

# Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms

Langversion 0.1 (Konsultationsfassung) – Juni 2018  
AWMF-Registernummer: 017/076OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich **NICHT** um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet.

## Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 25.08.2018 an:  
[larynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:larynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de)  
oder per Fax an: 030 322932966

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Herausgeber .....	5
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	5
1.3.	Finanzierung der Leitlinie .....	5
1.4.	Kontakt.....	5
1.5.	Zitierweise .....	5
1.6.	Besonderer Hinweis .....	6
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	6
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	7
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	7
1.9.1.	Koordination und Redaktion .....	7
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	7
1.9.3.	Steuerungsgruppe und Arbeitsgruppen der Leitlinie .....	9
1.9.4.	Patientenbeteiligung .....	10
1.9.5.	Methodische Begleitung.....	11
1.9.6.	Verwendete Abkürzungen.....	12
<b>2.</b>	<b>Einführung.....</b>	<b>15</b>
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	15
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung .....	15
2.1.2.	Adressaten.....	16
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	16
2.2.	Grundlagen der Methodik .....	16
2.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009).....	17
2.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung.....	19
2.2.3.	Statements.....	19
2.2.4.	Expertenkonsens (EK) .....	19
2.2.5.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte .....	20
<b>3.</b>	<b>Epidemiologie .....</b>	<b>21</b>
3.1.	Prävalenz/ Inzidenz .....	21
3.2.	Risikofaktoren .....	22
3.2.1.	Epidemiologische Risikofaktoren .....	22
3.2.2.	Histologische Vorläuferläsionen als Risikofaktoren .....	24
<b>4.</b>	<b>Prognose/Prädiktion .....</b>	<b>26</b>
4.1.	Prognostische und prädiktive Faktoren .....	26
4.1.1.	Etablierte Klinisch-pathologische prognostische Faktoren.....	26
4.1.2.	Weitere prognostische Faktoren.....	27
4.2.	Definition anatomischer Regionen, TNM .....	28

4.3.	Histopathologischer Befundbericht .....	31
4.4.	Sicherheitsabstand.....	34
<b>5.</b>	<b>Früherkennung.....</b>	<b>35</b>
<b>6.</b>	<b>Klinische Diagnostik.....</b>	<b>37</b>
6.1.	Klinische Untersuchung .....	37
6.2.	Unterschied der pT-Klassifikation zu cT-Klassifikation .....	38
6.3.	Bildgebung .....	40
6.3.1.	PET-CT beim Larynx-Karzinom .....	42
6.4.	Panendoskopie zum Ausschluss von Zweitkarzinomen .....	44
6.5.	Exzisions-Biopsien, Biopsien .....	45
6.6.	Wächterlymphknoten .....	46
6.7.	Patienteninformation / Aufklärung .....	46
<b>7.</b>	<b>Behandlungsempfehlungen .....</b>	<b>50</b>
7.1.	Prätherapeutische Tracheotomie.....	50
7.2.	Karzinome in den UICC Stadien I und II: cT1 cN0 und cT2 cN0 .....	52
7.2.1.	Therapieempfehlungen.....	52
7.3.	Prinzipielle Betrachtungen multimodaler Therapieansätze .....	56
7.3.1.	Besonderheiten der Strahlentherapie in der Behandlung des Larynxkarzinoms .....	60
7.3.2.	Sogenannte Larynxorganerhaltprogramme bei nur durch Laryngektomie operablen Tumoren.....	65
7.3.3.	Spättoxizität .....	74
7.4.	Neck-dissection .....	76
7.4.1.	Elektive Neck dissection.....	78
7.4.2.	Neck dissection im Rahmen einer Rettungschirurgie (Salvage Surgery) .....	79
7.4.3.	Kurative Neck dissection.....	80
7.5.	Rekonstruktive Chirurgie nach Teil-, Laryngektomie und Laryngopharyngektomie.....	81
7.6.	Resektionstechniken .....	83
7.7.	Residualtumor, Rezidiv und rezidivierende Metastasierung.....	86
7.8.	Funktionalität und Lebensqualität.....	91
7.9.	Supportive Therapie.....	94
7.9.1.	Prävention, Nebenwirkungen und Behandlung bei Chemo – und Radiotherapie .....	95
7.9.2.	Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Chemotherapie.....	100
7.9.3.	Nebenwirkungen und deren Behandlung bei targeted therapy .....	101
7.9.4.	Nebenwirkungen und deren Behandlung bei Operation .....	101
7.10.	Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie .....	103
7.10.1.	Schlucktraining .....	103
7.10.2.	Stimmrehabilitation .....	105
7.10.3.	Psychosoziale Rehabilitation .....	109

7.10.4. Ernährung.....	112
7.11. Palliative Therapie.....	113
<b>8. Nachsorge und Rehabilitation .....</b>	<b>116</b>
8.1. Klinisch-anamnestische Untersuchung .....	116
8.2. Bildgebung in der Nachsorge .....	117
8.3. Wertigkeit der Kontroll-Mikrolaryngoskopie .....	119
8.4. Molekulare Diagnostik in der Nachsorge.....	120
8.5. Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung .....	121
<b>9. Versorgungsstrukturen .....</b>	<b>122</b>
<b>10. Qualitätsindiatoren .....</b>	<b>123</b>
<b>11. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>127</b>
<b>12. Tabellenverzechnis .....</b>	<b>127</b>
<b>13. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>128</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

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

## 1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.



## 1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.4. Kontakt

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

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

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 0.1 – Juni 2018, AWMF-Registernummer: 017/076OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/> (abgerufen am: TT:MM.JJJJ)

## 1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

## 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssysteme ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Konsultationsfassung der Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms (AWMF-Registernummer: 017 - 076OL). Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle
- themenspezifische Foliensätze

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

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

## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Koordination und Redaktion

Koordinatoren der Leitlinie  
Prof. Dr. Dr. h.c. Bootz (Universitätsklinikum Bonn)  
Prof. Dr. Singer (Universitätsmedizin Mainz)

### 1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, sowie MandatsträgerIn**

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	MandatsträgerIn
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr Prof. Dr. Brossart Herr Prof. Dr. Keilholz
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	Frau Prof. Dr. Ambrosch Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Bootz Herr Prof. Dr. Dietz Herr Prof. Dr. Hess Herr Prof. Dr. Klußmann Herr Prof. Dr. Remmert
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Herr Prof. Dr. Nitzsche
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)	Frau Prof. Dr. Singer

