update.
- Suchzeitraum: keine Angaben

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

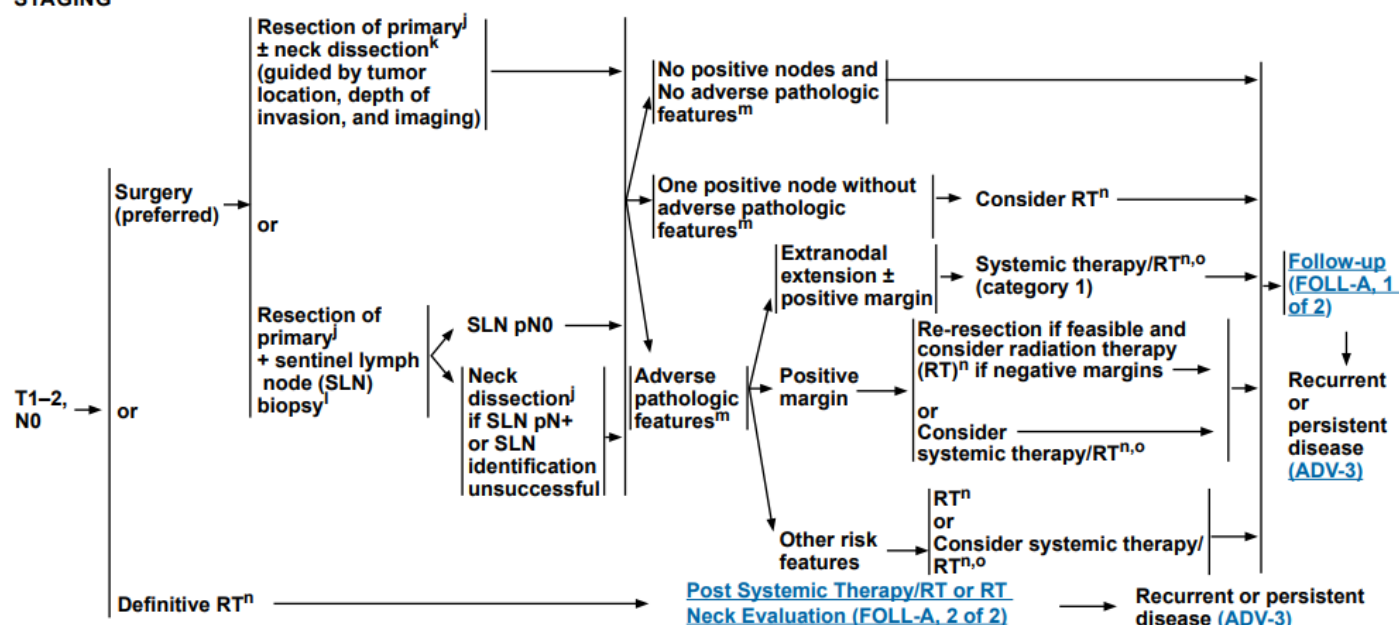
[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

Buccal mucosa, floor of mouth, oral tongue, alveolar ridge, retromolar trigone, hard palate^a

CLINICAL STAGING TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ADJUVANT TREATMENT FOLLOW-UP



^a Cutaneous squamous cell carcinoma of the vermillion lip is not included in this guideline. See [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#).

^j [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^k Neck dissection is generally not indicated for T1-3, N0 mucosal lip.

^l Data are limited on the efficacy of SLN biopsy for oral cavity cancers. See [Sentinel Lymph Node Biopsy in Principles of Surgery \(SURG-A, 7 of 8\)](#).

^m Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(OR-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

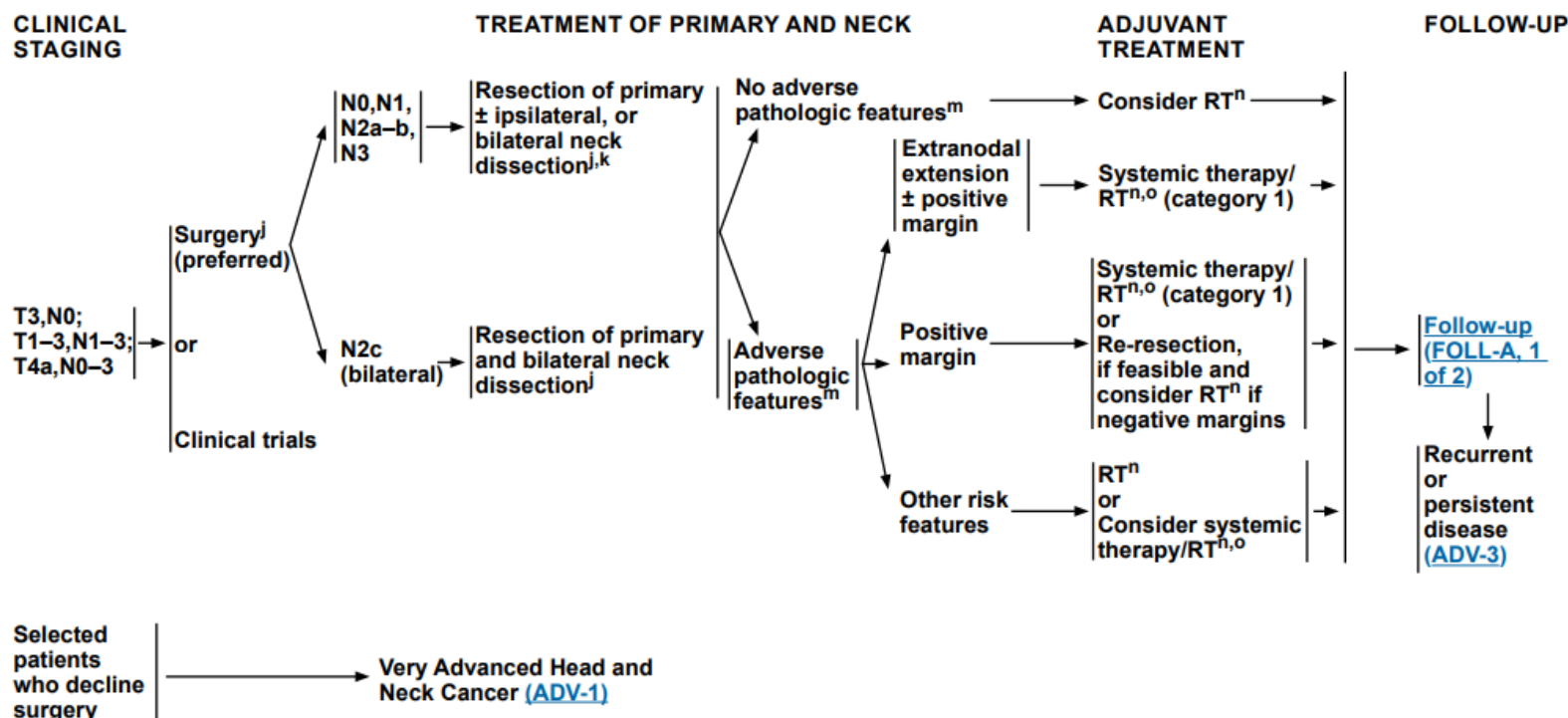
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2024, 2/29/2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

OR-2

Buccal mucosa, floor of mouth, oral tongue, alveolar ridge, retromolar trigone, hard palate^a



^a Cutaneous squamous cell carcinoma of the vermillion lip is not included in this guideline. See [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#).
^j [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).
^k Neck dissection is generally not indicated for T1-3,N0 mucosal lip.

^m Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).
ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(OR-A\)](#).
^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oral Cavity (Including Mucosal Lip)

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

• Planning target volume (PTV)

- ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]:

◊ Fractionation:

- 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks²
- Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
- Hyperfractionation: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)

- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread

◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)³

• Brachytherapy

- ▶ Interstitial brachytherapy is considered for selected cases.^{4,5}

◊ Low dose-rate (LDR) brachytherapy (0.4–0.5 Gy/h):

- Consider LDR boost 20–35 Gy if combined with 50 Gy external beam RT (EBRT) or 60–70 Gy over several days if using LDR as sole therapy.

◊ High dose-rate (HDR) brachytherapy:

- Consider HDR boost 21 Gy at 3 Gy/fraction if combined with 40–50 Gy EBRT or 45–60 Gy at 3–6 Gy/fraction if using HDR as sole therapy.

For unresectable disease, [see ADV-1](#).

Either intensity-modulated RT (IMRT) (preferred) or 3D conformal RT (3D-CRT) is recommended.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

³ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁴ Brachytherapy should be performed at centers where there is expertise in this modality. (Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1190-1198; and Mazon JJ, Ardiet JM, Hale-Meder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91:150-156.)

⁵ The interval between EBRT and brachytherapy should be as short as possible (1–2 weeks) depending on recovery from acute toxicity. The interval between HDR fractions should be at least 6 hours.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

OR-A
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT⁶⁻¹⁰

- Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.
- PTV
 - High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote m on [OR-3](#))
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks
 - Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)³

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

For T1–T2 simple lip lesions, treat with postoperative RT as per non-melanoma skin cancers.

- [NCCN Guidelines for Basal Cell Skin Cancer](#)
- [NCCN Guidelines for Squamous Cell Skin Cancer](#)

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

³ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

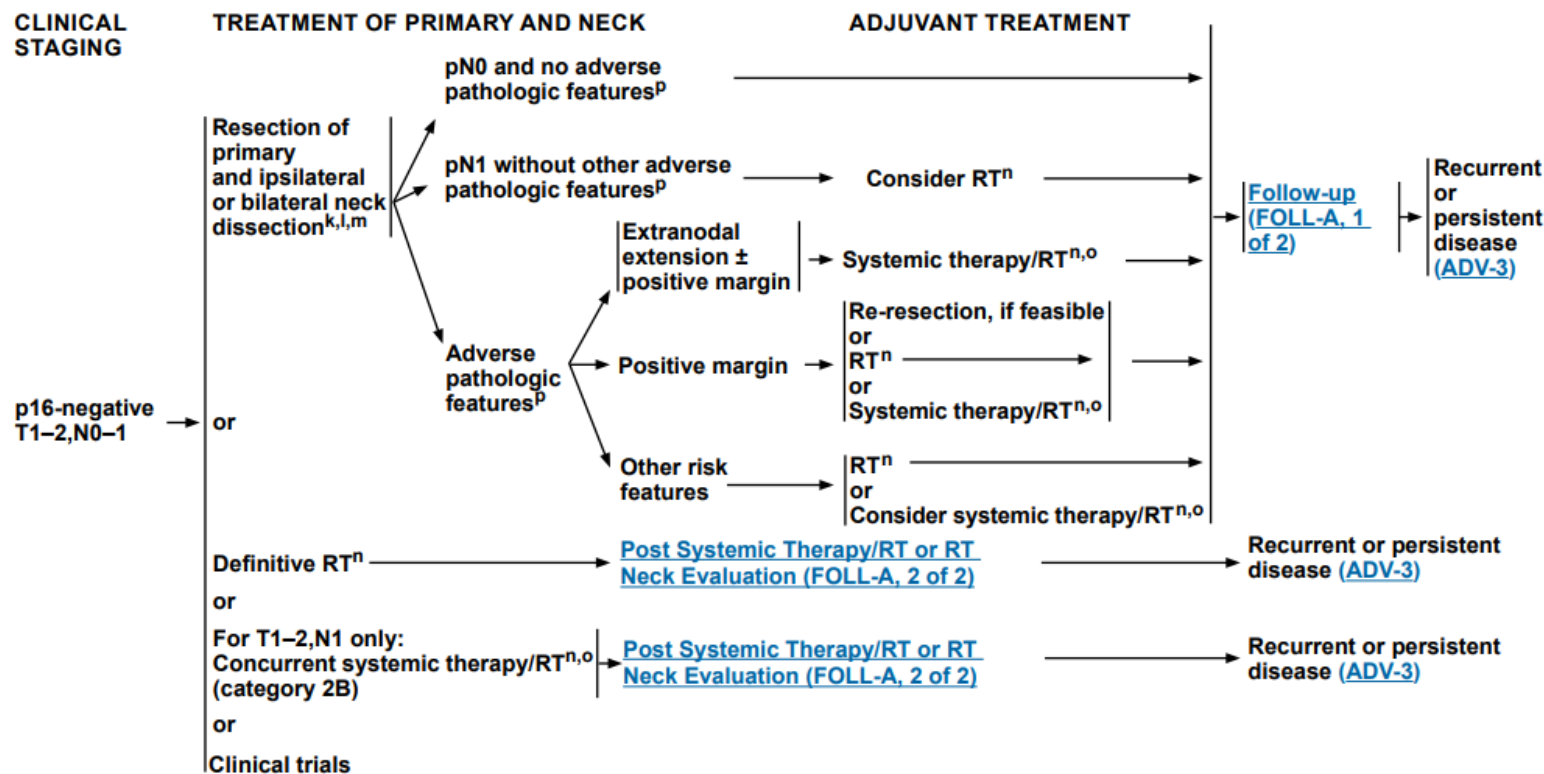
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

OR-A
2 OF 2

NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oropharynx (p16-negative)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

^m For pN0–N1 and no poor pathologic risk features, single-modality treatment should be considered whenever possible. For T1–T2 primary tumors near midline and resected to adequate margins and with no adverse pathologic features, a staged contralateral neck dissection can be performed in order to avoid RT. Lateral tumors pN0–N1 resected with favorable pathologic features can be observed.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oropharynx (p16-negative)

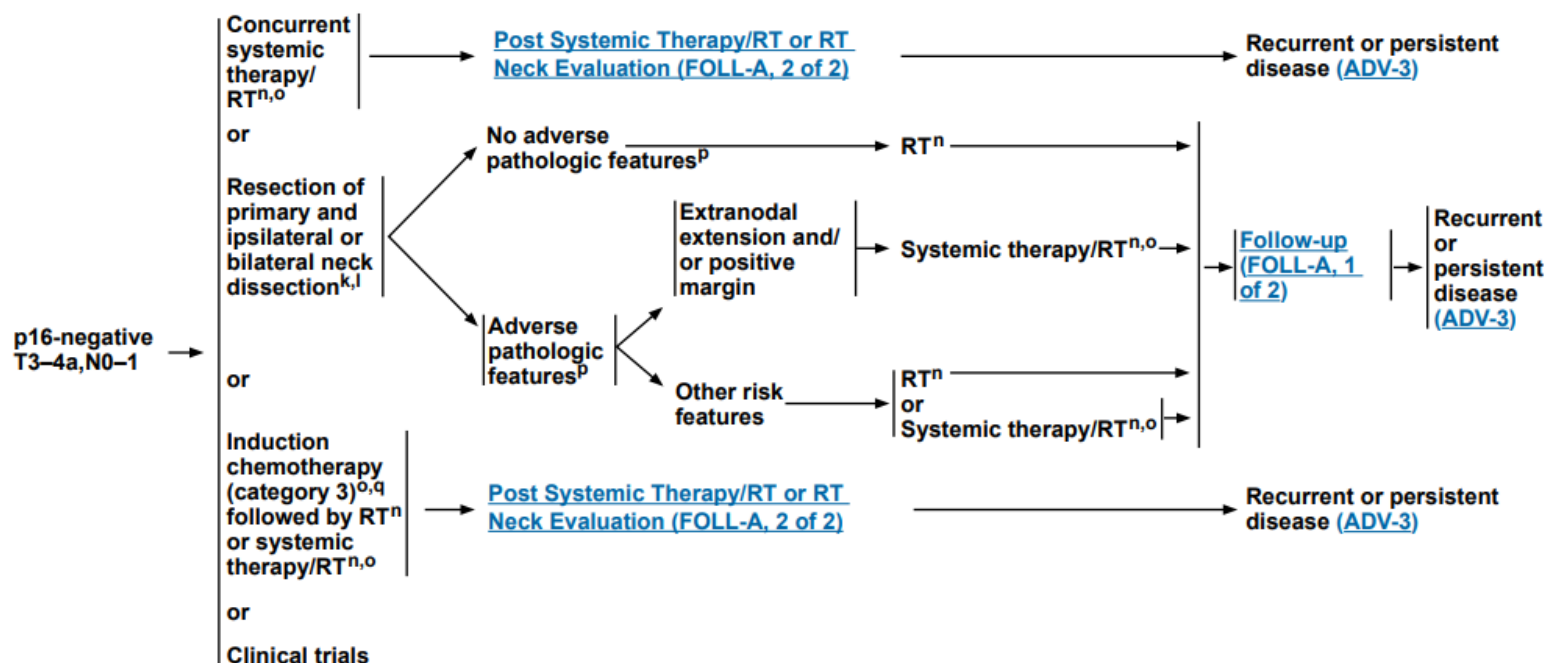
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate