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	MandatsträgerIn
Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	Herr Prof. Dr. Dr. Hell Herr Prof. Dr. Dr. Pistner
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Frau Dr. Schröder
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) / Bundesverband Deutscher Pathologen	Herr Prof. Dr. Burkhardt Herr Prof. Dr. Gattenlöhner Herr Prof. Dr. Weichert
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)	Herr Prof. Dr. Nawka
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Herr Prof. Dr. Fietkau Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016) Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Herr Prof. Dr. Dammann
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Frau Schmidt
ABO Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie	Herr Prof. Dr. Habermann
AIO AG Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie	Frau Dr. Molenda
ASORS AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin	Frau Dr. Riesenbeck
ATO AG Tumorklassifikation in der Onkologie	Herr Prof. Dr. Wittekind
ARO AG Radiologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft	Herr Prof. Dr. Budach
PRIO AG Prävention und integrative Medizin in der Onkologie	Herr Prof. Dr. Büntzel Herr Prof. Dr. Mücke (als Vertretung für Herrn Prof. Büntzel im Rahmen der 1. Konsensuskonferenz)
Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V.	Herr Dr. Gronke
Bundesverband der Kehlkopfoperierten e.V. (Patientenvertretung)	Herr Wettlaufer Herr Hellmund (als Vertretung für Herrn Wettlaufer im Rahmen der 2. Konsensuskonferenz)
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	Frau Nusser-Müller-Busch

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde angefragt und hat aufgrund mangelnder personeller Ressourcen keine Vertretung für die Erstellung der Leitlinie benannt.

### 1.9.3. Steuerungsgruppe und Arbeitsgruppen der Leitlinie

Die Leitlinien-Steuerungsgruppe setzt sich aus den folgenden Personen zusammen:

- Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Bootz, Bonn – Koordinator
- Frau Prof. Dr. Singer, Mainz – Koordinatorin
- Frau Prof. Dr. Ambrosch, Kiel
- Herr Prof. Dr. Brossart, Bonn
- Herr Prof. Dr. Budach, Düsseldorf
- Herr Prof. Dr. Dietz, Leipzig
- Herr Dr. M. Follmann, Berlin (OL-Team, methodische Beratung)
- Herr PD Dr. J. Hess, Heidelberg
- Herr Prof. Dr. J. Klußmann, Gießen
- Herr Prof. Dr. S. Remmert, Duisburg
- Herr F. Wettlaufer, Großalmerode (Bundesverband der Kehlkopfoperierten, Patientenvertreter.V.)

Die Arbeitsgruppen und ihre Mitglieder sind in Tabelle 2 aufgeführt.

1 **Tabelle 2: Arbeitsgruppen und Mitglieder**

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppen (*= Leiter, **=Stellvertreter)
AG 1 – Grundlagen	Herr Prof. Dr. Gattenlöhner*; Herr Prof. Dr. Klußmann**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Budach; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Prof. Dr. Burkhardt; Herr Prof. Dr. Dietz; Herr Prof. Dr. Fietkau; Herr Prof. Dr. Hess; Herr Prof. Dr. Micke; Frau Nusser-Müller-Busch; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Schröder; Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016); Herr Prof. Dr. Weichert; Herr Prof. Dr. Wittekind; Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016)
AG 2 - Diagnostik	Herr Prof. Dr. Dammann*; Herr Prof. Dr. Burkhardt**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Bootz; Herr Prof. Dr. Dietz; Herr Prof. Dr. Fietkau; Herr Prof. Dr. Gattenlöhner; Herr Prof. Dr. Habermann; Herr Prof. Dr. Dr. Hell; Herr Prof. Dr. Klußmann; Herr Prof. Dr. Nawka; Herr Prof. Dr. Nitzsche; Frau Nusser-Müller-Busch; Herr Prof. Dr. Dr. Pistner; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Schröder; Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016); Herr Prof. Dr. Weichert; Herr Prof. Dr. Wittekind; Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016)
AG 3 - Patientenaufklärung	Herr Prof. Dr. Bootz*; Herr Dr. Gronke**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Brossart; Herr Prof. Dr. Budach; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Prof. Dr. Dietz; Herr Hellmund; Herr Prof. Dr. Micke; Frau Nusser-Müller-Busch; Frau Prof. Dr. Singer; Herr Wettlaufer
AG 4 - Therapie	Herr Prof. Dr. Dietz*; Herr Prof. Dr. Budach**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Bootz; Herr Prof. Dr. Brossart; Herr Prof. Dr. Budach; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Prof. Dr. Burkhardt; Herr Prof. Dr. Fietkau; Herr Prof. Dr. Gattenlöhner; Herr Prof. Dr. Habermann; Herr Prof. Dr. Keilholz; Herr Prof. Dr. Klußmann; Herr Prof. Dr. Micke; Herr Prof. Dr. Nawka; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Schröder; Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016); Herr Prof. Dr. Weichert; Herr Prof. Dr. Wittekind
AG 5 - Supportive Therapie, Psychosoziale Versorgung und Rehabilitation	Herr Prof. Dr. Nawka*; Stellvertretung: Frau Dr. Molenda**; Frau Nusser-Müller-Busch** bis 05/2016); Herr Prof. Dr. Brossart; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Dr. Gronke; Herr Prof. Dr. Dr. Hell; Herr Hellmund; Herr Prof. Dr. Keilholz; Herr Prof. Dr. Micke; Herr Prof. Dr. Nawka; Herr Prof. Dr. Dr. Pistner; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Riesenbeck; Frau Schmidt; Frau Prof. Dr. Singer; Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016); Herr Wettlaufer

2 **1.9.4. Patientenbeteiligung**

3 Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung zweier Patientenvertreter des  
 4 Bundesverbandes der Kehlkopferoperierten e.V. erstellt.

5 Herr Wettlaufer als Präsident des Verbandes war von Beginn an in die Erstellung der  
 6 Leitlinie eingebunden und nahm auch mit eigenem Stimmrecht an der zweitägigen 1.  
 7 Konsensuskonferenz in Berlin teil. Im Rahmen der zweitägigen 2. Konsensuskonferenz  
 8 in Frankfurt am Main wurde er durch Herrn Hellmund (Vizepräsident des  
 9 Bundesverbandes) vertreten.

### 1.9.5. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

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

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

- Herr Oliver Bayer, MSc
- Frau Dipl.-Biol Ulrike Scheidemann-Wesp, (EU)MSc

Durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter der Abteilung für Integrierte Onkologie, Universitätsklinikum Bonn:

- Herr Dipl.-Ges.oec. Henning Gluch

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft) – Erstellung der Qualitätsindikatoren

## 1.9.6. Verwendete Abkürzungen

**Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Erläuterung
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BGB	Bürgerliche Gesetzbuch
Ca	carcinoma
CHEP	Krikohyoidoepiglottopexie
CHP	Krikohyoidopexie
CIPN	Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität
CT	Computertomografie
CTCs	circulating tumor cells
CTLA-4-Blocker	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CTV	klinische Zielvolumen
DNA	deoxyribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECE	extrakapsulären Tumorwachstum an den Lymphknoten
EGFR	epidermal growth factor receptor
EK	Expertenkonsens
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomografie
FEES	fiberendoskopische Schluckuntersuchung (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing)
FU	Fluorouracil

Abkürzung	Erläuterung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRBAS-Skala	Grade: Grad, Roughness: Rauheit, Breathiness: Behauchtheit, Asthenia: Asthenie (Klangarmut), Strain: Pressen
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HNQOL-emotion	Kopf-Hals-spezifischen Emotionalität
HNQOL-pain score	Kopf-Hals-spezifischen Schmerz
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomaviren
ICD	International Classification of Diseases
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KOF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
MBO	(Muster-)Berufsordnung (der Bundesärztekammer)
mRNA	messenger ribonucleic acid
mRND	radikale neck dissection
MRT / MR	Magnetresonanztomographie (Kurzform: MR)
M.SCM	Musculus sternocleidomastoideus
NBI	narrow band imaging
ND	neck dissection
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PNP	Polyneuropathie
PPV	Positiver prädiktiver Wert

Abkürzung	Erläuterung
PTV	planning target volume / Planungszielvolumen (dt.)
PRV	Planungs-Risikoorgan-Volumen
RAS	rat sarcoma
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid
RND	Radikale Neck dissection
RTOG	The Radiation Therapy Oncology Group
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
SLN-Biopsie	Sentinel-node-Biopsie
SND	selektive neck dissection
TLM	transoraler Lasermikrochirurgie
TORS	transoral robotic surgery
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
WHO	World Health Organization

## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Larynxkarzinom ist die dritthäufigste Krebsart im Kopf-Halsbereich. Es tritt vorwiegend bei Männern auf, die 7-mal häufiger betroffen sind als Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3600 Männer und 500 Frauen an einem Kehlkopfkarcinom ([www.rki.de](http://www.rki.de)). Es handelt sich überwiegend um Plattenepithelkarzinome.

Durch Früherkennung können die therapeutischen Ergebnisse verbessert werden. Dazu geeignete Methoden wie z.B. „narrow band imaging“ und weitere Maßnahmen werden in der Leitlinie dargestellt. Neben der heute bevorzugten operativen Therapie werden auch konservative, organerhaltende Verfahren (Radio-Chemotherapie) als primäre aber auch als adjuvante Verfahren angewandt. Die Entscheidung über ein an die spezielle Situation angepasstes Therapieverfahren erfolgt bislang immer noch sehr unterschiedlich. Die Leitlinie soll beim Kehlkopfkarcinom zu einer Verbesserung der Entscheidungsfindung über die im individuellen Fall (Tumorstadium, Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten) optimale Behandlung beitragen. Auch die Entscheidungsfindung bei der Festlegung einer adjuvanten Therapie soll durch die Leitlinie erleichtert und einer Standardisierung angenähert werden.

#### Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie soll allgemein dem interdisziplinären Charakter in Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge gerecht werden.

Mithilfe der Leitlinie werden evidenzbasiert diagnostische und insbesondere therapeutische Verfahren mit dem primären Ziel des Organerhalts empfohlen, aber auch deren Grenzen aufgezeigt werden. Des Weiteren wurden Maßnahmen zur Früherkennung des Kehlkopfkarcinoms erarbeitet werden. Ein weiterer Inhalt ist die funktionelle Rehabilitation nach der Behandlung von Kehlkopfkarcinomen.

Daneben werden Therapieempfehlungen zur Behandlung der Lymphabflusswege gegeben. Schließlich werden Konzepte der palliativen Behandlung vermittelt.

In der Leitlinie wurden auch Empfehlungen für die Nachsorge von Patienten mit Larynxkarzinom erarbeitet.

Die Leitlinie soll eine zuverlässige Unterstützung beim Erreichen der therapeutischen Ziele sein und dazu beitragen, die Häufigkeit vermeidbarer Komplikationen zu reduzieren.

Patienten und Angehörige sollen durch die Leitlinie verständliche und nachvollziehbare Informationen über die entsprechenden Therapiekonzepte erhalten.

Durch die in der Leitlinie erarbeiteten Empfehlungen einer optimalen und standardisierten Diagnose einschließlich entsprechender Maßnahmen zur Früherkennung könnte erwartet werden dass Patienten mit Karzinomen des Kehlkopfes in einem früheren Stadium zur Therapie kommen und damit eine bessere Prognose haben. Das Ziel einer situationsgerechten Therapie ist die Verbesserung der

funktionellen Ergebnisse und damit auch der Lebensqualität sowie die Reduktion der Toxizität der Behandlung.

### 2.1.2. Adressaten

Patientenzielgruppe dieser Leitlinie sind erwachsene Personen, bei denen aufgrund von funktionellen Störungen der Stimmgebung, der Atmung oder des Schluckens der Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Tumors des Kehlkopfes besteht und diejenigen bei denen es bereits diagnostiziert oder sogar schon behandelt wurde.

Anwenderzielgruppe sind Behandler, die im stationären oder im ambulanten Bereich tätig sind (insbesondere HNO- und Hausärzte).

Folgende Berufsgruppen werden angesprochen:

- Ärzte, insbesondere HNO-Ärzte, Phoniater, Radioonkologen, Hämatonkologen, Pathologen, Radiologen und Hausärzte
- Logopäden, Psychologen, Sozialarbeiter

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie mit ihrer Patientenleitlinie auch an Patienten, deren Angehörige und interessierte Laien.

### 2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen der gesamten Leitlinie, bei dringendem Änderungsbedarf können im Rahmen von Amendments einzelnen Themen aktualisiert werden.

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

[larynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:larynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 2.2. Grundlagen der Methodik

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

### 2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 4 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

**Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)**

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g.,	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	<80 % follow-up)	RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	derivation, or validated only on split-sample or databases		multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

### 2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden (siehe Tabelle 5) durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden von AWMF-zertifizierten Leitlinienberatern moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

**Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
<b>B</b>	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
<b>O</b>	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

**Tabelle 6: Konsensusstärke**

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

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

### 2.2.3. Statements

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

### 2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, die auf der Grundlage von Expertenkonsens (nicht auf der Basis einer systematischen Suche oder einer Leitlinienadaptation) von der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „EK“. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

### 2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die zwei Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Für die Evidenzaufarbeitung und die methodische Begleitung standen Gelder der Deutschen Krebshilfe zur Verfügung. Die Leitlinienkoordinatoren und alle übrigen beteiligten Experten erhielten keine Vergütung für ihre Leitlinienarbeit.