CLINICAL
STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

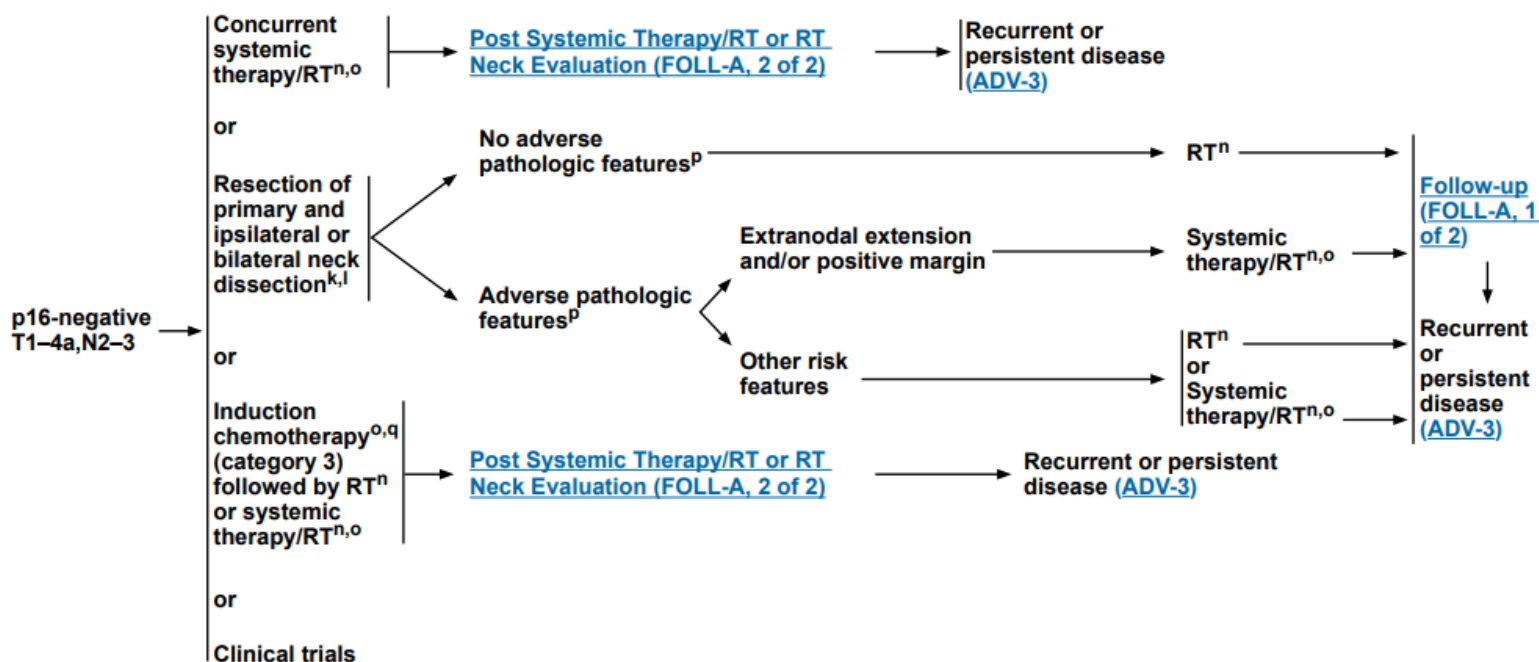
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Base of Tongue/Tonsil/Posterior Pharyngeal Wall/Soft Palate

**CLINICAL
STAGING**

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

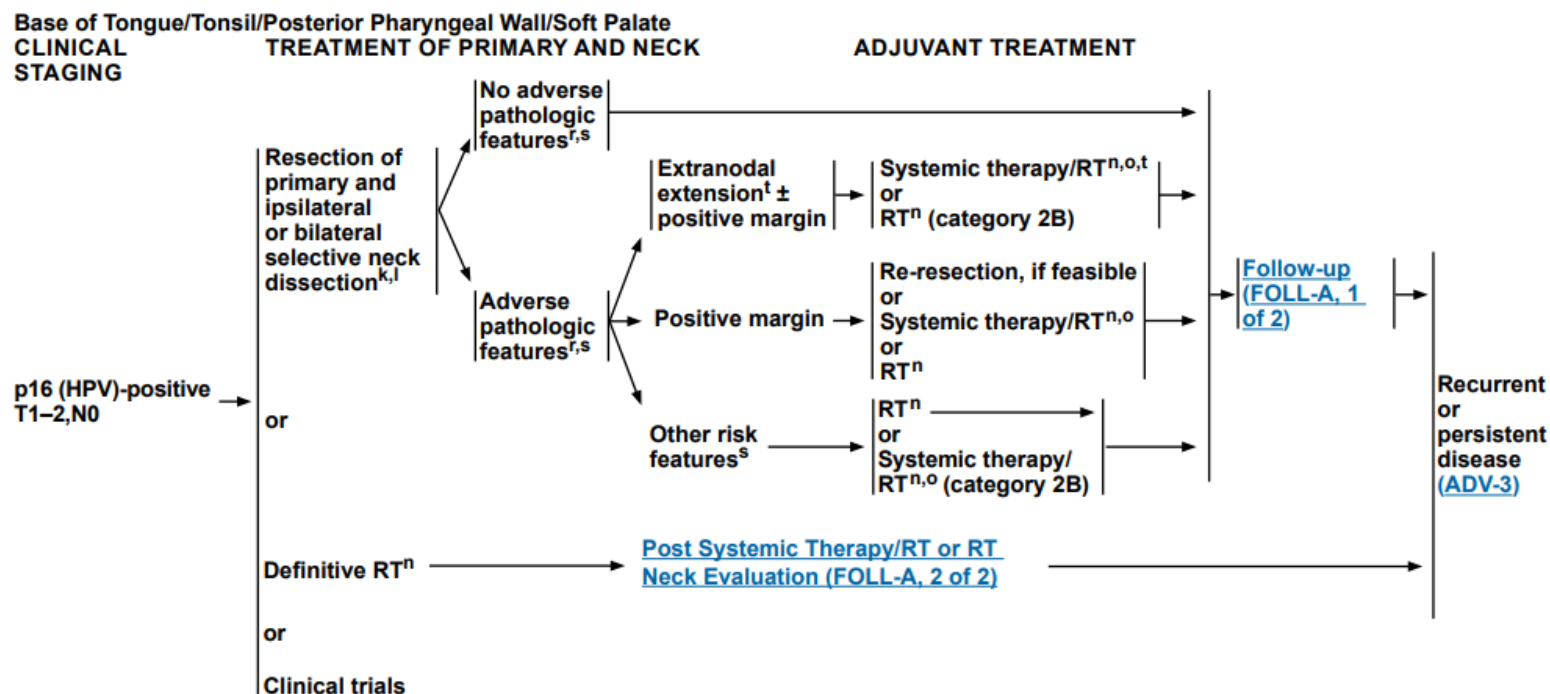
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ORPH-4

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^r Pathologic staging criteria differ from clinical staging criteria in HPV-mediated oropharyngeal cancer. For pathologic stage following resection, see AJCC 8th edition for appropriate staging criteria ([ST-7](#)).

^s Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

^t The recommendations for patients at high risk with extranodal extension + positive margins are based on randomized studies involving patients for whom the HPV status of their tumors was not specified.

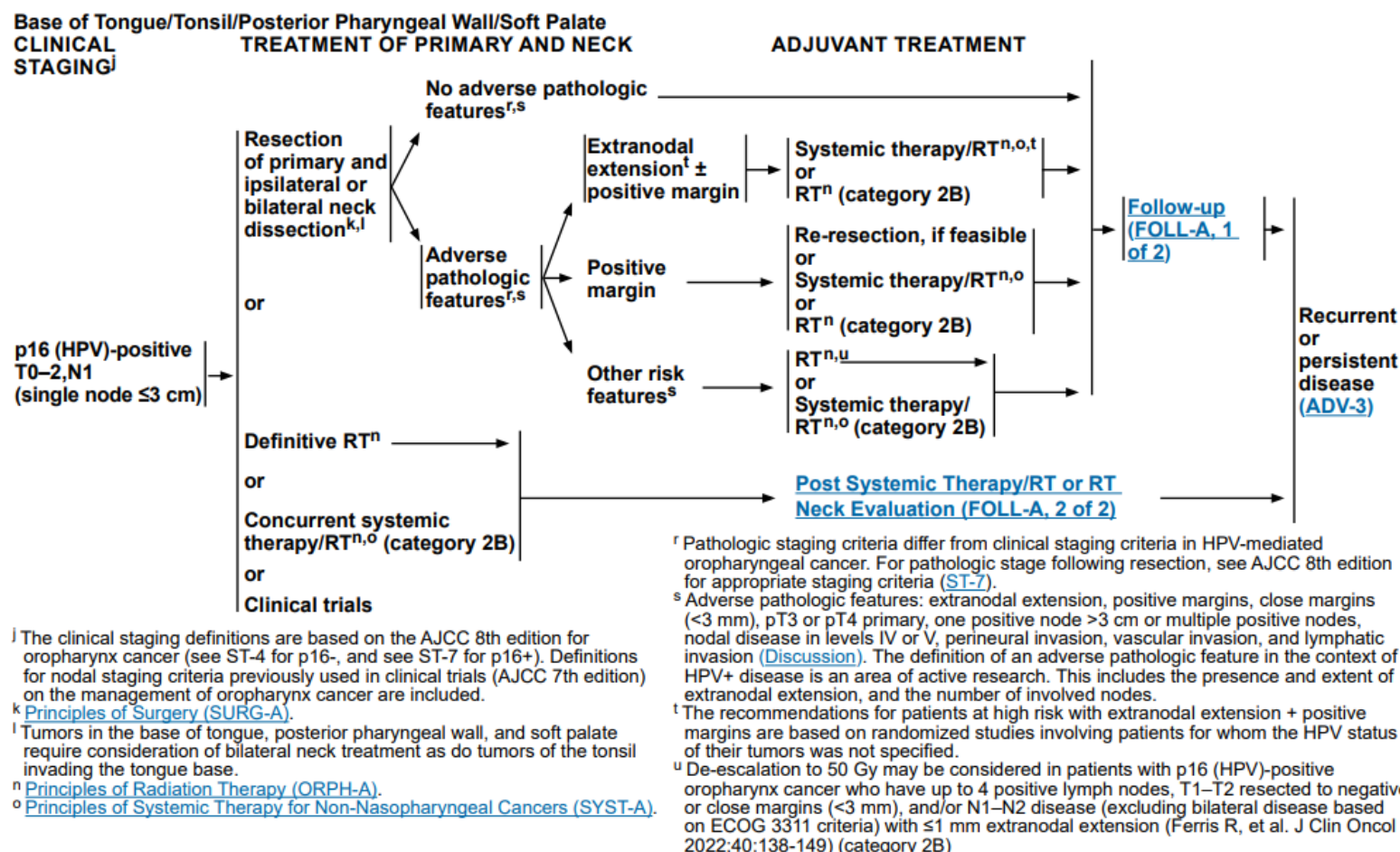
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

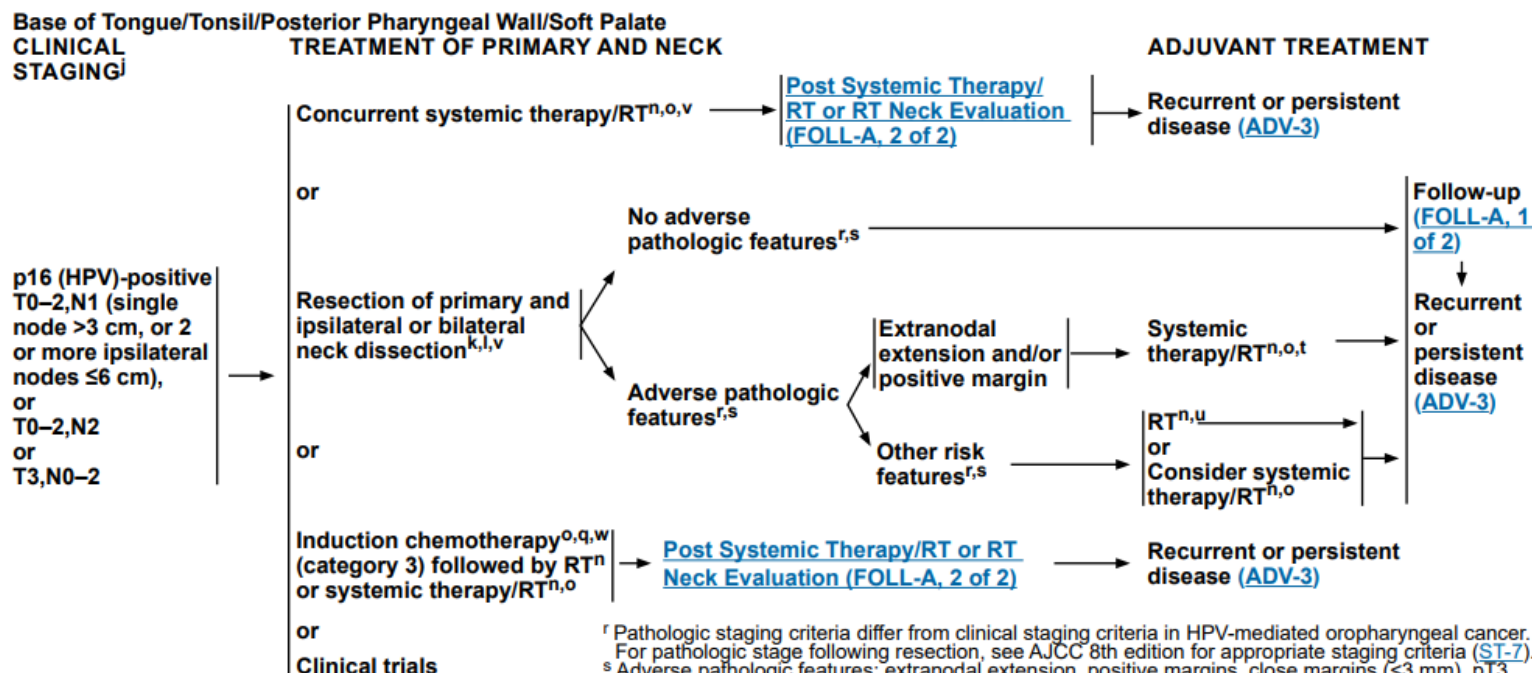


Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^j The clinical staging definitions are based on the AJCC 8th edition for oropharynx cancer (see ST-4 for p16-, and see ST-7 for p16+). Definitions for nodal staging criteria previously used in clinical trials (AJCC 7th edition) on the management of oropharynx cancer are included.

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

^r Pathologic staging criteria differ from clinical staging criteria in HPV-mediated oropharyngeal cancer. For pathologic stage following resection, see AJCC 8th edition for appropriate staging criteria (ST-7).

^s Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

^t The recommendations for patients at high risk with extranodal extension + positive margins are based on randomized studies involving patients for whom the HPV status of their tumors was not specified.

^u De-escalation to 50 Gy may be considered in patients with p16 (HPV)-positive oropharynx cancer who have up to 4 positive lymph nodes, T1–T2 resected to negative or close margins (<3 mm), and/or N1–N2 disease (excluding bilateral disease based on ECOG 3311 criteria) with ≤1 mm extranodal extension (Ferris R, et al. J Clin Oncol 2022;40:138-149) (category 2B).

^v For those with clinical evidence of fixed or matted nodes or obvious extranodal extension, resection is not recommended and concurrent systemic therapy/RT is preferred.

^w Surgical intervention may be an option for select patients with disease that does not respond to induction chemotherapy.

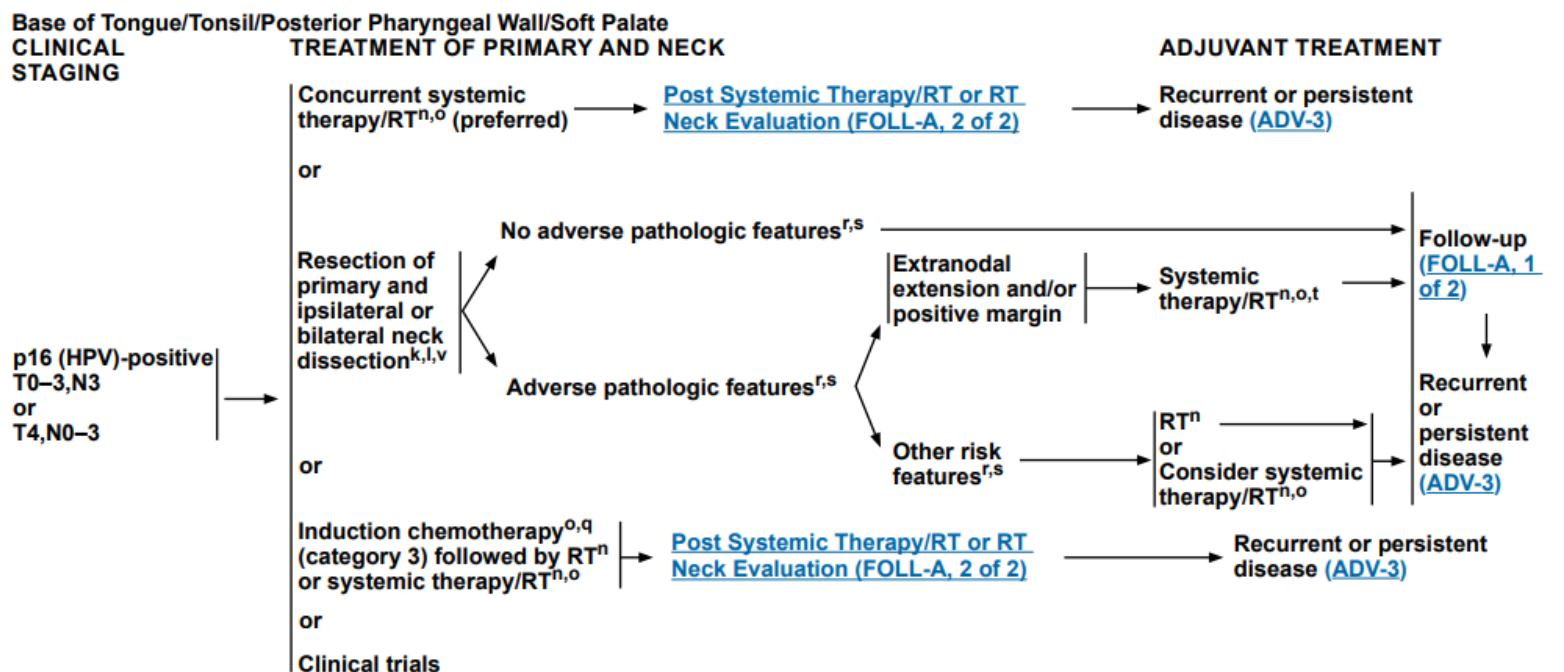
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN Guidelines Version 3.2024

Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Tumors in the base of tongue, posterior pharyngeal wall, and soft palate require consideration of bilateral neck treatment as do tumors of the tonsil invading the tongue base.