Alle Mitglieder legten zu Beginn des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor, genutzt wurde das AWMF-Formblatt (Die Mandatsträger wurden entsprechend der Kategorien des AWMF-Formblattes zu Gutachter-/Beratertätigkeiten, Drittmittelforschung, Patenten, Schulen/Wiss. Interessen, persönlichen Beziehungen/Besitz Geschäftsanteile und Mitgliedschaft in relevanten Organisationen befragt). Im Laufe der Erarbeitung der Leitlinie wurde von einzelnen Mandatsträgern eine Aktualisierung eingereicht. Zu Beginn beider Konsensuskonferenzen wurde jeweils zu Beginn im Plenum die Möglichkeit eines Interessenskonfliktes auf Basis der individuellen Erklärungen diskutiert. Die Abfrage zu den Gutachter- / Beratertätigkeiten wurde auf die Bereiche Oropharynx und Larynx sowie die Abfrage zu Vorträgen auf den Bereich Larynx konkretisiert.

Die Interessenkonflikterklärung des Leitlinienkoordinators wurde dem OL-Office zur Prüfung weitergeleitet, die übrigen wurden vom Leitlinienkoordinator geprüft. Auf dem ersten Konsensustreffen am 14.07.2016 in Berlin wurde festgelegt, dass Mandatsträger, die Studien zu speziellen Themenbereichen des Larynxkarzinoms geleitet haben, zu den entsprechenden Statements und Empfehlungen nicht abstimmen sollten: Sie konnten aber Unterlagen und weiterführende Informationen zur Verfügung stellen und mitdiskutieren. Angegeben werden sollten Drittmittel aus der Industrie und Advisory Boards. Der Firmenname (Drittmittel) sollte genannt werden. Bei Drittmittelangaben sollte transparent gemacht werden, von welcher Firma diese stammen und wofür diese ausgegeben wurden. Personen, die industrieangeworbene Drittmittel bezogen haben, die in Bezug zum Larynxkarzinom stehen, oder die einem Advisory Board angehören, welches mit dieser Indikation im Zusammenhang steht, sollten bei den jeweils davon betroffenen Statements und Empfehlungen nicht mit abstimmen.

Die Abstimmungsregelung wurde in den Konsensuskonferenzen wie vereinbart umgesetzt: Prof. Dr. Fietkau enthielt sich wegen seiner Forschungstätigkeiten bei den Themenbereichen supportive Ernährungstherapien und Chemotherapien bei Rezidiven. Herr. Prof. Budach enthielt sich bei den Fragenstellungen, die den Wirkstoff Cetuximab betrafen.

## 3. Epidemiologie

### 3.1. Prävalenz/ Inzidenz

Das Larynxkarzinom ist nach dem Mundhöhlen- und Rachenkarzinom der dritthäufigste bösartige Tumor im Kopf-Halsbereich. Die altersstandardisierte Inzidenzrate lag in Deutschland im Jahr 2012 bei 5,4 pro 100.000 bei Männern und bei 1,0 pro 100.000 bei Frauen. Es erkrankten pro Jahr derzeit etwa 3100 Männer und 490 Frauen neu an einem Larynxkarzinom [2].

3.1.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	<p>Die geschätzte rohe Inzidenzrate für das Larynxkarzinom für 2016 beträgt 8,0 pro 100.000 bei Männern und 1,4 pro 100.000 bei Frauen.</p> <p>Seit 2000 nimmt die Erkrankungsrate beim Larynxkarzinom bei jüngeren Männern deutlich ab. Auch bei älteren Männern ist eine leichte Abnahme zu beobachten. Im gleichen Zeitraum ist die Inzidenzrate bei Frauen konstant geblieben. Die Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern geringer geworden.</p> <p>Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 64 Jahren und bei Männern bei 66 Jahren.</p>
	Starker Konsens: 95 %

Das Geschlechterverhältnis liegt in Deutschland etwa bei 7:1 [3]. Einer von 170 Männern erkrankt im Laufe seines Lebens an Kehlkopfkrebs, dagegen erkrankt nur eine von 1.100 Frauen [4]. Die 5-Jahresprävalenz betrug 2012 für Männer 11.400 Fälle und für Frauen 1.800 Fälle [4].

Im internationalen Vergleich liegt die Neuerkrankungs- und Sterberate in Deutschland hinter Ländern wie Polen und Frankreich, aber vor Ländern wie Finnland und Schweden. Die Erkrankungsrate ist insbesondere vom Risikofaktor Rauchen abhängig (siehe Kapitel 3.2). In der Europäischen Union blieb die Mortalität im Zeitraum 1980-1991 nahezu konstant, seit 1991 zeigt sich dagegen ein jährlicher Rückgang der Mortalität um 3,3 % pro Jahr [5, 6]. Die altersstandardisierte Mortalität verminderte sich in der EU in einer Dekade von 4,7 (1990-91) auf 2,5 (2010-11) [5]. Auch in den USA sank die Inzidenz und Mortalität für das Larynxkarzinom in den letzten 2 Dekaden.

Nach Schätzungen von GLOBOCAN traten 2015 weltweit bei Männern über 150.000 und bei Frauen über 20.000 Larynxkarzinome neu auf. Bei Männern ist das Larynxkarzinom weltweit damit der 14. häufigste bösartige Tumor [7]. Weltweit liegt die Inzidenz für das Larynxkarzinom bei 5,1/100.000 für Männer und 0,6/100.000 für Frauen [8].

Die Häufigkeit des Larynxkarzinoms in den definierten Sublokalisationen liegt bei 17 - 23 % für supraglottische Karzinome, bei 75 - 80 % für glottische Karzinome und bei 2 bis 5 % für subglottische Karzinome [3]. In einer aktuellen Analyse der deutschen Krebsregisterdaten machten bei Männern glottische Karzinome 50 % und bei Frauen 33 % der neu aufgetretenen Larynxkarzinome aus [9].

Bei Erstdiagnose eines Larynxkarzinoms lag bei Männern die T-Kategorie T1 bei 42 %, T2 bei 21 %, T3 bei 20 % und T4 bei 17 %, bei Frauen lag die T-Kategorie T1 bei 38 %, T2 bei 21 %, T3 bei 20 % und T4 bei 17 %.

T2 bei 24 %, T3 bei 23 % und T4 bei 15 % vor [4]. Die Mortalität (altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner) lag 2012 in Deutschland bei Männern bei 2,1 und bei Frauen bei 0,3. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in den USA von 2006-2011 bei 60,7 % und hat sich in den letzten 40 Jahren damit nicht verbessert [10]. Insgesamt liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Larynxkarzinom in Deutschland bei Männern bei 62 % und bei Frauen bei 65 % [4].