ⁿ [Principles of Radiation Therapy \(ORPH-A\)](#).

^o [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^q See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

^r Pathologic staging criteria differ from clinical staging criteria in HPV-mediated oropharyngeal cancer. For pathologic stage following resection, see AJCC 8th edition for appropriate staging criteria ([ST-7](#)).

^s Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

^t The recommendations for patients at high risk with extranodal extension + positive margins are based on randomized studies involving patients for whom the HPV status of their tumors was not specified.

^v For those with clinical evidence of fixed or matted nodes or obvious extranodal extension, resection is not recommended and concurrent systemic therapy/RT is preferred.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

• PTV

- ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ Fractionation:
 - IMRT planning can consist of sequential IMRT (S-IMRT) or simultaneous integrated boost (SIB) techniques. Equivalent doses in 2 Gy (EQD2) can be used to determine appropriate fractionation schemes when using SIB techniques.
 - 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction);² daily Monday–Friday in 6–7 weeks³
 - Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - Hyperfractionation for T2, N0–1 disease: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
 - 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks
 - ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) used for S-IMRT or the use of an anterior neck field and to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction) when using SIB techniques⁴- Treatment de-intensification is an area of active research, with several published phase II studies demonstrating promising rates of progression-free survival with dose-reduced radiotherapy.⁵

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{6,7}

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended for cancers of the oropharynx in order to minimize dose to critical structures. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Eisbruch A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1333-1338.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ Yom SS, et al. J Clin Oncol 2021;39:956-965; Chera BS, et al. J Clin Oncol 2019;37:2661-2669.

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, et al. N Engl J Med 2010;363:24-35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy (Bourhis J, et al. Lancet Oncol 2012;13:145-153). Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care. See [Discussion](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ORPH-A
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT⁸⁻¹²

- Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

- ▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins^{13,14}
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks
- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴
 - ◊ De-escalation to 50 Gy may be considered in patients with p16 (HPV)-positive oropharynx cancer who have up to 4 positive lymph nodes, T1-T2 resected to negative or close margins (<3 mm), and/or N1–N2 disease (excluding bilateral disease based on ECOG 3311 criteria) with ≤1 mm extranodal extension (category 2B).¹⁵

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended for cancers of the oropharynx in order to minimize dose to critical structures. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁸ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁹ Bernier J, et al. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

¹⁰ Cooper JS, et al. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹¹ Bernier J, et al. Head Neck 2005;27:843-850.

¹² Cooper JS, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

¹³ Adverse pathologic features for p16(HPV)-negative disease: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

¹⁴ Adverse pathologic features for p16 (HPV)-positive disease: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)). The definition of an adverse pathologic feature in the context of HPV+ disease is an area of active research. This includes the presence and extent of extranodal extension, and the number of involved nodes.

¹⁵ Ferris RL, et al. J Clin Oncol 2022;40:138-149.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

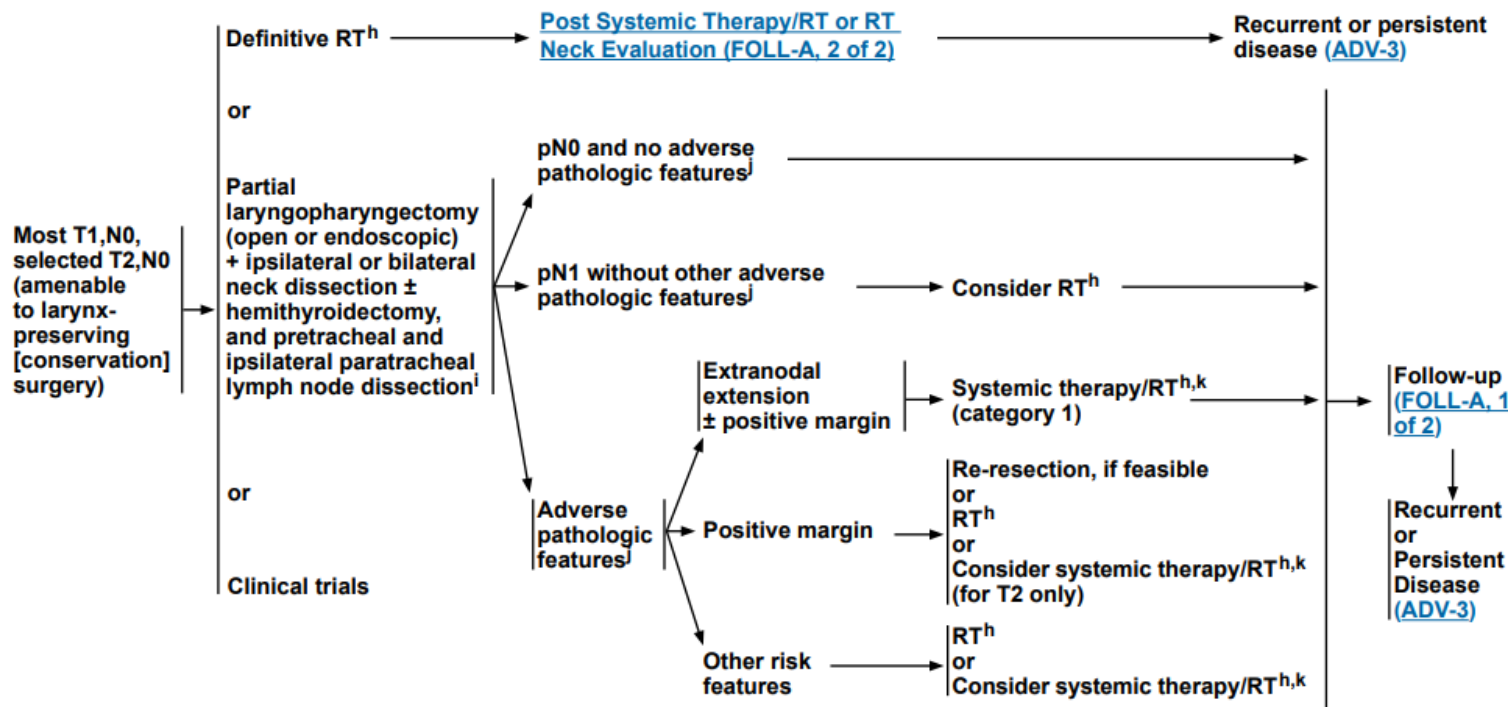
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ORPH-A
2 OF 2

CLINICAL
STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

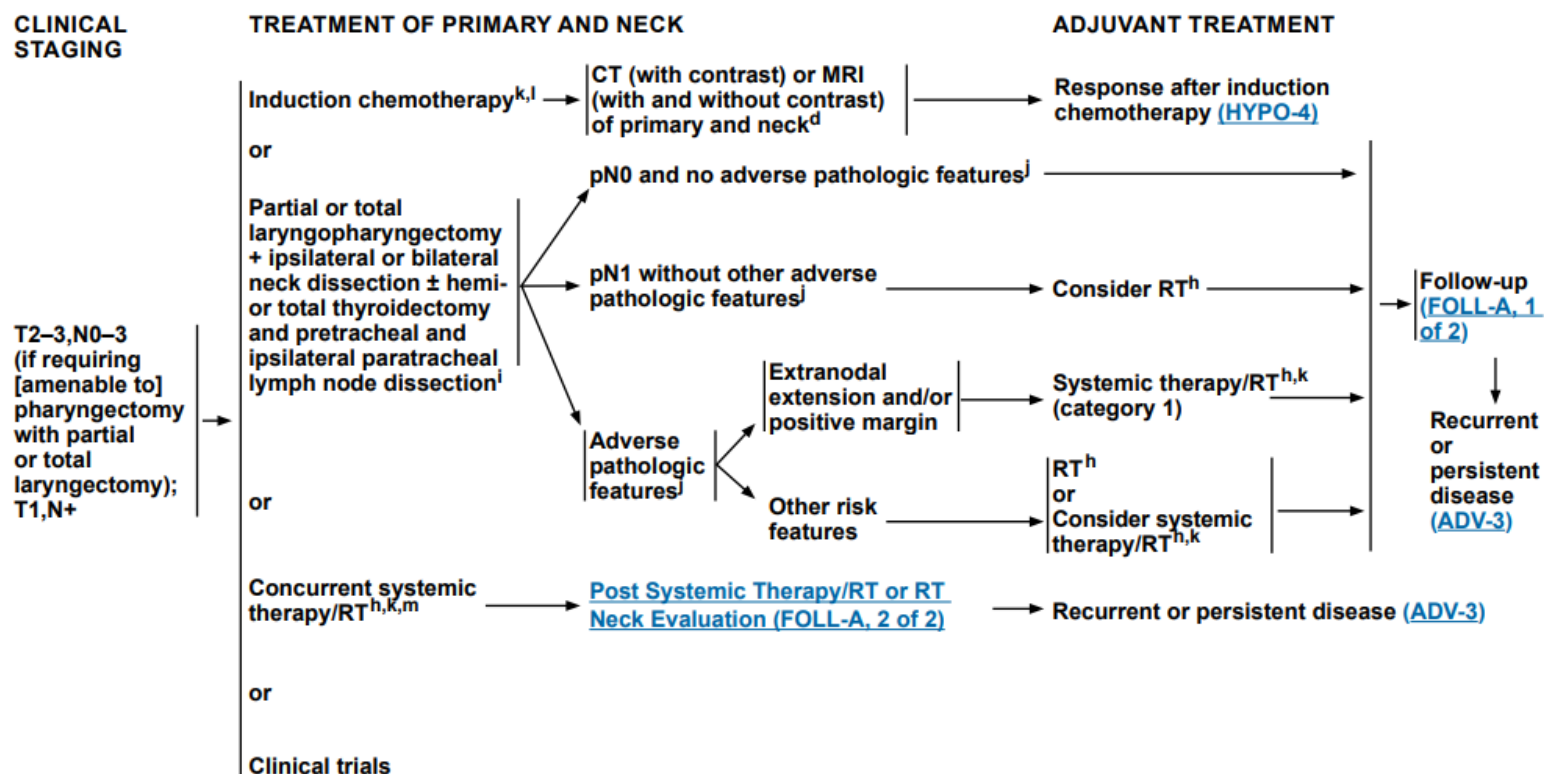
ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

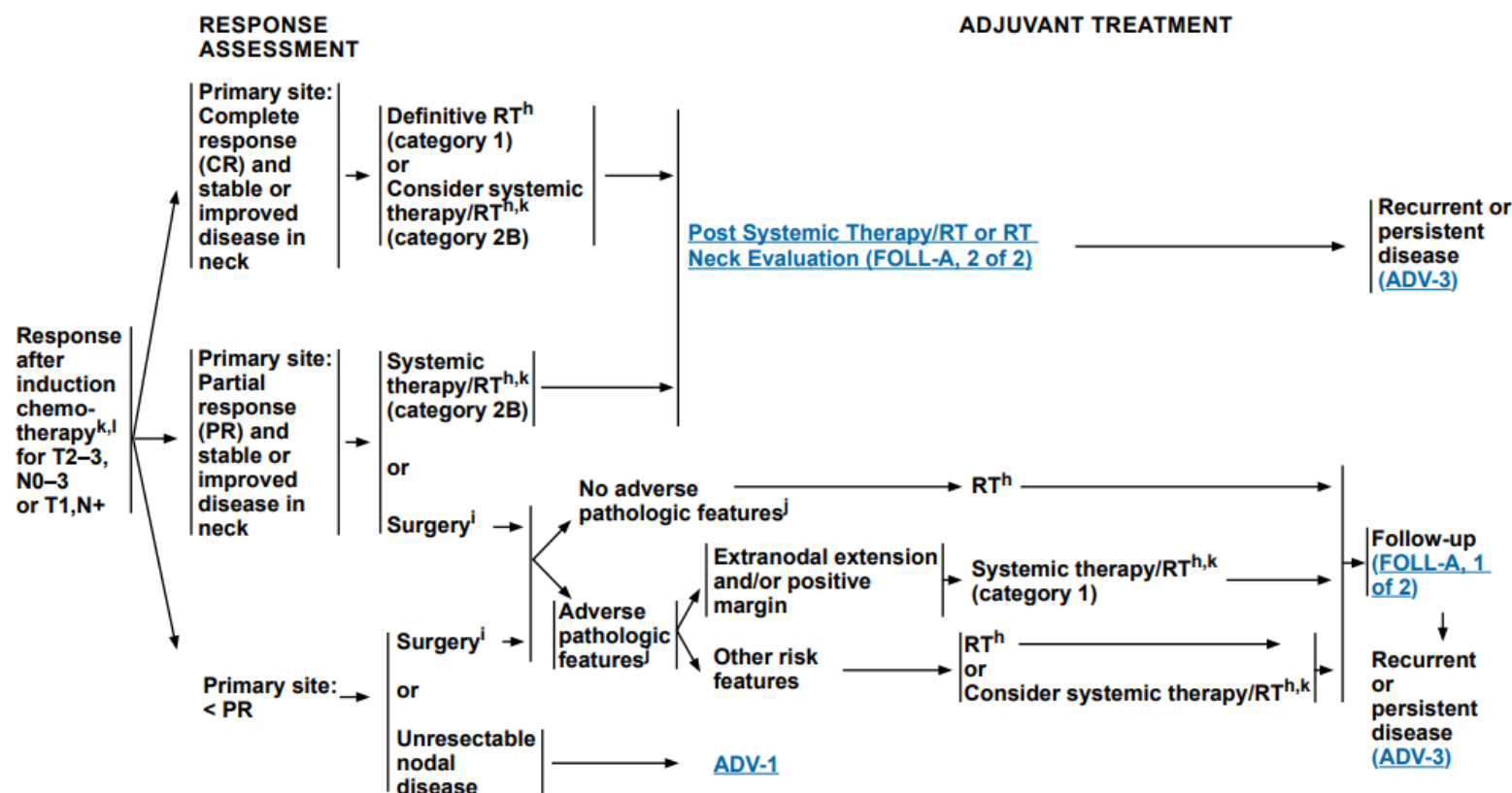
^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

^m When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

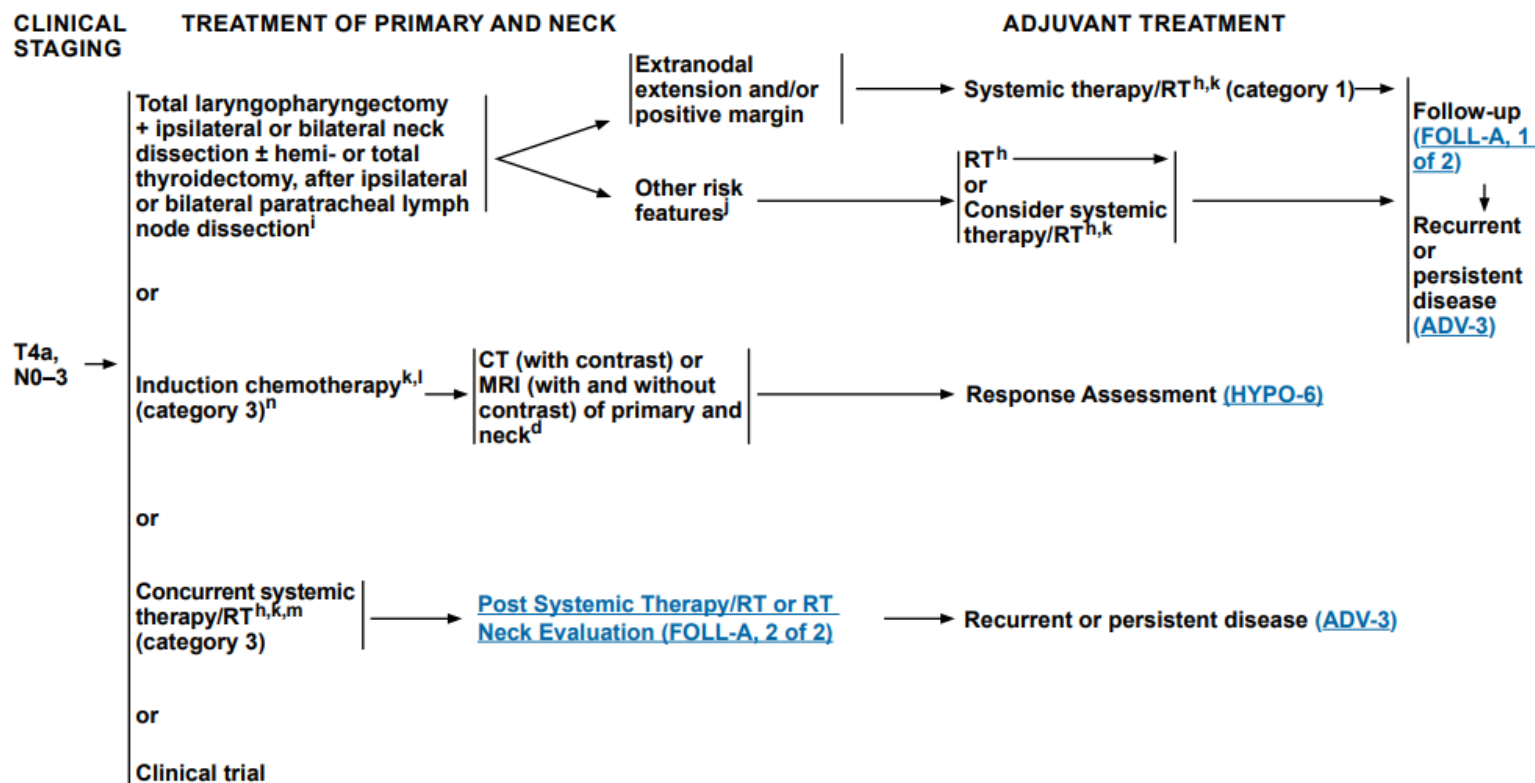
^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Hypopharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

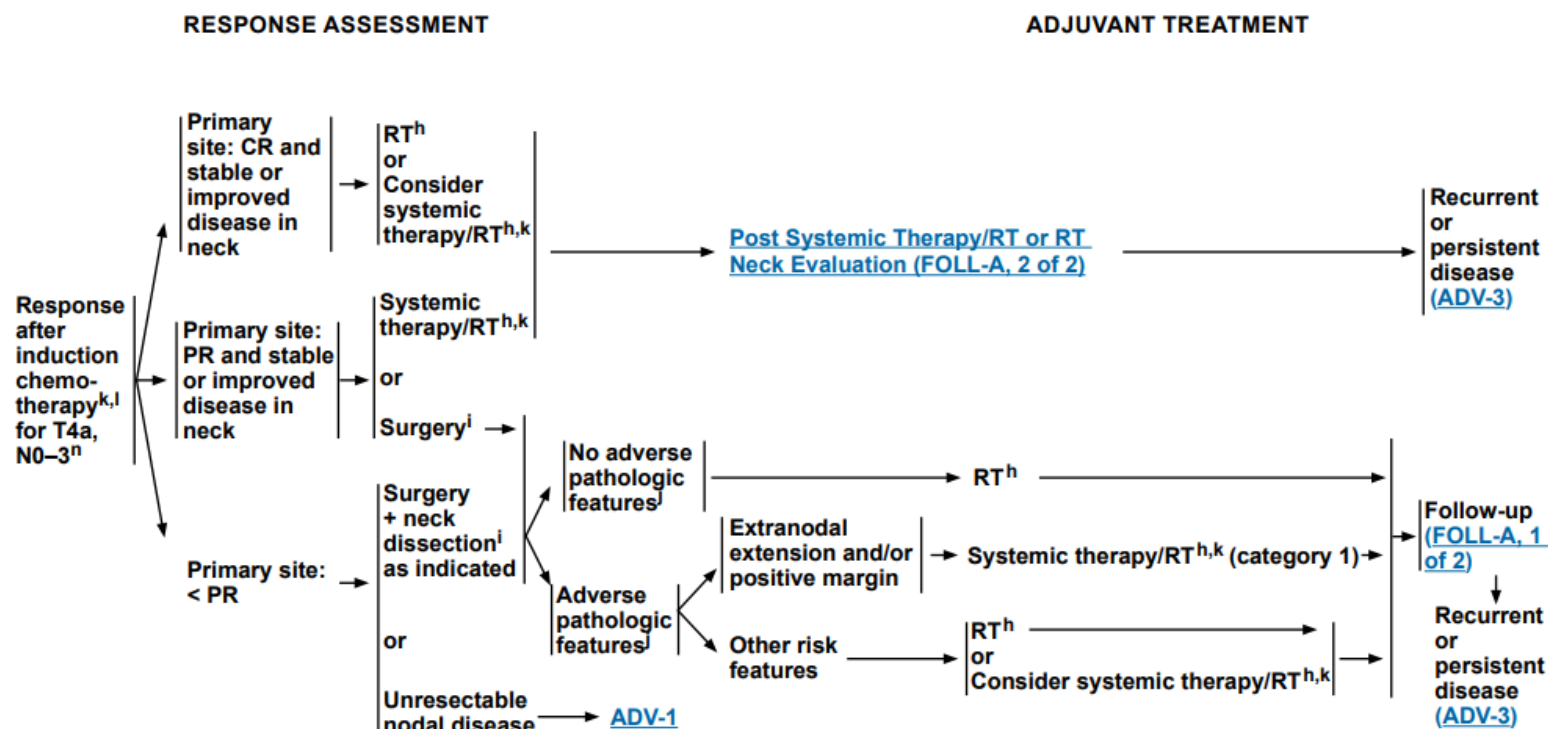
^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

^m When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

ⁿ See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^h [Principles of Radiation Therapy \(HYPO-A\)](#).

ⁱ [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^l In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

ⁿ See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY^{1,2}

DEFINITIVE:

RT Alone

• PTV

- ▶ **High risk:** Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ **Fractionation:**
 - 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks^{3,4}
 - 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks
 - Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - Hyperfractionation: 81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
- ▶ **Low to intermediate risk:** Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{6,7}

• PTV

- ▶ **High risk:** Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ **Low to intermediate risk:** 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Particular attention to speech and swallowing is needed during therapy.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1333–1338.

⁵ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy [Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145–153]. Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HYPO-A
1 OF 2



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY^{1,2}

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT^{6,8-11}

• Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

- ▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote j on [HYPO-3](#))
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction; daily Monday–Friday) in 6–6.5 weeks
- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Particular attention to speech and swallowing is needed during therapy.

⁵ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁸ Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁹ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

¹⁰ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹¹ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HYPO-A
2 OF 2



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Nasopharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL STAGING	TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ⁱ	FOLLOW-UP
T1,N0,M0	Definitive RT to nasopharynx and elective RT ^j to neck	
T2,N0,M0	Definitive RT ^j ± concurrent systemic therapy ^k if high-risk features ^l	
T0 (EBV+) –2,N1,M0 or T3,N0,M0	Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} • Consider induction or adjuvant chemotherapy ^k if high-risk features ^l	Post Systemic Therapy/RT or RT Neck Evaluation (FOLL-A, 2 of 2)
T3–4,N1–3,M0 or Any T,N2–3,M0	Clinical trials (preferred) or Induction chemotherapy ^{k,m} followed by systemic therapy/RT ^{j,k} (preferred) (category 1) or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} followed by adjuvant chemotherapy ^k or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} (category 2B)	Recurrent or persistent disease (ADV-3)

ⁱ The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer ([Discussion](#)).

^j [Principles of Radiation Therapy \(NASO-A\)](#).

^k [Systemic Therapy for Nasopharyngeal Cancers \(NASO-B\)](#).

^l High-risk features include bulky tumor volume, high serum EBV DNA copy number.

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CLINICAL STAGING	TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ⁱ	FOLLOW-UP
T1,N0,M0	Definitive RT to nasopharynx and elective RT ^j to neck	
T2,N0,M0	Definitive RT ^j ± concurrent systemic therapy ^k if high-risk features ^l	
T0 (EBV+) –2,N1,M0 or T3,N0,M0	Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} • Consider induction or adjuvant chemotherapy ^k if high-risk features ^l	Post Systemic Therapy/RT or RT Neck Evaluation (FOLL-A, 2 of 2)
T3–4,N1–3,M0 or Any T,N2–3,M0	Clinical trials (preferred) or Induction chemotherapy ^{k,m} followed by systemic therapy/RT ^{j,k} (preferred) (category 1) or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} followed by adjuvant chemotherapy ^k or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} (category 2B)	Recurrent or persistent disease (ADV-3)

ⁱ The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer ([Discussion](#)).

^j [Principles of Radiation Therapy \(NASO-A\)](#).

^k [Systemic Therapy for Nasopharyngeal Cancers \(NASO-B\)](#).

^l High-risk features include bulky tumor volume, high serum EBV DNA copy number.

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2024, 12/08/2023 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NASO-2



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone (for T1,N0 or patients who are not eligible to receive chemotherapy)

• PTV

- ▶ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 7–8 weeks^{2,3}
 - ◊ 69.96 Gy (2.12 Gy/fraction) daily Monday–Friday in 6–7 weeks⁴
- ▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:⁶

(preferred for patients eligible for chemotherapy)

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 7–8 weeks²
- ▶ Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁵

Hyperfractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: See [RAD-A](#) for irradiation dosing schedule.

IMRT is recommended for cancers of the nasopharynx to minimize dose to critical structures. Proton therapy can be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² Care should be taken to avoid critical neural structures; therefore, 1.8 Gy/fraction can be considered.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard systemic therapy/RT for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172-180.

⁵ Suggest 44–50 Gy in sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁶ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SYSTEMIC THERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCERS^a

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, performance status [PS], goals of therapy).

Induction ^b /Sequential Systemic Therapy	Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)
Preferred Regimens • Gemcitabine/cisplatin (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)¹ • Docetaxel/cisplatin/5-FU (dose-adjusted) (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)²⁻⁴ Other Recommended Regimens ▶ Cisplatin/5-FU⁵ ▶ Docetaxel/cisplatin (category 2B)⁶ ▶ Following induction, agents used with concurrent systemic therapy/RT typically include weekly cisplatin⁷ or carboplatin⁸	Preferred Regimens First-Line^d • Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{16,17} • Cisplatin/gemcitabine + toripalimab-tpzi (category 1)¹⁸ • Cisplatin/gemcitabine + other PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{18,19,20} Subsequent-Line • Toripalimab-tpzi (if disease progression on or after platinum-containing therapy)²¹
Systemic Therapy/RT Followed by Adjuvant Chemotherapy	Other Recommended Regimens
Preferred Regimens • Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU^{7,9} Other Recommended Regimens • Cisplatin + RT followed by carboplatin/5-FU¹⁰ • Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy^{c,11} • Cisplatin + RT followed by capecitabine (for T4,N1–3 or any T,N2–3) (category 2B)¹² Useful in Certain Circumstances • If cisplatin ineligible or intolerant, carboplatin may be used as an alternative: ▶ Carboplatin + RT followed by carboplatin/5-FU^{8,13}	First-Line^d • Combination Therapy ▶ Cisplatin/5-FU^{22,23} ▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel²⁴ or paclitaxel²² ▶ Carboplatin/cetuximab²⁵ ▶ Gemcitabine/carboplatin¹ • Single Agents ▶ Cisplatin^{26,27} ▶ Carboplatin²⁸ ▶ Paclitaxel²⁹ ▶ Docetaxel^{30,31} ▶ 5-FU²⁷ ▶ Methotrexate^{23,32} ▶ Gemcitabine³³ ▶ Capecitabine³⁴ Subsequent-Line • Immunotherapy ▶ Nivolumab if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{35,36} ▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1–positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)³⁷
Reirradiation + Concurrent Systemic Therapy	Useful in Certain Circumstances
• Platinum-based regimens (eg, cisplatin, or carboplatin only if cisplatin ineligible/intolerant)^{14,15}	Subsequent-Line • Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])³⁶

^a The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer.

^b The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site (see disease-specific site in the [Head and Neck Table of Contents](#)).

^c Use of cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy is a category 2B recommendation for stage T3–4,N1–3,M0 or any T,N2–3,M0 disease; it is a category 2A recommendation for all other stages when indicated.

^d If not previously used, these regimens may be considered in subsequent-line therapy as other recommended regimens.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

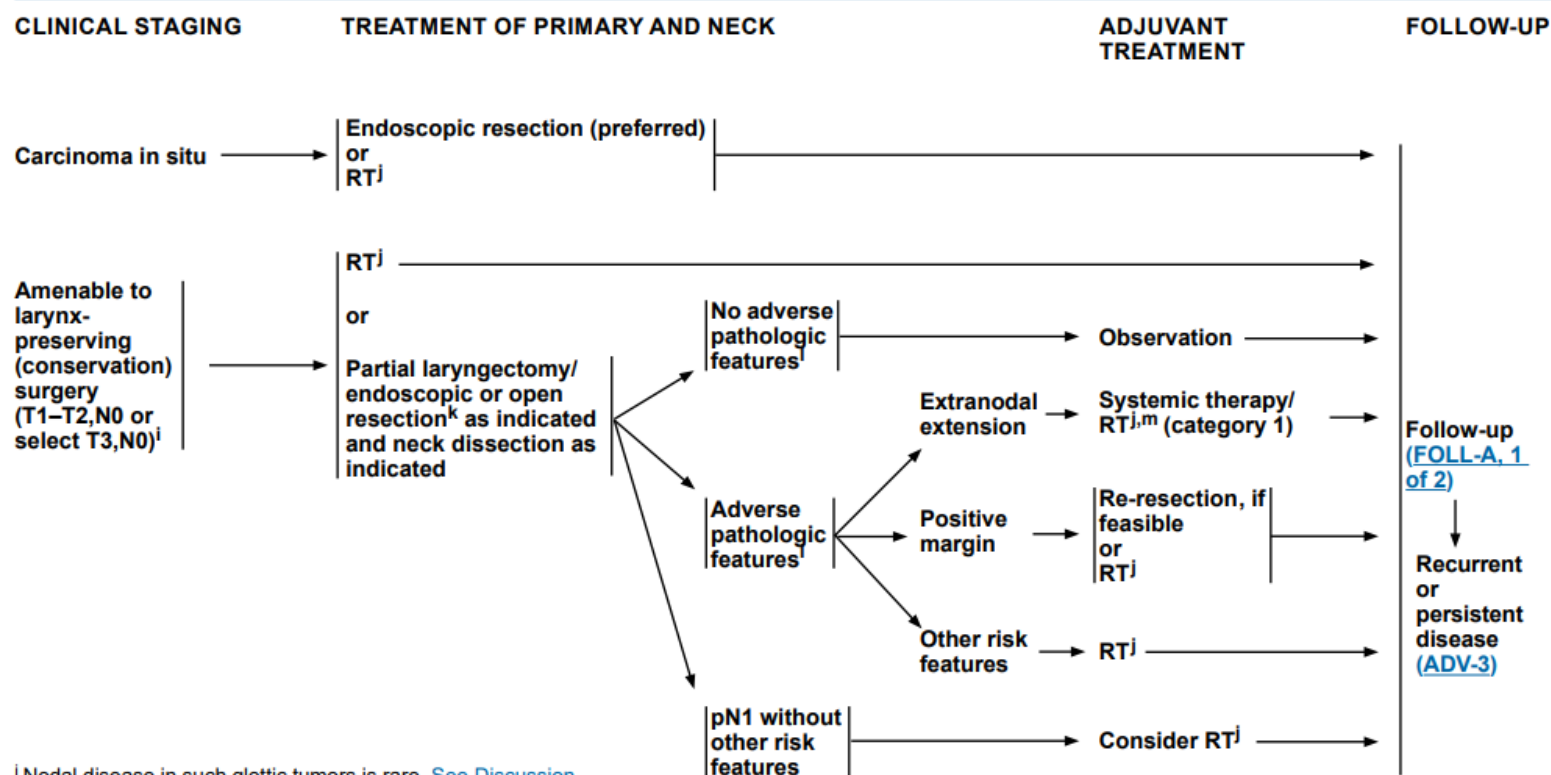
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

NASO-B
1 OF 3



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Glottic Larynx



ⁱ Nodal disease in such glottic tumors is rare. [See Discussion.](#)

^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\).](#)

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\).](#)