## 3.2. Risikofaktoren

3.2.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Tabakkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Larynxkarzinoms.
	Starker Konsens: 100 %

3.3.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Alkoholkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Larynxkarzinoms.
	Starker Konsens: 96 %

3.4.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Bei Asbestexposition und bei Ionisierenden Strahlen z.B. durch Uran ist das Larynxkarzinom als Berufskrankheit anerkannt.  Weitere berufliche Faktoren, wie Zementstaub, Holzstaub und Emissionen aus polycyclischen Aromaten, erwiesen sich in Metaanalysen als weniger bedeutend
	Starker Konsens: 100 %

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Adressaten dieser LL sollten ihre Patienten darauf hinweisen, den Tabakkonsum aufzugeben und den Alkoholkonsum weitgehend zu reduzieren.
	Starker Konsens: 100 %

### 3.2.1. Epidemiologische Risikofaktoren

Haupttrisikofaktoren für das Auftreten eines Larynxkarzinoms sind chronischer Tabak- und Alkoholabusus, insbesondere in Kombination. Bei chronischem Tabak- oder Alkoholabusus ist ein bis zu 6-fach, bei Kombination beider Risikofaktoren ein bis zu 30-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko vorhanden [11-13].

Der Einfluss des Alkohols als Risikofaktor ist lokalisationsabhängig. Insbesondere supraglottische Karzinome entstehen auf dem Boden von kombiniertem Konsum während glottische Karzinome eher rein tabakassoziiert zu werden sind [14].

Neben diesen beiden bekannten Noxen, die zum Larynxkarzinom führen können, existieren auch berufsbedingte Ursachen. So ist bei Asbestexposition das Larynxkarzinom als Berufskrankheit anerkannt. Ionisierende Strahlen z.B. durch Uran wurden in der Vergangenheit ebenfalls im Rahmen der BK 2402 in weniger als 100 Fällen als ursächlich für die Tumorentstehung anerkannt. Ein um den Faktor 2,67 erhöhtes Risiko für das Larynxkarzinom nach beruflicher Exposition gegenüber Steinkohlen- und Teerprodukten, das für Rauchen und Alkohol adjustiert war, wurde darüber hinaus in einer Fallkontrollstudie beschrieben [15]. Die in der Literatur teilweise hervorgehobenen weiteren beruflichen Faktoren, wie Zementstaub, Holzstaub und Emissionen aus polycyclischen Aromaten, erwiesen sich in Metaanalysen [16] als weniger bedeutend. Dennoch kann postuliert werden, dass in emissionsfreier beruflicher Umgebung weniger Kehlkopfkrebs beobachtet wird, als in staub- und emissionsbelasteter Umgebung.

Die Infektion mit Hochrisiko-Typen der Humanen Papillomaviren (HPV), insbesondere HPV16, stellt einen, wenn auch im Gegensatz zum Oropharynxkarzinom deutlich weniger bedeutenden weiteren Risikofaktor für ein Larynxkarzinom dar. In seltenen Einzelfällen kann auch nach einer langjährigen Infektion mit den Niedrigrisiko-Typen HPV6 oder HPV11 ein Larynxkarzinom entstehen [17, 18]. Während frühere Untersuchungen von einer Rate von 24 % HPV-positiven Larynxkarzinomen ausgingen [19], zeigen aktuelle Untersuchungen viel geringere Raten mit 5,7 % HPV-positiven Larynxkarzinomen [20]. Allerdings ist die alleinige Detektion von HPV-DNA im Karzinom nicht ausreichend, um die kausale Rolle von HPV nachzuweisen. Ein solcher Nachweis kann durch den zusätzlichen Nachweis der mRNA der viralen Onkoproteine E6 oder E7 erfolgen. Der alleinige Nachweis einer p16(INK4A) Proteinexpression ist beim Larynxkarzinom im Gegensatz zum Oropharynxkarzinom kein guter Surrogatmarker für einen HPV-assoziierten Tumor [21, 22].

Unter der Prämisse eines Nachweises viraler DNA in Kombination mit HPV E6 mRNA waren in einer aktuellen Studie nur 3,1 % der Larynxkarzinome HPV-assoziiert [20]. In einer Metaanalyse, die 2739 Patienten mit Larynxkarzinomen einschloss, konnte bei 22,1 % der Fälle HPV-DNA nachgewiesen werden, allerdings wurde nur bei 8,6 % der Fälle gleichzeitig E6/E7 mRNA detektiert. Nur bei letzteren Fällen kann von einer kausalen Karzinogenese durch HPV ausgegangen werden. In einer Untersuchung aus Deutschland konnte ebenfalls nur bei <5 % der Fälle eine kausale Rolle von HPV16 beim Larynxkarzinom nachgewiesen werden [23].

Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen HPV16 ist allerdings dennoch mit einer Steigerung des Risikos für ein Larynxkarzinom um den Faktor 2,4 assoziiert [24]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit Antikörpern gegen HPV16-E6 das Risiko für ein Larynxkarzinom um 4,18 und mit Antikörpern gegen HPV16-E6 & E7 um 30,84 erhöht ist. Allerdings ist zum Vergleich das Risiko für ein Oropharynxkarzinom beim Nachweis von HPV16-E6 Antikörpern bereits 132-fach erhöht. Auch beim Nachweis von Antikörpern gegen HPV6 ist das Larynxkarzinomrisiko erhöht (3,25-fach) [25].

Neben den genannten Faktoren wird auch eine einseitige Ernährung, unter anderem ein übermäßiger Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen, als mitursächlich für die Karzinomentstehung im Kehlkopf kontrovers diskutiert [26-30]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass bei einer ausgewogenen z. B. „mediterranen“ Ernährung das

Risiko für eine Karzinomentwicklung im Larynx, adjustiert nach Nikotinkonsum und BMI, mehr als halbiert werden kann [31]. Die protektiven Schlüsselemente einer solchen Ernährung sind Zitrusfrüchte, Gemüse - besonders frische Tomaten, Olivenöl und Fischöle [32-35]. Eine Erhöhung der Aufnahme vielfach ungesättigter Fettsäuren auf mehr als 1g pro Woche reduziert ebenfalls das Risiko eines Kehlkopfkarzinoms [36]. Insgesamt aber treten die zuletzt genannten Ernährungsfaktoren gegenüber dem für Tabak- und Alkohol gemessenen Risiko eindeutig in den Hintergrund.

Zusätzlich bestehen nicht richtungsweisende Hinweise für die Annahme, dass auch genetisch prädisponierende Faktoren die Entwicklung von Karzinomen in der Kopf-Hals Region begünstigen können; familiäre Häufungen sind bekannt. Für die Identifikation dieser Risikofaktoren stehen momentan noch keine Screening-Methoden zur Verfügung [37-41].

Zu den histopathologischen Vorläuferläsionen und mit Ihnen assoziierten Risikoabschätzungen vergleiche weiter unten.