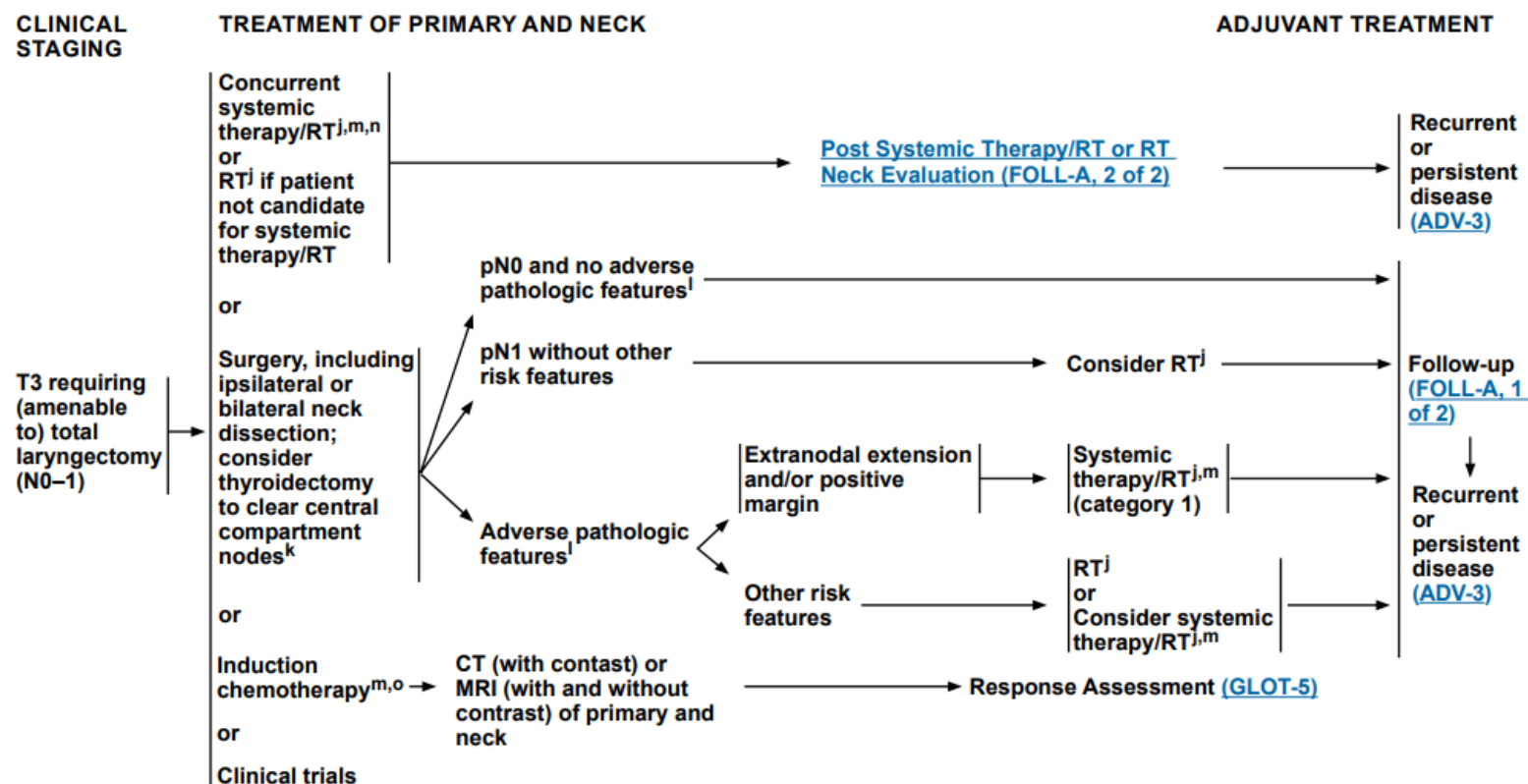
^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\).](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GLOT-2



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

ⁿ When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

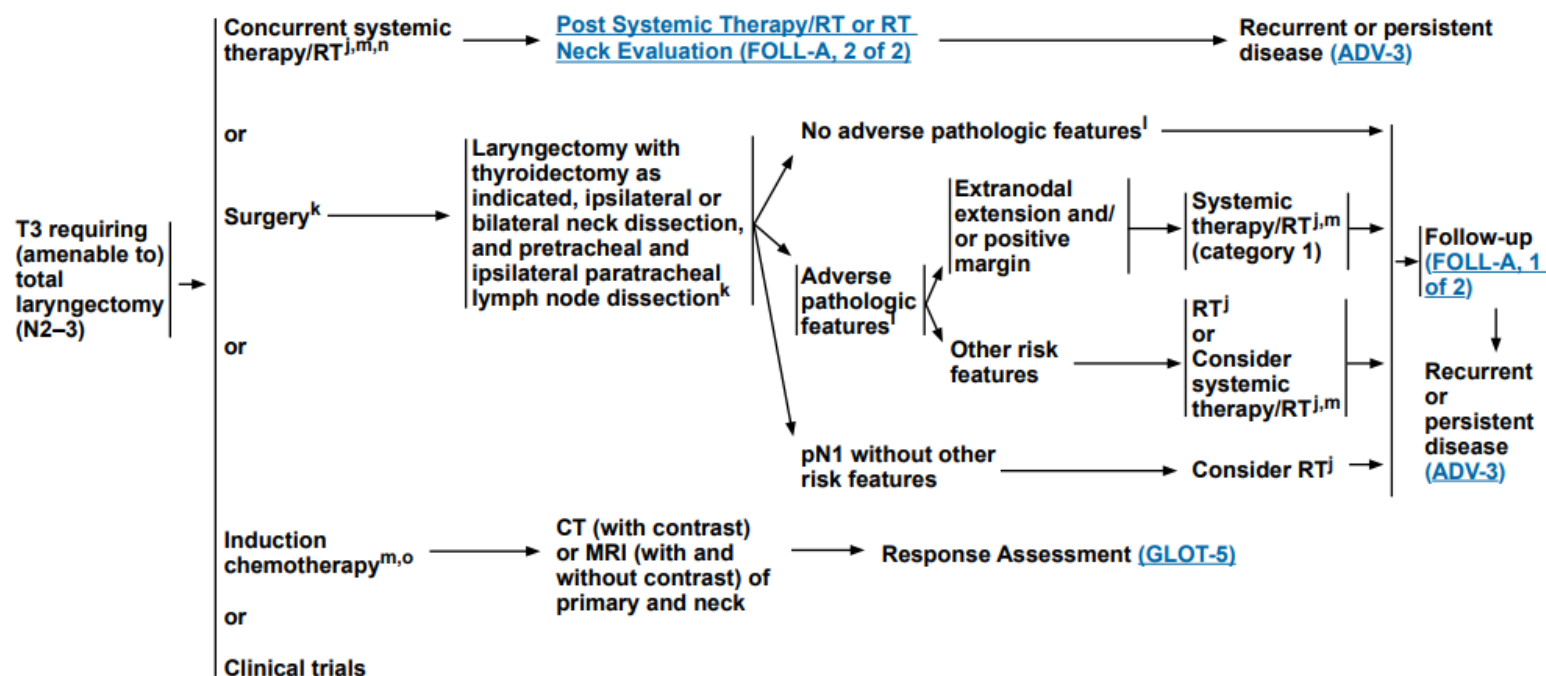
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GLOT-3

CLINICAL STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

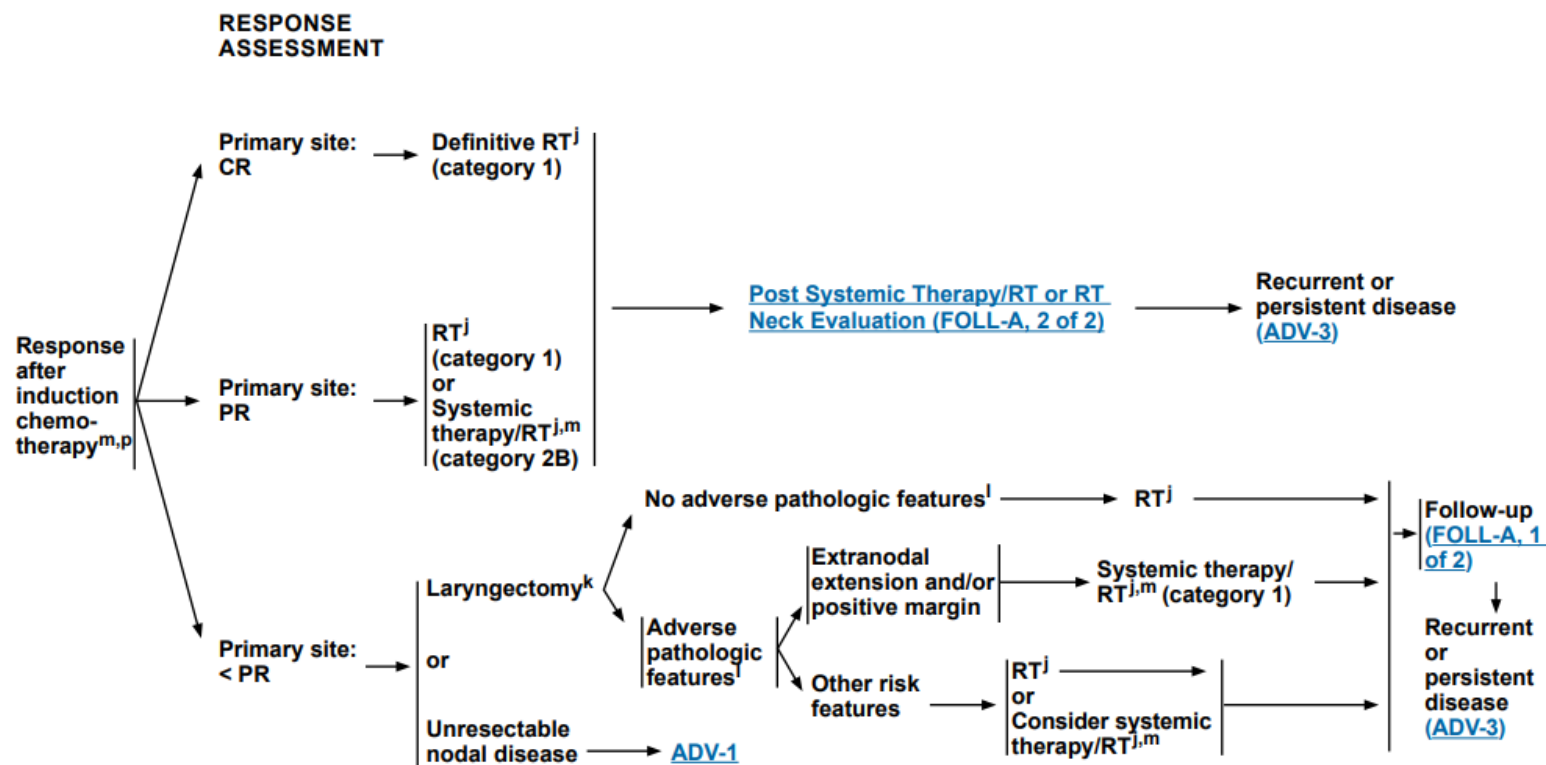
^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

ⁿ When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

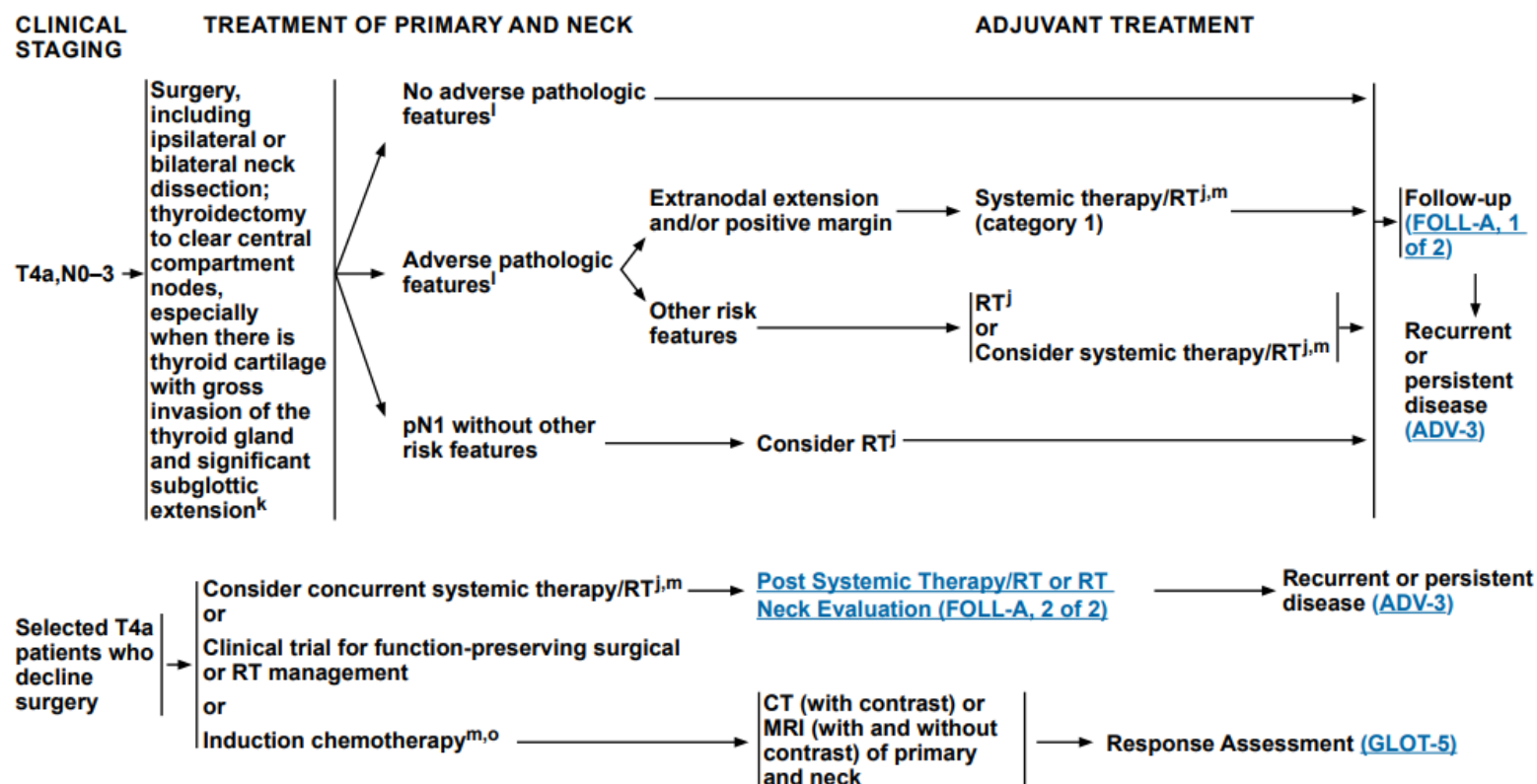
^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^p In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j [Principles of Radiation Therapy \(GLOT-A\)](#).

^k [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion, and subglottic extension ([Discussion](#)).

^m [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

- Tis,N0: 60.75 Gy (2.25 Gy/fraction) to 66 Gy (2.0 Gy/fraction)
- T1,N0:
 - ▶ 63 Gy (2.25 Gy/fraction, preferred) to 66 Gy (2.0 Gy/fraction)
 - or
 - ▶ 50 Gy (3.12 Gy/fraction) to 52 Gy (3.28 Gy/fraction)²
- T2,N0: 65.25 (2.25 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ≥T2,N1:
 - ▶ PTV
 - ◊ High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - Fractionation: 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks³
 - Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - Hyperfractionation: 79.2–81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction, twice daily)
 - ◊ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{5,6}

• PTV

- ▶ High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- ▶ Low to intermediate risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ See Principles of Radiation Techniques (RAD-A) and Discussion.

² Gowda RV, Henk JM, Mais KL, et al. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. Radiother Oncol 2003;68:105-111.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers (SYST-A).

⁶ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG 0129) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010;363:24-35). When carboplatin and 5-FU are used, then the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy (Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:145-153). Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT^{5,7-10}

- Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.
- PTV
 - High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote 1 on [GLOT-3](#)).
 - ◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks
 - Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Bernier J, D'Amico C, O'Sullivan M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.

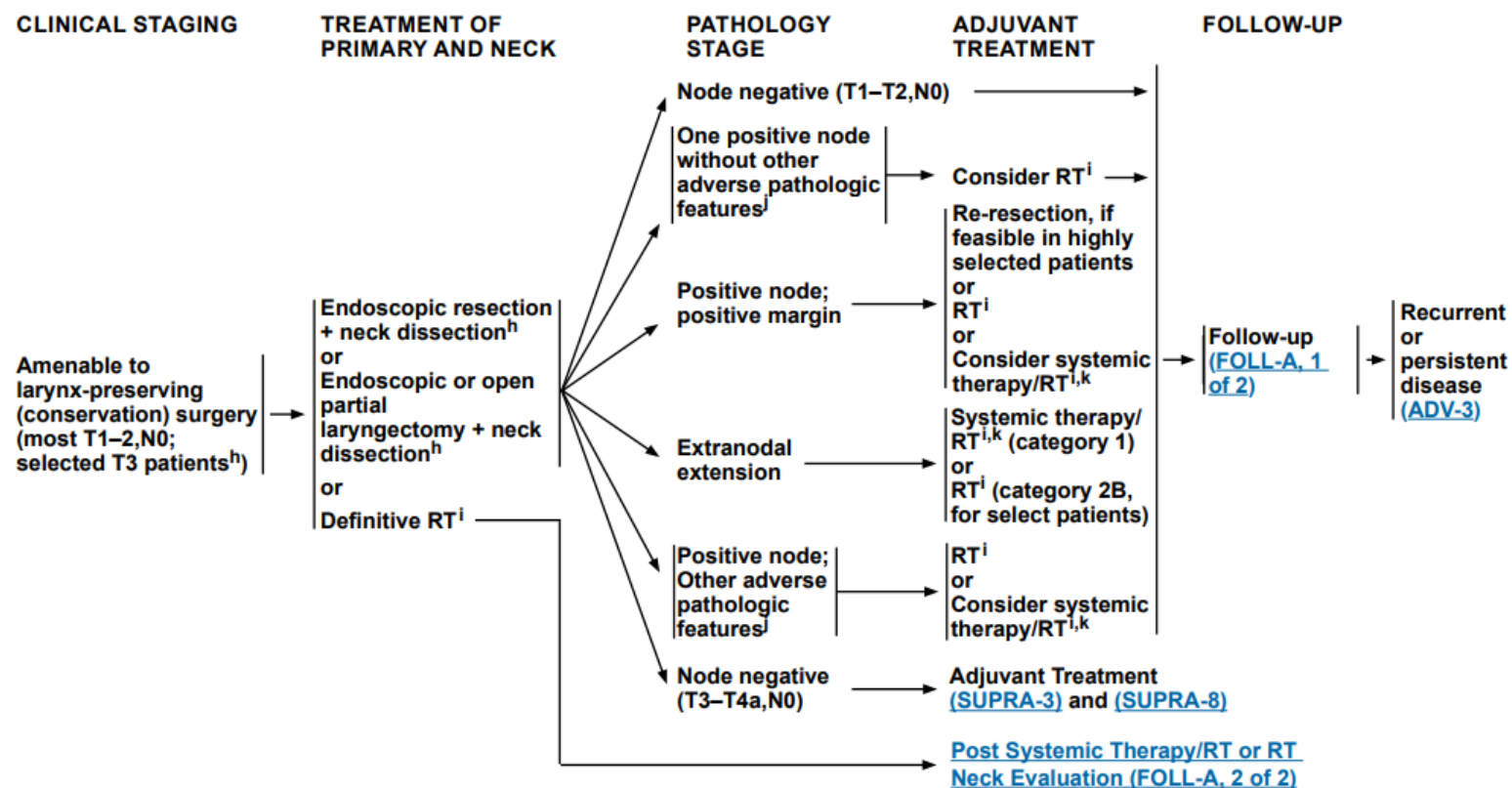
⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GLOT-A
2 OF 2



^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

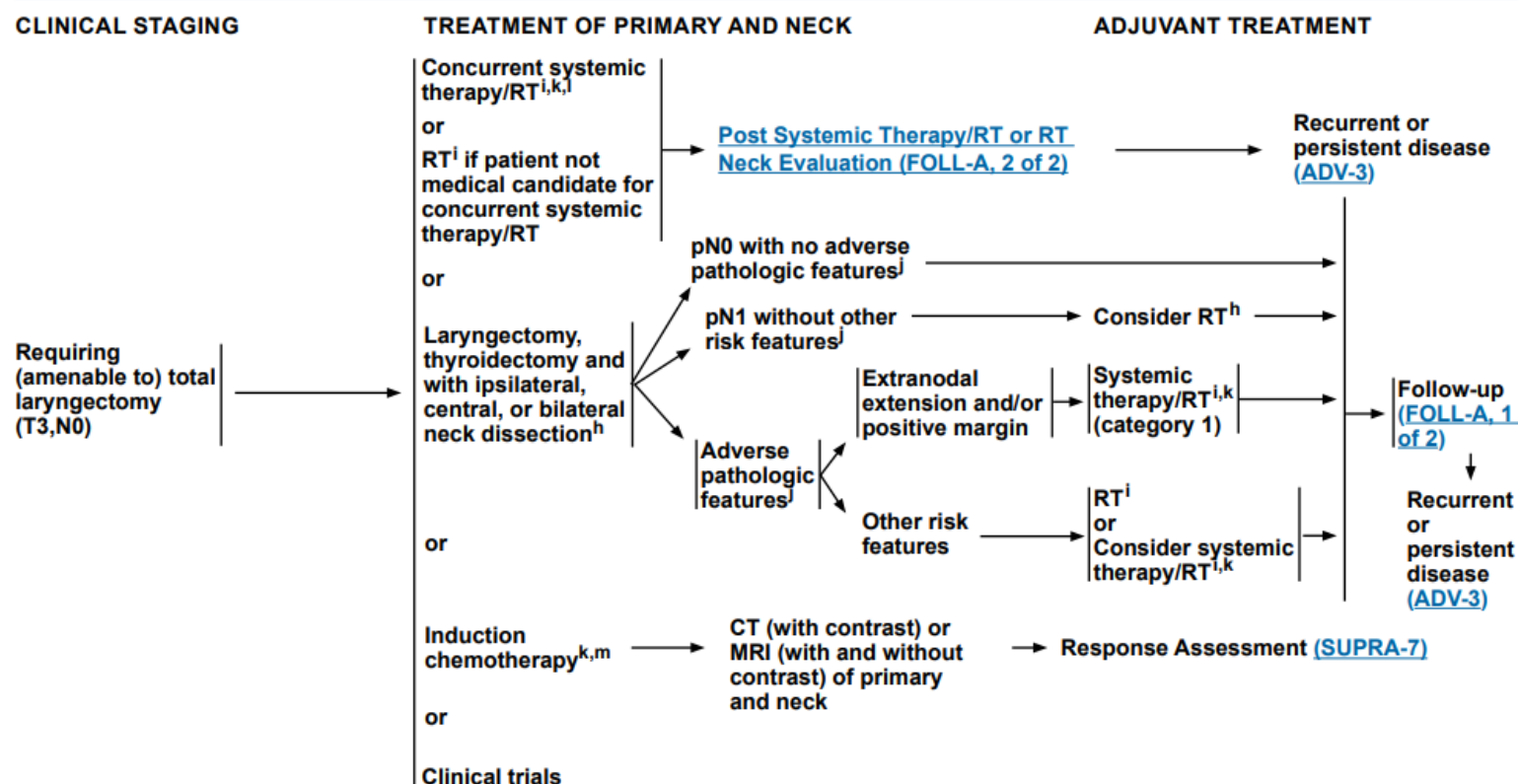
^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-2



^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^l Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

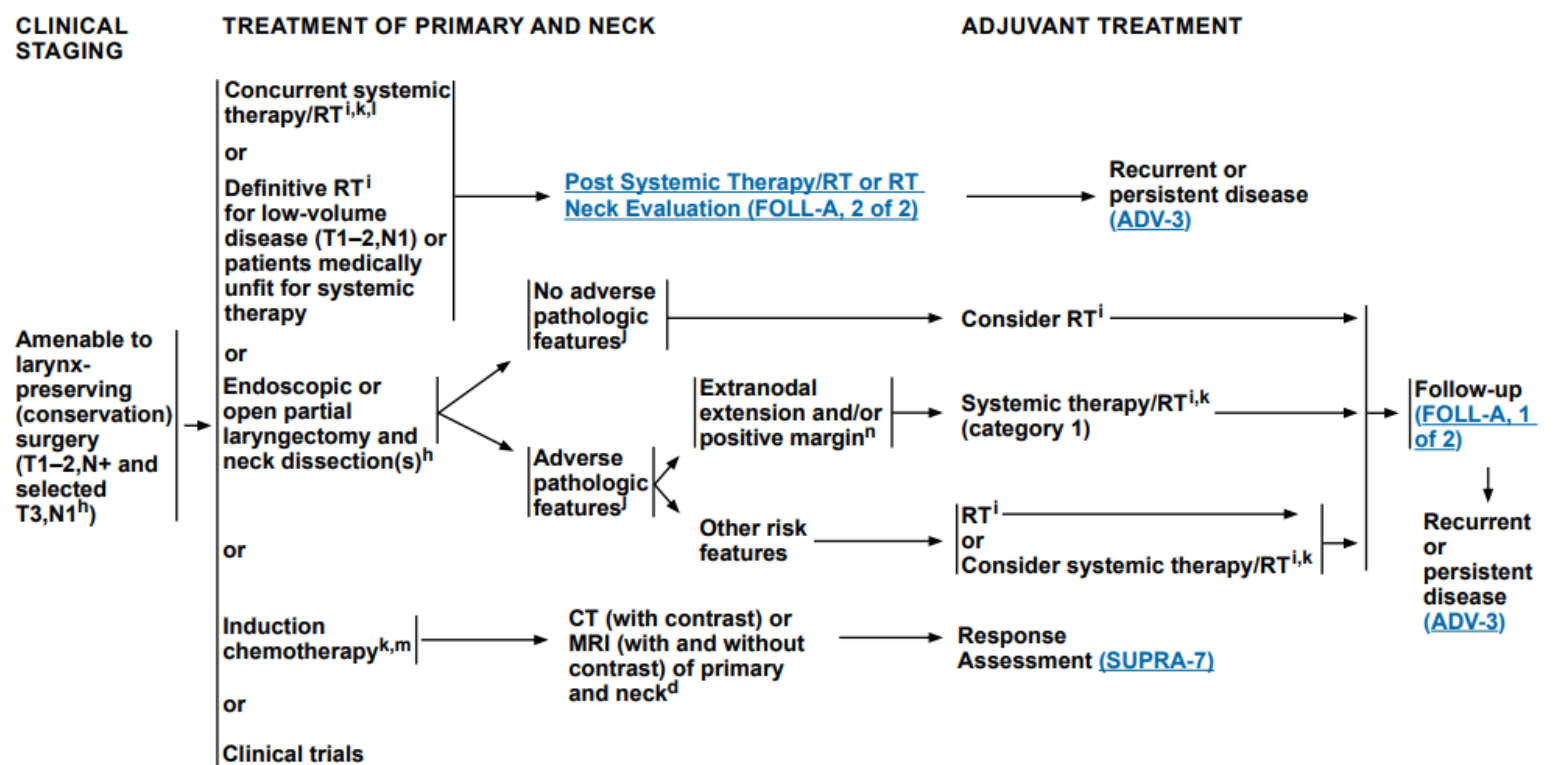
^l When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-3



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^l When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

ⁿ In highly select patients, re-resection (if negative margins are feasible and can be achieved without total laryngectomy) where it would potentially change the subsequent indication for chemotherapy.

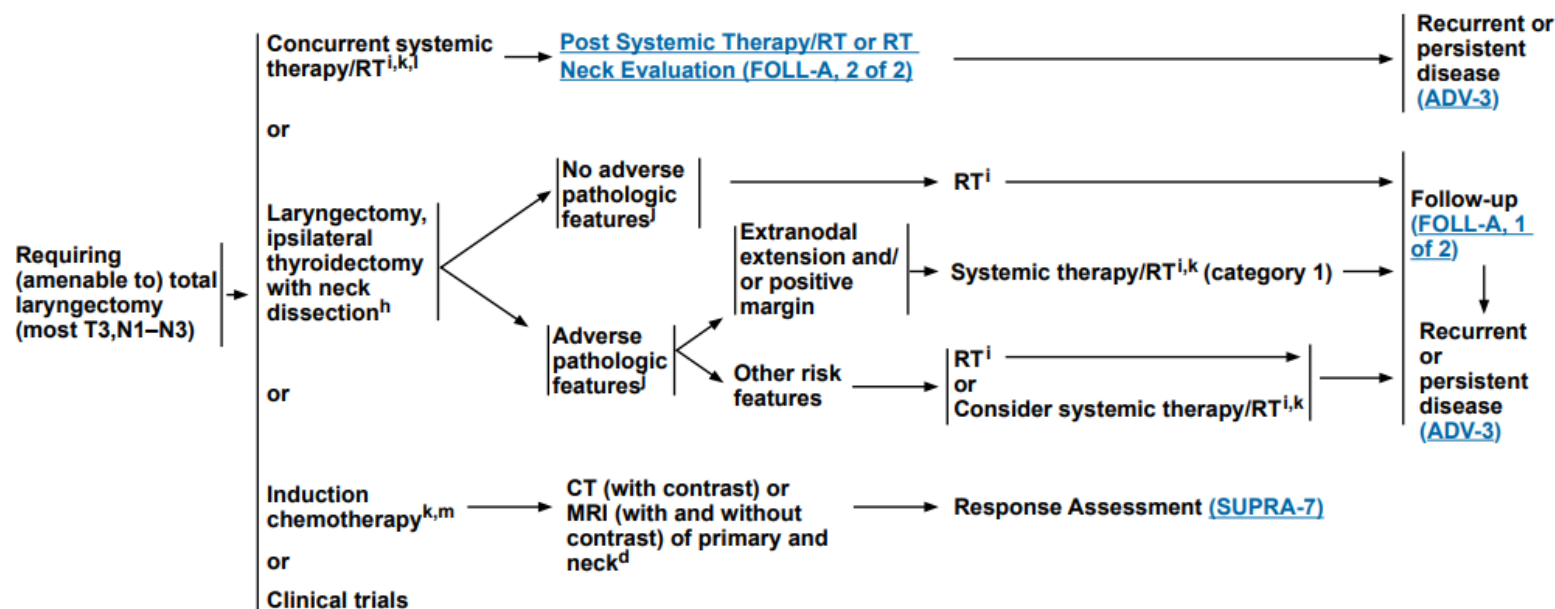
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CLINICAL STAGING

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

ADJUVANT TREATMENT



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

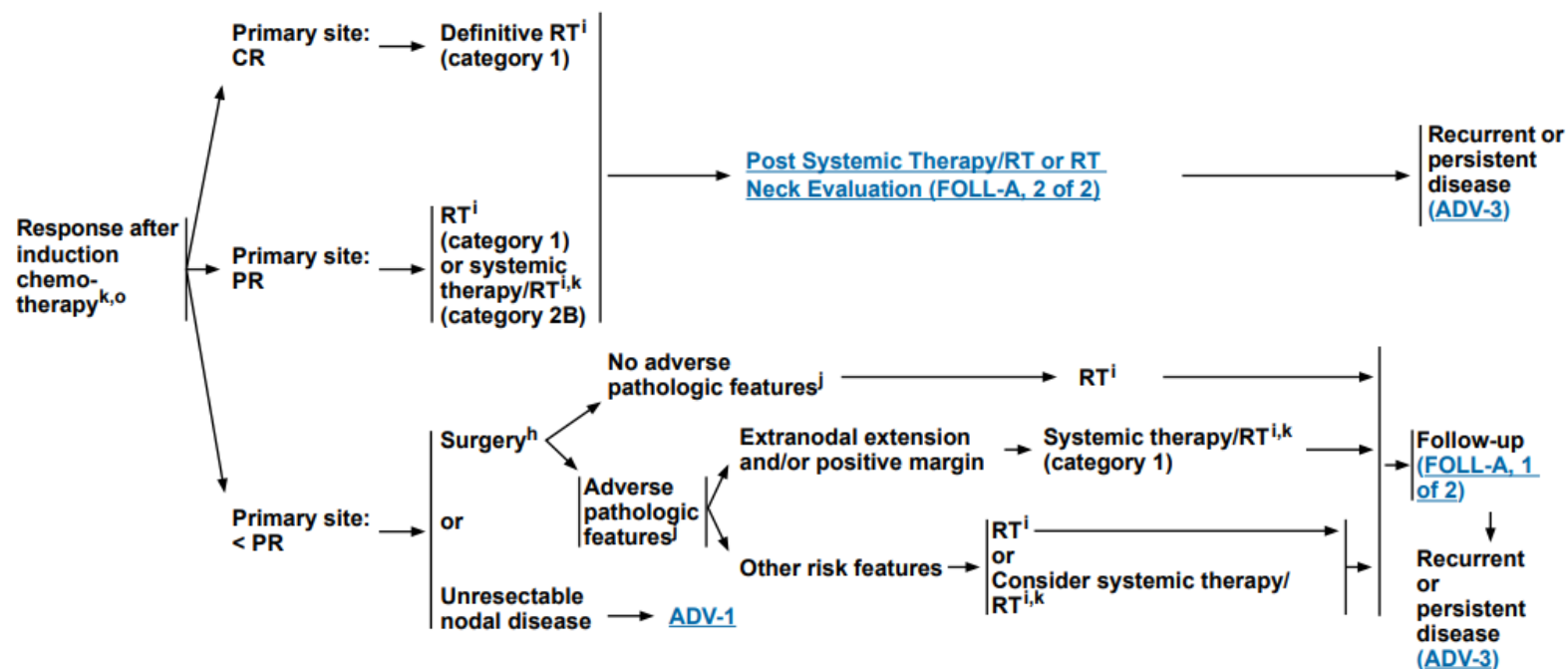
^l When using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). [See Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

RESPONSE ASSESSMENT



^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^o In randomized clinical trials, assessment of response has been done after 2 or 3 cycles.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

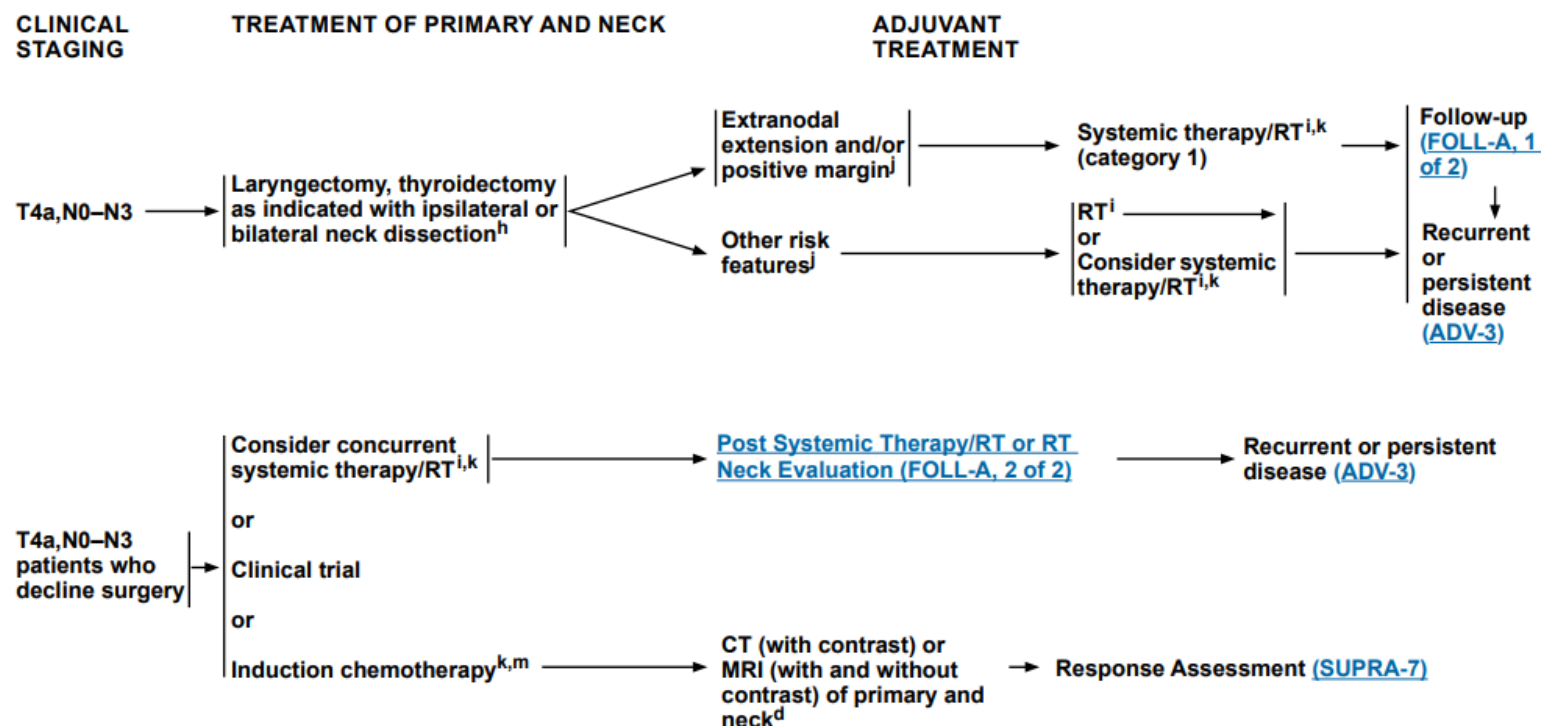
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Supraglottic Larynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^d [Principles of Imaging \(IMG-A\)](#).