### 3.2.2. Histologische Vorläuferläsionen als Risikofaktoren

Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird im folgenden Text einheitlich der Begriff der Vorläuferläsion anstelle der sehr unterschiedlichen häufig synonym genutzten Bezeichnungen (Präkanzerose, präkanzeröse Läsion, potentiell maligne Läsion, Precursorläsion etc.) verwendet.

3.6.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei klinischem Verdacht auf eine mögliche Vorläuferläsion eines Larynxkarzinoms (z.B. Leukoplakie, Erythroplakie, papillomatöse Schleimhautveränderungen) soll eine histologische Abklärung erfolgen, bevorzugt als Exzisionsbiopsie. Bei mittelschwerer oder schwerer Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen.
	Starker Konsens: 100 %

Weißliche Schleimhautläsionen im Larynx, die sich vornehmlich auf den Stimmlippen finden, werden bei entsprechendem (bevorzugt exzisionsbiopsisch zu verifizierendem) histologischen Bild einer Schleimhautakanthose sowie Hyper-/Parakeratose als „einfache“ Leukoplakie bezeichnet und müssen von entzündlichen Veränderungen die ebenfalls eine weißliche Schleimhautalteration im Larynx induzieren können klinisch und morphologisch abgegrenzt werden. Der Nachweis einer histomorphologisch bestätigten Leukoplakie geht mit einem erhöhten Risiko einer Dysplasie (siehe weiter unten) bzw. ein manifestes Larynxkarzinom zu entwickeln, einher [42].

Makroskopisch ebenfalls weißlich aber auch rötlich (=Erythroplakie) oder papillomatös imponierende Schleimhautveränderungen können sich histologisch jedoch auch bereits als echte im eigentlichen Sinne bereits unzweifelhaft neoplastische Vorläuferläsionen darstellen [43, 44].

Die aktuelle WHO-Klassifikation verwendet für diese Gruppe von Läsionen nun wieder den Begriff der Dysplasie [45, 46]. Hierbei wird eine „low-grade“ von einer „high grade“ Dysplasie unterschieden, das Carcinoma in situ ist eine besonders ausgeprägte Form der „high grade“-Dysplasie und kann auch unter dieser subsummiert werden. Im

deutschsprachigen Raum ist das etwas differenziertere dreistufige System der geringen, mäßiggradigen und hochgradigen Dysplasie etabliert. Die geringe Dysplasie entspricht einer „low grade“ Läsion, die mäßiggradige und hochgradige Dysplasie entspricht einer „high grade“ Läsion, diese Einordnung ist auch durch Daten zu Progressionsraten bestätigt [44].

Leider hat sich bei den Kopf-/Halskarzinomen das nach Ansicht der Leitlinienautoren bessere und auch in der vorherigen Version der WHO-Klassifikation propagierte sowie in Deutschland auch flächig verwendete Konzept [47] der Squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN) zur Bezeichnung dieser Läsion aufgrund internationaler Streitigkeiten zur Begrifflichkeit nach wie vor nicht final durchgesetzt und ist nun wieder durch die alte Begrifflichkeit der Dysplasie „ersetzt“ worden [45, 46]. Der Begriff der intraepithelialen Neoplasie ist jedoch nach Meinung der Leitlinienautoren grundsätzlich der Bezeichnung der Epitheldysplasie vorzuziehen, da der neoplastische Charakter der Läsionen damit auch in der Nomenklatur abgebildet ist.

Nach SIN-Klassifikation unterscheidet man im Larynxbereich eine niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN) [48-50]. In dieser Nomenklatur entspricht die niedriggradige Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie einem Grad SIN I, die mäßiggradige Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie einem Grad SIN II und die hochgradige Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie einem Grad SIN III [50] der auch das Carcinoma in situ mit einschließt (siehe oben).

Die Autoren sind der Meinung, dass auch die SIN-Klassifikation analog zum dreistufigen Dysplasiegrading nach wie vor verwendet werden kann, empfehlenswert scheint eine Angabe beider Begrifflichkeiten im Sinne einer Dysplasie/squamösen intraepithelialen Neoplasie inklusive Schweregrad (gering/mäßig/stark). Zudem sollte zur internationalen Harmonisierung und zur Interpretierbarkeit zukünftiger Studiendaten noch eine Einschätzung angegeben werden ob hier eine „low grade“ oder „high grade“-Läsion nach WHO vorliegt.

Die in der aktuellen WHO weiterhin vorgeschlagene optionale Separierung der high grade-Kategorie in „high-grade Dysplasie“ und „Carcinoma in situ“ erscheint zusätzlich verwirrend, nicht zielführend, nicht ausreichend von Daten gedeckt und wird auch nicht in anderen Organsystemen gespiegelt. Sie sollte daher nach Meinung der Autoren vorerst keine Anwendung finden. Obschon das Risiko ein invasives Karzinom zu entwickeln bei höhergradigen Vorläuferläsionen – ganz unabhängig vom zur Anwendung kommenden Graduierungssystem – ansteigt, variieren die entsprechenden Zahlen zur Bezifferung des Risikos zwischen einzelnen Studien stark [44].

Aus klinischer Sicht muss die Leukoplakie engmaschig, ggf. auch durch wiederholte histologische oder zytologische Untersuchungen auf mögliche Transformationstendenzen in eine Dysplasie/intraepitheliale Neoplasie kontrolliert werden, initial ist die Abklärung durch eine Exzisionsbiopsie – wo immer machbar – angezeigt. Bei dysplastischen Läsionen wird die komplette Entfernung empfohlen. Grundsätzlich gilt, dass jede länger als 3-4 Wochen bestehende Schleimhautveränderung tumorverdächtig ist und abgeklärt werden muss.

Es sei zudem in diesem Zusammenhang ergänzend auf die Leitlinie zur Diagnostik und zum Management der Vorläuferläsionen der Schleimhaut des Aereodigestivtraktes verwiesen, die sich allerdings im Wesentlichen auf Mundhöhlenläsionen konzentriert [51].

## 4. Prognose/Prädiktion

### 4.1. Prognostische und prädiktive Faktoren

4.1.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	<p>Die Prognose des Larynxkarzinoms hängt im Wesentlichen von der Lokalisation, TNM-Klassifikation und vom R-Status ab. Ferner sind die Differenzierung und das Vorhandensein einer Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa) prognoserelevant.</p> <p>Glottische Karzinome haben die beste, subglottische Karzinome die schlechteste Prognose</p>
	Konsens: 95 %

#### 4.1.1. Etablierte Klinisch-pathologische prognostische Faktoren

Aktuell dienen als prognostische therapierelevante Faktoren beim Larynxkarzinom einige klinische und pathologische Eigenschaften des Primärtumors (siehe auch Kapitel 7). Hierbei gilt im Wesentlichen, dass die allgemeinen prognostischen Faktoren, die für alle Kopf-Hals-Karzinome zutreffen, auch für das Larynxkarzinom gültig sind.

Der wesentliche therapierelevante Prognosefaktor im Larynxkarzinom ist – wie in nahezu allen epithelialen Kopf-/Halstumoren – das etablierte klinisch oder (am Resektat) pathologisch zu bestimmende TNM-Stadium (siehe weiter unten) dar [45]. Die bedeutendsten lokoregionären pathologischen Faktoren in diesem Kontext sind das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, deren Größe und der Nachweis von kapselüberschreitendem Wachstum. Ferner stellen die lokale Tumorausbreitung (T) sowie eine Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa) (L) und eine Veneninvasion (V) im Resektat des Primärtumors weitere relevante prognostische Faktoren dar. Auch die Tumordifferenzierung (G) hat eine – wenn auch eingeschränkte und nach wie vor teilweise umstrittene – gewisse prognostische Bedeutung.

Ein weiterer bedeutender prognostischer Faktor ist die Tumorlokalisation. Das Stimmlippenkarzinom hat aufgrund seiner frühen Symptomatik und der damit einhergehenden geringen Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung die beste Prognose. Bei einer Fixation der Stimmlippe verschlechtert sich allerdings die Prognose. Das supraglottische Karzinom hat eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zum glottischen Karzinom, da es relativ früh zu Lymphknotenmetastasen führt. Von prognostischer Bedeutung ist beim supraglottischen Karzinom insbesondere die Infiltration des präepiglottischen Raumes, welche die Prognose deutlich verschlechtert [52, 53].

## 4.1.2. Weitere prognostische Faktoren

4.2.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Im Gegensatz zum Oropharynxkarzinom spielt beim Larynxkarzinom der HPV-Status als prognostischer Faktor keine Rolle
	Starker Konsens: 100 %

Der Nachweis von humanen Papillomaviren (HPV), insbesondere HPV16, der beim Oropharynxkarzinom mit einer besseren Prognose assoziiert ist und daher Einzug in die TNM Classification of Malignant Tumours [54] gefunden hat, spielt beim Larynxkarzinom als prognostischer Faktor keine wesentliche Rolle [55]. So belegen mehrere retrospektive Studien mit Larynxkarzinom-Patienten, dass weder der Nachweis von p16(INK4A) als HPV-Surrogatmarker noch HPV E6/E7 mRNA signifikant mit dem Überleben korreliert [56, 57].

In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Expression von zahlreichen Proteinen und RNAs sowie die An-/Abwesenheit spezifischer genomischer und epigenetischer Alterationen in retrospektiven Studien untersucht und mit dem Ansprechen auf Therapie bzw. der Prognose von Patienten mit einem Larynxkarzinom korreliert. Bislang konnte jedoch kein prognostischer und/oder prädiktiver Biomarker oder ein Biomarkermuster im Rahmen der klinischen Routinediagnostik etabliert und somit für die Therapieentscheidung herangezogen werden.

Aktuelle Studien konzentrieren sich in diesem Zusammenhang insbesondere auf den Nachweis von genetischen bzw. epigenetischen Aberrationen, um Patienten mit hohem Risiko für Therapieversagen zu identifizieren bzw. innovative Strategien im Sinne der personalisierten Therapie zu etablieren [58, 59]. Erste vielversprechende Daten müssen jedoch erst in größeren prospektiven Studien validiert werden.

## 4.2. Definition anatomischer Regionen, TNM

Der Kehlkopf wird in drei Regionen unterteilt:

- Supraglottis
- Glottis
- Subglottis

Diese 3 Regionen werden auch in der TNM-Klassifikation gesondert berücksichtigt [54].  
Besondere Bedeutung für die Tumorausdehnung hat der präepiglottische Raum.

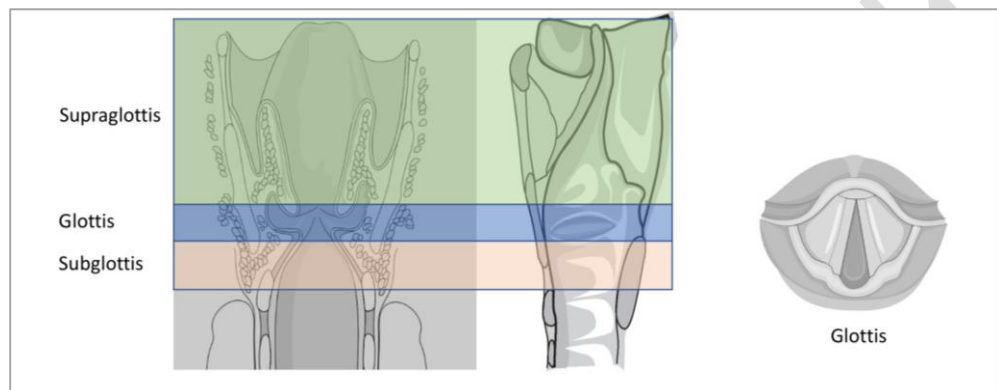


Abbildung 1: Die drei Regionen des Kehlkopfes [60]

### TNM-Klassifikation der Larynxkarzinome und R-Klassifikation

4.3.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	<p>Die Tumorstadien gemäß der TNM Klassifikation sind die wichtigsten prognostischen Faktoren beim Larynx-Karzinom und soll in allen Fällen in der jeweils gültigen Fassung angewendet werden.</p> <p>Die R-Klassifikation soll angegeben werden.</p> <p>Als zusätzliche Parameter am Primärtumor sollen erhoben werden: Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheiden-Invasion und Differenzierungsgrad.</p> <p>Zur Festlegung der T-Kategorie soll der Kliniker die Einschätzung der Stimmklappenbeweglichkeit dem Pathologen mitteilen.</p>
	Starker Konsens: 100 %

Die anatomische Ausbreitung von Tumoren des Larynx wird durch die TNM-Klassifikation beschrieben [54]. Diese Klassifikation gilt nur für Karzinome, wobei es sich bei malignen Tumoren des Larynx in mehr als 90 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome handelt. Seltene Adenokarzinome werden ebenfalls nach TNM klassifiziert. Die Klassifikation gilt nicht für Sarkome, maligne Lymphome oder für Metastasen im Larynx. Für die anatomischen Bezirke Supraglottis (ICD-10 C32.1) mit Ausnahme der lingualen Fläche der Epiglottis (ICD-10 C10.1) und der lateralen Fläche der aryepiglottischen Falte (ICD-10 C13.1), Glottis, ICD-10 C32.0) und Subglottis (ICD-10 C32.2) existieren jeweils eigene Klassifikationen. Es werden zusätzlich noch einige

Unterbezirke abgegrenzt (z. B. bei der Glottis Stimmlippen sowie vordere und hintere Kommissur), die bei der Definition der T-Kategorien eine Bedeutung haben.