^h [Principles of Surgery \(SURG-A\)](#).

ⁱ [Principles of Radiation Therapy \(SUPRA-A\)](#).

^j Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion ([Discussion](#)).

^k [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

^m See [Discussion](#) on induction chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-8



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

DEFINITIVE:

RT Alone

- T1–3,N0–1: 66–70 Gy conventional (2.0 Gy/fraction)²
- PTV
 - High risk: Primary tumor and involved lymph nodes [this includes possible local subclinical infiltration at the primary site and at the high-risk level lymph node(s)]
 - ◊ Fractionation: 66 Gy (2.2 Gy/fraction) to 70 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–7 weeks³
 - ◊ Concomitant boost accelerated RT:
 - 72 Gy/6 weeks (1.8 Gy/fraction, large field; 1.5 Gy boost as second daily fraction during last 12 treatment days)
 - 66–70 Gy (2.0 Gy/fraction; 6 fractions/wk accelerated)
 - ◊ Hyperfractionation: 79.2–81.6 Gy/7 weeks (1.2 Gy/fraction twice daily)
 - Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread
 - ◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

CONCURRENT SYSTEMIC THERAPY/RT:^{5,6}

• PTV

- High risk: Typically 70 Gy (2.0 Gy/fraction)
- Low to intermediate and low risk: 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended. Use of proton therapy is an area of active investigation. Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

² For select T1–2,N0 tumors, accelerated fractionation may be used.

³ For doses >70 Gy, some clinicians feel that the fractionation should be slightly modified (eg, <2.0 Gy/fraction for at least some of the treatment) to minimize toxicity. An additional 2–3 doses can be added depending on clinical circumstances.

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁶ Based on published data, concurrent systemic therapy/RT most commonly uses conventional fractionation at 2.0 Gy per fraction to a typical dose of 70 Gy in 7 weeks with single-agent cisplatin given every 3 weeks at 100 mg/m²; 2–3 cycles of chemotherapy are used depending on the radiation fractionation scheme (RTOG) (Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35). When carboplatin and 5-FU are used, the recommended regimen is standard fractionation plus 3 cycles of chemotherapy [Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145–153]. Other fraction sizes (eg, 1.8 Gy, conventional), multiagent chemotherapy, other dosing schedules of cisplatin, or altered fractionation with chemotherapy are efficacious, and there is no consensus on the optimal approach. In general, the use of concurrent systemic therapy/RT carries a high toxicity burden; multiagent chemotherapy will likely further increase the toxicity burden. For any systemic therapy/RT approach, close attention should be paid to published reports for the specific chemotherapy agent, dose, and schedule of administration. Systemic therapy/RT should be performed by an experienced team and should include substantial supportive care.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-A
1 OF 2

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY¹

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT^{5,7-10}

• Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

▶ High risk: Adverse pathologic features such as positive margins (see footnote j on [SUPRA-3](#)).

◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks

▶ Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread

◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

Either IMRT (preferred) or 3D-CRT is recommended. Use of proton therapy is an area of active investigation.

Proton therapy may be considered when normal tissue constraints cannot be met by photon-based therapy, or when photon-based therapy causes compromise of standard radiation dosing to tumor or postoperative volumes.

¹ See [Principles of Radiation Techniques \(RAD-A\)](#) and [Discussion](#).

⁴ Suggest 44–50 Gy in 3D-CRT and sequentially planned IMRT or 54–63 Gy with IMRT dose painting technique (dependent on dose per fraction).

⁵ [Principles of Systemic Therapy for Non-Nasopharyngeal Cancers \(SYST-A\)](#).

⁷ Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945-1952.

⁸ Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350:1937-1944.

⁹ Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 2005;27:843-850.

¹⁰ Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1198-1205.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUPRA-A
2 OF 2

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Oral Cavity [including mucosal lip], Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, and Occult Primary)

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy). Next-generation sequencing (NGS) genomic profiling, including testing for combined positive score (CPS), may be considered to guide patient treatment options, including clinical trials.
- The preferred chemoradiotherapy approach for fit patients with locally advanced disease remains concurrent cisplatin and radiotherapy.
- Cisplatin-based induction chemotherapy can be used, followed by radiation-based locoregional treatment (ie, sequential chemoRT). However, an improvement in overall survival with the incorporation of induction chemotherapy compared to proceeding directly to state-of-the-art concurrent chemoRT (cisplatin preferred, category 1) has not been established in randomized studies.
- Cisplatin-based induction chemotherapy followed by high-dose, every-3-week cisplatin chemoradiotherapy is associated with toxicity concerns.^{1,2}
- After induction chemotherapy, multiple options can be used for the radiation-based portion of therapy, including radiotherapy alone, particularly for patients with CR after induction chemotherapy.

Primary Systemic Therapy + Concurrent RT
Preferred Regimens • High-dose cisplatin (category 1)^{3,4} • Carboplatin/infusional 5-FU (category 1)^{5,6} Other Recommended Regimens • Weekly cisplatin (40 mg/m²)^{7,8} • Carboplatin/paclitaxel (category 2B)⁹ Useful in Certain Circumstances • Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰ • 5-FU/hydroxyurea (category 2B)¹¹ • Cetuximab (category 2B)¹² • Cisplatin/infusional 5-FU (category 2B)¹³ • Cisplatin/paclitaxel (category 2B)¹¹ Select ethmoid/maxillary sinus cancers (ie, small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): • Carboplatin/etoposide ± concurrent RT¹⁴ • Cisplatin/etoposide ± concurrent RT^{14,15} • Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine¹⁶ (followed by RT-based treatment) (category 2B)

Induction ^a /Sequential Systemic Therapy
Preferred Regimens • Docetaxel/cisplatin/5-FU¹⁷⁻²⁰ (category 1 if induction is chosen) Other Recommended Regimens • Paclitaxel/cisplatin/infusional 5-FU²¹ Useful in Certain Circumstances • Carboplatin/paclitaxel/cetuximab²² (category 2B) For Newly Diagnosed T3, T4a Ethmoid Sinus Tumor • Etoposide/cisplatin (category 2B) • Docetaxel/cisplatin/fluorouracil (category 2B).
Systemic Therapy/RT Following Induction Therapy, or Combination Chemotherapy for Recurrent/Persistent Disease ^{2,23,24}
Preferred Regimens • Weekly carboplatin + concurrent RT • Weekly cisplatin (category 2B) + concurrent RT Useful in Certain Circumstances Regimens • Weekly cetuximab + concurrent RT

Postoperative Systemic Therapy/RT
Preferred Regimens • Cisplatin (category 1 for high-risk^b non-oropharyngeal cancers)²⁵⁻³⁰ Other Recommended Regimens • None Useful in Certain Circumstances • Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰ • Docetaxel/cetuximab (category 2B)³¹ (if cisplatin ineligible and extranodal extension and/or positive margins)

[Regimens for Recurrent, Unresectable, or Metastatic Disease](#)

^a The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site. See disease-specific site in the [Head and Neck Table of Contents](#).

^b Adverse pathologic features: extranodal extension and/or positive margins or close margins.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

SYST-A
1 OF 4

Alberta Health Service, 2022 [1].

Laryngeal cancer, version 1.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Gremium bestehend aus verschiedenen Fachdisziplinen ohne Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from 2000 to December 2020
- The ECRI Guidelines Trust[®] and Canadian Partnership Against Cancer Guidelines Database were also searched from 2008 to December 2020 for guidelines on laryngeal cancer.

LoE

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

GoR

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Empfehlungen

Advanced Glottic Cancer^{3, 4, 12}

Advanced glottic tumours have significant functional impacts on airway, voice, and swallowing. There is also increased risk of nodal metastasis.

Table 2. Summary of Treatment Options for Advanced Glottic Cancer (Level of Evidence II Strength of Recommendation B)

T3Nx : RT + chemotherapy, salvage surgery for residual or recurrence, OR total laryngectomy with neck dissection.

- Recommend: T3 tumours with bulky or transglottic disease may be considered for total laryngectomy with neck dissection.
- Post-operative radiation is recommended in patients with adverse features

T4aNx: Total laryngectomy ± Chemoradiotherapy

Systemic Therapy Combined with Radiotherapy for Curative-Intent HNSCC:

Standard chemotherapy regimens include:

- Cisplatin (100 mg / m²) on days 1, 21, 43 when combined with radiation
- Alternative cisplatin delivery schedule daily (6mg/m²), weekly (40mg/m²) or cetuximab (400/250 mg/m²) could be considered for the patients in which bolus cisplatin (100 mg/m²) would be contraindicated or poorly tolerated¹³.
- Induction chemotherapy (i.e. TPF) is an option for individuals who otherwise would require total laryngectomy, however based on the results of the RTOG 91-11 demonstrating improved laryngeal preservation rates with concurrent administration, induction therapy is not preferred¹⁸.

Maghami E et al., 2020 [7].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing physicians and other health care providers on the diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck (SCCUP).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2008-2019

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- *Strength of recommendations.* The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Diagnostic and Therapeutic Surgical Procedures:

- Recommendation 2.1: Patients should undergo a complete operative upper aerodigestive tract evaluation of mucosal sites at risk (oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and larynx), including directed biopsy of any suspicious areas. Random biopsies of nonsuspicious areas have a low yield and should not be performed. Intraoperative advanced visualization techniques may be used to investigate potential primary sites for targeted biopsy (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.2: For patients with unilateral lymphadenopathy, if a primary site is not confirmed on initial evaluation, the surgeon should perform ipsilateral palatine tonsillectomy. If palatine tonsillectomy fails to identify a primary, ipsilateral lingual tonsillectomy may be performed. Bilateral palatine tonsillectomy may be considered according to clinical suspicion, at the discretion of the surgeon (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.3: For patients with bilateral lymphadenopathy, if a primary site is not confirmed on endoscopic examination, the surgeon may perform unilateral lingual tonsillectomy on the side with the greater nodal burden and may perform contralateral lingual tonsillectomy if the ipsilateral procedure fails to identify a primary. Bilateral palatine tonsillectomy after bilateral lingual tonsillectomy should be avoided (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4: For patients in whom the primary tumor is identified during operative upper aerodigestive tract evaluation and definitive surgical management is intended (including neck dissection), clinicians should make every effort to resect the identified primary using transoral techniques to a negative surgical margin (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.5: Tissue specimens from suspected primary sites (biopsies, palatine and lingual tonsillectomies) should be entirely submitted for histologic examination. Resection specimens should be anatomically oriented by the surgeon, and margin

evaluation should be performed. p16 immunohistochemistry may aid in evaluation of atypical or cauterized tissue for HPV-related SCC (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

- **Recommendation 2.6:** Intraoperative frozen section of biopsies of suspicious primary sites may be performed to confirm the presence of tumor prior to resection. Intraoperative frozen section evaluation of palatine or lingual tonsillectomy specimens should be performed when the primary tumor remains clinically undetected. The tissue should be entirely submitted for frozen section examination. Resection specimens should be anatomically oriented by the surgeon, and margin evaluation should be performed intraoperatively (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Surgical Considerations

- **Recommendation 3.1:** For unilateral, small-volume neck disease, either definitive surgery or radiotherapy may be offered after multidisciplinary discussion (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 3.2:** For small-volume bilateral neck disease with no clinical evidence of extranodal extension, either definitive surgery (with or without adjuvant therapy) or radiotherapy (with or without concurrent chemotherapy) may be offered after multidisciplinary discussion (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 3.3:** Large-volume bilateral neck disease and/or gross (macroscopic) extranodal extension (ENE) favor definitive chemoradiotherapy, given the possible increased morbidity of extensive bilateral neck dissection and increased likelihood of trimodality therapy in such cases (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- **Recommendation 3.4:** When primary surgery is planned, levels IIA, III, and IV should be routinely dissected in cases when an oropharyngeal primary is suspected or confirmed for SCCUP. Additional nodal basins should be considered for dissection depending on the extent of nodal burden (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Radiotherapy

- **Recommendation 4.1:** Patients receiving radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy as primary management of CUP should receive treatment to gross nodal disease, neck regions at risk of containing microscopic disease and the anatomic mucosal regions at risk of harboring the occult primary. Specific volumes treated will depend on the clinicopathologic presentation of the patient after complete workup as outlined in Recommendations 1 and 2. (Type: Evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong)
- **Recommendation 4.2:** Patients treated with primary radiotherapy for unilateral (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 8th N1) HPV-related adenopathy and carcinoma of unknown primary (CUP) should receive treatment to the gross node(s) and with consideration of coverage of putative primary sites in the ipsilateral tonsillar bed, ipsilateral soft palate, and the mucosa of the entire base of tongue, which may be modified based on prior surgical diagnostics (see Recommendation 2.2) at the discretion

of the radiation oncologist (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate). Note: Consideration may be given to including additional areas in the oropharynx in patients for whom a PET scan was not available or who did not undergo a contralateral tonsillectomy because of the low risk of an occult contralateral tonsillar primary. Patients presenting with bilateral (AJCC 8th N2) adenopathy and CUP require bilateral treatment of the oropharyngeal mucosa.

- Recommendation 4.3: Patients treated with primary radiotherapy for unilateral (AJCC 8th N1-N2b) HPV-negative nodal disease and SCCUP should receive treatment as to the above (Recommendation 4.2). Patients presenting with bilateral (AJCC 8th N2c) adenopathy and SCCUP should receive bilateral treatment of the oropharyngeal mucosa (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.4: In patients presenting with clinical scenarios highly suggestive of an occult cutaneous primary SCC, radiation of mucosal sites should be avoided (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.5: In patients with a clinicopathologic presentation highly suggestive of an occult nasopharyngeal primary, the mucosal radiation treatment may be limited to the nasopharynx. Nodal volumes in this scenario should be typical for nasopharyngeal management and include bilateral levels II-V, including retropharyngeal nodes (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.6: Patients treated with primary radiotherapy for unilateral involvement of multiple nodes and no clinical and radiologic evidence of ENE should routinely receive bilateral treatment (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.7: In addition to anatomic mucosal regions at risk, patients treated with primary radiotherapy for unilateral involvement of a single node and no clinical and radiologic evidence of ENE may consider treatment only to the unilateral involved neck (with the exception of those at risk for a nasopharyngeal primary (Recommendation 4.5) (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.8: Patients treated with primary radiotherapy for N3 and/or bilateral nodal involvement and/or clinical and/or radiologic evidence of ENE require bilateral neck treatment (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.9: For patients treated with primary radiotherapy, a biologically equivalent dose of 70 Gy over 7 weeks should be delivered to gross nodal disease. The biologically equivalent dose of approximately 50 Gy in 2 Gy fractions or slightly higher should be delivered to mucosal regions at risk of harboring the occult primary site and a biologically equivalent dose of 40 to 50 Gy in 2 Gy fractions electively to clinically and radiographically negative nodal regions at risk for microscopic spread of tumor (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 4.10: Patients receiving radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy adjuvant to surgical management of CUP should receive treatment to regions of the neck and mucosa at risk of containing microscopic disease. The need for treatment should be determined by the extent of the surgery performed and

pathologic results of the surgery (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 4.11: Patients for whom no primary site is pathologically identified at the time of surgery may benefit from treatment to the anatomic mucosal regions at risk of harboring the occult primary site, as defined in Recommendation 4.1. Nodal volumes requiring treatment are similar to those in Recommendations 4.5-4.7 (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.12: Adjuvant radiotherapy should not be administered to patients with a single pathologically positive node without ENE after high-quality neck dissection (definition in ASCO's management of the neck practice guideline) and in whom, after a thorough evaluation, no primary tumor is identified (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.13: Adjuvant radiotherapy should be administered to patients with multiple pathologically involved nodes and/or pathologic evidence of ENE (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.14: Adjuvant radiation dose to the dissected regions of neck should be the equivalent of 60 Gy to the node levels that harbored gross resected disease and 50 Gy to regions beyond this thought to be at risk for microscopic residual disease. Nodal regions from which nodes were determined to have pathologic ENE may be considered for higher doses of adjuvant radiation, the equivalent of 60 to 66 Gy (Type of recommendation: evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Systemic Therapy

- Recommendation 4.15: Concurrent administration of cisplatin with definitive radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy and with a suspected mucosal primary HPV/p16negative SCC in the presence of unresected AJCC 8th N2-N3 nodal disease (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.16: Concurrent administration of cisplatin with definitive radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy and with a suspected mucosal primary HPV/p16positive SCC in the presence of unresected multiple ipsilateral, or bilateral, lymph node involvement or lymph nodes .3 cm in size (Type of recommendation: evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.17: Concurrent administration of cisplatin to adjuvant radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy with a suspected mucosal primary SCC and pathologic evidence of ENE (Type of recommendation: evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.18: Concurrent administration of cisplatin with definitive radiotherapy should be offered to patients without contraindications to cisplatin chemotherapy and with an Epstein-Barr encoding region–positive stage II-IVA (AJCC 8th) carcinoma of unknown primary (Type of recommendation: evidence based, benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendations: strong).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2024)
am 11.01.2024

#	Suchfrage
1	[mh "squamous cell carcinoma of head and neck"]
2	(head OR neck OR mouth OR oral OR gingival OR lip* OR palatal OR salivary OR tongue OR otorhinolaryngologic OR laryngeal OR larynx OR nose OR sinonasal OR nasal OR nasopharyngeal OR pharyngeal OR oropharyngeal OR hypopharyngeal OR pharynx):ti
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 11.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	squamous cell carcinoma of head and neck[mh]
2	head[ti] OR neck[ti] OR mouth[ti] OR oral[ti] OR gingival[ti] OR lip[ti] OR lips[ti] OR palatal[ti] OR salivary[ti] OR tongue[ti] OR otorhinolaryngologic[ti] OR laryngeal[ti] OR larynx[ti] OR nose[ti] OR sinonasal[ti] OR nasal[ti] OR nasopharyngeal[ti] OR pharyngeal[ti] OR oropharyngeal[ti] OR hypopharyngeal[ti] OR pharynx[ti]
3	(((((tumour[ti] OR tumors[ti] OR tumor*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	squamous[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	((#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])))
7	#1 OR #6
8	((#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR

#	Suchfrage
	((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	squamous cell carcinoma of head and neck[mh]
2	head[ti] OR neck[ti] OR mouth[ti] OR oral[ti] OR gingival[ti] OR lip[ti] OR lips[ti] OR palatal[ti] OR salivary[ti] OR tongue[ti] OR otorhinolaryngologic[ti] OR laryngeal[ti] OR larynx[ti] OR nose[ti] OR sinonasal[ti] OR nasal[ti] OR nasopharyngeal[ti] OR pharyngeal[ti] OR oropharyngeal[ti] OR hypopharyngeal[ti] OR pharynx[ti]
3	(((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.04.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Laryngeal cancer, version 1 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2022. [Zugriff: 12.01.2024]. (Clinical practice guideline; Band HN-009). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-hn009-laryngeal.pdf>.
2. **Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, Colevas AD, Haddad R, Huang SH, et al.** Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. J Clin Oncol 2021;39(7):840-859.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms; S3 Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 007-100OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms; S3 Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 017-082OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 08.04.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms; S3 Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 017-082OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 08.04.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-und_Hypopharynxkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
6. **Li Y, Yang C, Gan Y, Lu F, Qin Y.** Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Arch Otorhinolaryngol 2023;280(1):11-22.
7. **Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, et al.** Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38(22):2570-2596.
8. **Mei M, Chen YH, Meng T, Qu LH, Zhang ZY, Zhang X.** Comparative efficacy and safety of radiotherapy/cetuximab versus radiotherapy/chemotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma patients: a systematic review of published, primarily non-randomized, data. Ther Adv Med Oncol 2020;12:1758835920975355.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Head and neck cancers; version 3.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN

clinical practice guidelines in oncology). URL:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.

10. **Panda S, Sakthivel P, Gurusamy KS, Sharma A, Thakar A.** Treatment options for resectable hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022;17(11):e0277460.
11. **Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, Conway DI, Glenny AM, Clarkson JE, et al.** Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(12):Cd006386. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006386.pub4>.
12. **Tang WH, Sun W, Long GX.** Concurrent cisplatin or cetuximab with radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(36):e21785.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-072

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie (DGHNO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Datum	21. Mai 2024

Indikation
Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Therapiestandard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region der Stadien III-IVA (insbesondere in der Mundhöhle) ist die Resektion, gefolgt von einer indikationsbasierten Radio- oder Radiochemotherapie [1]. Patienten mit HPV/p16-positiven im Stadien III oder -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sollten mit einer primär chirurgischen Therapie gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie therapiert werden, sofern ein gutes funktionelles Ergebnis und eine R0 Resektion wahrscheinlich erreichbar sind. Auch bei Patienten mit Hypopharynx-, und Larynxkarzinomen des Stadiums cT4a cN0-cN3, bei denen chirurgisch eine R0-Resektion möglich erscheint, sollte eine primär chirurgische Therapie erfolgen. Allerdings sollen Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT3 cN0-cN3 cN0 entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden [2, 3]. Kontraindikationen für beide Therapieoptionen sind zu berücksichtigen, z. B. sollte beachtet werden, dass insbesondere bei Knochen- oder Knorpelinfiltration ein primär chirurgisches Vorgehen indiziert ist. Ist bei fortgeschrittenen Larynx-, oder Hypopharynxkarzinomen chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio-

oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen. Eine systemische neoadjuvante oder adjuvante Therapie außerhalb des Larynx-Organerhaltes gehört nicht zum Behandlungsstandard [1, 2, 3, 11].

Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten und der häufig vorhandenen Komorbiditäten sollten Empfehlungen multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz).

Stand des Wissens

Kopf-Hals-Karzinome stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula dar. Zahlenmäßig dominieren die Plattenepithelkarzinome. Sie können in der Mundhöhle, Lippe, Oro-, Hypopharynx und Larynx entstehen. In frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapiekonzepte [1 - 5].

Neoadjuvante Therapie oder Induktionstherapie

Die primäre systemische Chemotherapie der lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinome erwies sich in alten Studien mit Remissionsraten von $\geq 80\%$ als hoch effektiv, ohne dass aber klar wurde, ob dieses Vorgehen zu besseren Langzeitergebnissen führt als die primäre Lokaltherapie. Durch die Metaanalyse von 31 Studien mit 5.311 Pat., die unmittelbar oder erst nach einer Induktionschemotherapie (ICT) lokoregionär behandelt wurden, wurde für die Induktionstherapie ein klinisch kaum relevanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 30% auf 32,4% nachgewiesen [6]. In dieser Metaanalyse wurde nicht unterschieden, ob die Induktionschemotherapie vor Operation oder Radiochemotherapie gegeben wurde. Der Vergleich zwischen Induktions- und simultaner Radiochemotherapie weist auf die größere Effektivität der simultanen RCT hin.

Zwei Metaanalysen mit Auswertung der individuellen Daten aus zusammen 33 randomisierten Studien mit insgesamt 5.211 Pat. belegten, dass die Induktionstherapie bei Pat. mit Kopf-Hals-Karzinomen die Fernmetastasierungsrate um 8% senkt, jedoch weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben beeinflusste [7, 8]. Zum Erhalt des Larynx bzw. Hypopharynx bei T3-Tumoren, die eine Laryngektomie mit oder ohne Pharyngektomie benötigen würden, kann eine Induktionschemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie eingesetzt werden [2, 3, 11]. Der Larynxerhalt ist unter Einsatz einer Induktion gefolgt von einer Radiochemotherapie höher, allerdings bei erhöhter Toxizität und vergleichbaren Überlebensraten [9].

Jenseits des Larynx-Organerhalts untersuchte die randomisierte TAX323-Studie die Überlegenheit einer Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF) in der Induktionstherapie gegenüber der Zweierkombination Cisplatin und 5-FU (PF). Die Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von TPF, bei allerdings hoher Toxizität [10]. Im Vergleich zu einer primären simultanen Radiochemotherapie fand sich allerdings kein Vorteil.

In anderen Lokalisationen plattenepithelialer Kopf-Hals-Tumoren jenseits des Larynx stellt die Induktionschemotherapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Standard dar [1, 2, 3, 8], kann aber zur Patientenselektion und weiterer Therapieentscheid bei grenzwertig operablen Tumoren eingesetzt werden [12, 13].

Bei geplantem, operativem Vorgehen gibt es aktuell keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie bzw. Induktionschemotherapie. Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Radiotherapie ist indiziert bei Vorliegen folgender Risikofaktoren: pT3/4, >1 Lymphknotenmetastase, perineurale Invasion, Lymphgefäßinvasion oder Gefäßinvasion. Bei einem pT1/2 pN1 Mundhöhlenkarzinom kann eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden [1]. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist indiziert bei Vorliegen von mindestens einer Lymphknotenmetastase mit extrakapsulärem Wachstum (ECS) und/oder positivem oder knappen Resektionsrand (<5mm). Die simultane Chemotherapie sollte Cisplatin-basiert sein [1, 2, 3].

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [6, 14]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben für das Larynxkarzinom aufgeführt.

Referenzliste:

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, März 2021. 007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf
2. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, März 2024. [017-082OLI S3 Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf \(awmf.org\)](#)
3. S3 –Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)
4. Klinghammer K et al.: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Oktober 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopfhals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2. 2024 [head-and-neck.pdf \(nccn.org\)](#)

6. Lacas B, Carmel A, Landais C et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 156:281-293, 2021. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.01.013](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.013)
7. Ma J, Liu Y, Huang XL et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol* 48:1076-1084 2012. DOI:[10.1016/j.oraloncology.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.014)
8. Budach W, Bolke E, Kammers K et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* 118:238-243, 2016. DOI:[10.1016/j.radonc.2015.10.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.014)
9. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845-852, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.43.6097](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097)
10. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al.: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695-704, 2007. DOI: [10.1056/NEJMoa071028](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071028)
11. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2105-2114. DOI:[10.1093/annonc/mdy332](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy332)
12. Lee YG, Kang EJ et al.: Induction Chemotherapy as a Prognostication Index and Guidance for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Concept of Chemo-Selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat* 541:109-117, 2022. DOI: [10.4143/crt.2020.1329](https://doi.org/10.4143/crt.2020.1329)
13. Breheret M, Lubgan D, Haderlein M et al.: Single-cycle induction chemotherapy before chemoradiotherapy or surgery in functionally inoperable head and neck squamous cell carcinoma: 10-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277:245-254, 2020. DOI: [10.1007/s00405-019-05665-5](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05665-5)
14. Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 61:779-787, 1990. DOI: [10.1038/bjc.1990.175](https://doi.org/10.1038/bjc.1990.175)

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-072

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie (DGHNO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Datum	16. Mai 2024

Indikation
Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVA) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Therapiestandard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region der Stadien III-IVA ist die Resektion, gefolgt von einer indikationsbasierten Radio- oder Radiochemotherapie. Als Alternative zur Operation kann eine Radiochemotherapie erfolgen; die Daten der Orator – Studien weisen darauf hin, dass die Ergebnisse beim resektablen Oropharynxkarzinom in etwa gleichwertig sind. Kontraindikationen für beide Therapieoptionen sind zu berücksichtigen, z. B. sollte beachtet werden, dass insbesondere bei Knochen- oder Knorpelinfiltration ein primär chirurgisches Vorgehen indiziert ist. Eine systemische neoadjuvante oder adjuvante Therapie gehört nicht zum Behandlungsstandard. Ausnahme sind lokal fortgeschrittene Tumore des Larynx, bei denen zum Erhalt der Larynxfunktion eine Induktionschemotherapie, gefolgt von alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie, eingesetzt werden kann. Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten und der häufig vorhandenen Komorbiditäten sollten Empfehlungen multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz).

Stand des Wissens

Kopf-Hals-Karzinome stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula dar. Zahlenmäßig dominieren die Plattenepithelkarzinome. Sie können in der Mundhöhle, Lippe, Oro-, Hypopharynx und Larynx entstehen. In frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien wird ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapiekonzepte [1-3].

Neoadjuvante Therapie oder Induktionstherapie

Die primäre systemische Chemotherapie der lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinome erwies sich in alten Studien mit Remissionsraten von $\geq 80\%$ als hoch effektiv, ohne dass aber klar wurde, ob dieses Vorgehen zu besseren Langzeitergebnissen führt als die primäre Lokaltherapie. Durch die Metaanalyse von 31 Studien mit 5.311 Pat., die unmittelbar oder erst nach einer Induktionschemotherapie (ICT) lokoregionär behandelt wurden, wurde für die Induktionstherapie ein klinisch kaum relevanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 30% auf 32,4% nachgewiesen [4, 5]. In dieser Metaanalyse wurde nicht unterschieden, ob die Induktionschemotherapie vor Operation oder Radiochemotherapie gegeben wurde. Der Vergleich zwischen Induktions- und simultaner Radiochemotherapie weist auf die größere Effektivität der simultanen RCT hin.

Zwei Metaanalysen mit Auswertung der individuellen Daten aus zusammen 33 randomisierten Studien mit insgesamt 5.211 Pat. belegte, dass die Induktionstherapie bei Pat. mit Kopf-Hals-Karzinomen die Fernmetastasierungsrate um 8% senkt, jedoch weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben beeinflusste [6, 7]. Zum Erhalt des Larynx bei sehr fortgeschrittenen Tumoren, die eine Laryngektomie oder Pharyngektomie benötigen würden, kann eine Induktionschemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie eingesetzt werden. Der Larynxerhalt ist unter Einsatz einer Induktion gefolgt von einer Radiochemotherapie höher, allerdings bei erhöhter Toxizität und vergleichbaren Überlebensraten [8]. Die randomisierte TAX323-Studie untersuchte die Überlegenheit einer Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF) in der Induktionstherapie gegenüber der Zweierkombination Cisplatin und 5-FU (PF). Die Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von TPF, bei allerdings hoher Toxizität [9]. Im Vergleich zu einer primären simultanen Radiochemotherapie fand sich allerdings kein Vorteil.

In anderen Lokalisationen plattenepithelialer Kopf-Hals-Tumoren jenseits des Larynx stellt die Induktionschemotherapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Standard dar [10], kann aber zur Patientenselektion und weiterem Therapieentscheid bei grenzwertig operablen Tumoren eingesetzt werden [11, 12].

Bei geplantem, operativem Vorgehen gibt es keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie bzw. Induktionschemotherapie. Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Radiotherapie ist indiziert bei Vorliegen folgender Risikofaktoren [1, 13]: pT3/4, > 1 Lymphknotenmetastase, perineurale Invasion, Lymphgefäßinvasion oder Gefäßinvasion. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist indiziert bei Vorliegen von mindestens einer Lymphknotenmetastase mit extrakapsulärem Wachstum (ECS) und/oder positivem oder knappen Resektionsrand (<5mm). Die simultane Chemotherapie sollte Cisplatin-basiert sein.

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [5]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [14]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben für das Larynxkarzinom aufgeführt.

Referenzliste:

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, März 2024. [017-082OLI S3 Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf \(awmf.org\)](#)
2. Klinghammer K et al.: Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Oktober 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopfhals-plattenepithelkarzinome/@guideline/html/index.html>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 2. 2024 [head-and-neck.pdf \(nccn.org\)](#)
4. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14, 2009. DOI: [10.1016/j.radonc.2009.04.014](#)
5. Lacas B, Carmel A, Landais C et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 156:281-293, 2021. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.01.013](#)
6. Ma J, Liu Y, Huang XL et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or

- locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol* 48:1076-1084
2012. DOI:[10.1016/j.oraloncology.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.014)
7. Budach W, Bolke E, Kammers K et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* 118:238-243, 2016. DOI:[10.1016/j.radonc.2015.10.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.014)
 8. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845-852, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.43.6097](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097)
 9. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695-704, 2007.
 10. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2105-2114. DOI:[10.1093/annonc/mdy332](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy332)
 11. Lee YG, Kang EJ et al.: Induction Chemotherapy as a Prognostication Index and Guidance for Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The Concept of Chemo-Selection (KCSG HN13-01). *Cancer Res Treat* 541:109-117, 2022. DOI: [10.4143/crt.2020.1329](https://doi.org/10.4143/crt.2020.1329)
 12. Breheret M, Lubgan D, Haderlein M et al.: Single-cycle induction chemotherapy before chemoradiotherapy or surgery in functionally inoperable head and neck squamous cell carcinoma: 10-year results. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277:245-254, 2020. DOI: [10.1007/s00405-019-05665-5](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05665-5)
 13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021. [AWMF Leitlinienregister](https://www.leitlinienregister.de)
 14. Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1990;61(5):779-787. DOI:[10.1038/bjc.1990.175](https://doi.org/10.1038/bjc.1990.175)