Man unterscheidet eine klinische cTNM-Klassifikation und eine pathologische am Resektat vorzunehmende pTNM-Klassifikation.

Zur grundsätzlichen Handhabung des TNM-Systems sei auf das jeweils aktuelle Manual (siehe oben) verwiesen, einige Besonderheiten zu den entsprechenden Kategorien werden hier kurz benannt.

Kategorie T:

Die Kategorien T4b/pT4b sind in allen drei Lokalisationen identisch (T4b = Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna). In der Regel ist eine Operation bei Festlegung eines klinischen T4b nicht mehr sinnvoll.

Auch die Definition der Kategorie T4a/pT4a ist für die drei Lokalisationen identisch. In der Zusammenarbeit zwischen Operateuren und Pathologen ist darauf zu achten, dass in Resektaten, die äußere Muskulatur der Zunge enthalten, diese Muskulatur durch den Operateur für den Pathologen eindeutig identifiziert wird, da sonst die Gefahr einer Fehlkategorisierung droht und kein pT4a klassifiziert wird.

Die Definitionen der Kategorien T3/pT3 ist für die Lokalisationen unterschiedlich festgelegt und dem jeweiligen Ausbreitungsverhalten der Karzinome in den verschiedenen Bereichen angepasst. Diese Aussage gilt auch für die Definitionen der Kategorie T2/pT2. Bei den Definitionen der Kategorien T1/pT1 sind die Karzinome auf die jeweiligen Bereiche begrenzt (Unterbezirk der Subglottis, Stimmlippe mit/ohne vordere/hintere Kommissur, Subglottis) mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit. Für die pathologische pT Klassifikation muss in einigen Fällen die Information zu einer eingeschränkten Beweglichkeit oder einer Fixation der Stimmlippen vorliegen, diese muss daher zwingend dem Pathologen auf dem Einsendeschein mitgeteilt werden.

Die integrale abschließende pathologische Klassifikation folgt dem Grundsatz der Allgemeinen Regel Nr. 2 des TNM-Systems „die pathologische Klassifikation basiert auf Befunden, die vor der Behandlung erhoben wurden, ergänzt oder modifiziert durch zusätzliche Befunde, die während des operativen Eingriffes oder durch die pathologische Untersuchung gewonnen wurden“. Bei invasiven Karzinomen beruht die Klassifikation nur auf der invasiven Komponente.

Um das Vorhandensein eines assoziierten Carcinoma in situ anzuzeigen (direkt angrenzend oder separat) kann das Kennzeichen "(is)" zu der entsprechenden T-Kategorie hinzugefügt werden, z. B. T2(is). Das Vorhandensein eines zusätzlichen Carcinoma in situ kann die Behandlung beeinflussen und sollte deswegen Erwähnung finden.

Kategorie N:

In der 8. Auflage der TNM-Klassifikation haben sich die Definitionen der N-Klassifikationen geändert, wobei sich die klinische (cN) von der pathologischen N-Klassifikation (pN) unterscheidet. Wurde lediglich eine Gewebeprobe aus dem Lymphknoten entnommen wird die klinische Klassifikation (cN) angewandt.

Kategorie M:

Für die Beschreibung der Fernmetastasen werden die Kategorien cM0, cM1 und pM1 unterschieden. pM0 kann nur bei der Darstellung der Ergebnisse der Obduktionen von

an Larynxkarzinomen verstorbenen Patienten angewendet werden. Davon abzugrenzen ist ein aM0 (oder apM0), das verwendet werden muss, wenn ein zu Lebzeiten nicht bekanntes Larynxkarzinom bei der Obduktion festgestellt wird. Die Kategorien MX und pMX existieren nicht mehr.

In Studien sollen grundsätzlich Kombinationen von den T-, N- und M-Kategorien ausgewertet werden, z. B. T1N0M0 oder T3N1M0. Da dies häufig aufgrund kleiner Fallzahlen nicht möglich ist, besteht auch für Larynxkarzinome die Möglichkeit, verschiedene Kombinationen in Stadien (identisch für Tumoren der Supraglottis, Glottis und Subglottis) zusammenzufassen:

**Tabelle 7: Stadien / T-, N- und M-Kategorien**

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3,	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Die Kategorien der R-Klassifikation sind klar definiert. R gehören nicht zur obligaten TNM-Klassifikation, sondern beschreibt das Vorhandensein von Residualtumor nach Therapie, meistens nach einer operativen Therapie. Da die Anwendung der R-Klassifikation wichtige Informationen zu einer eventuell notwendigen weiteren Therapie und zur Prognose der Patienten beiträgt und da diese in der S3-Leitlinien gefordert wird, sollen einige Prinzipien nachfolgend dargestellt werden. Als R0 werden Tumoren definiert die in sano reseziert wurden, der exakte Abstand von Tumorverbänden zum Resektionsrand spielt keine Rolle, solange der unmittelbare Rand tumorfrei ist. Der minimale Abstand der Tumorverbände zum Resektionsrand sollte für alle relevanten Resektionsränder exakt angegeben werden (in mm/cm, siehe weiter unten). Eine R1-Situation liegt vor, wenn der Tumor mikroskopisch einen der Präparateränder unmittelbar erreicht, eine R2-Situation liegt vor, wenn makroskopisch Tumor im Patienten verblieben ist (dies gilt auch z. B. im Falle eines in sano operierten Primärtumors bei klinisch bekannter nicht operativ sanierter Metastasierung). Eine RX-Situation liegt vor, wenn der Resektionsrand histomorphologisch nicht sicher beurteilt werden kann (z.B. bei stark fragmentiertem Material). Für eine umfassendere Erläuterung der Kategorien vergleiche die entsprechende Literatur [54].

Die Angabe des R-Status ist an Resektaten und Exzisionsbiopsaten obligat, bei allen weiteren Biopsieformen ist die Angabe einer R-Klassifikation nicht sinnvoll.

### 4.3. Histopathologischer Befundbericht

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Folgende Parameter sollen angegeben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlokalisierung und -größe,</li> <li>• histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation,</li> <li>• lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen,</li> <li>• Lymphknotenmetastasen nach Level und Seite getrennt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der untersuchten LK,</li> <li>○ Anzahl der befallenen LK,</li> <li>○ größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen,</li> <li>○ kapselüberschreitendes Tumorwachstum</li> </ul> </li> <li>• Lymphgefäß-/Veneninvasion und perineurale Invasion,</li> <li>• Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe),</li> <li>• Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema</li> </ul> <p>Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsränder sowie für die invasive und die in situ-Komponente.</p>
	Starker Konsens: 100 %

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Biopsien soll die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und wenn möglich zentral aus dem Tumorgrund erfolgen.
	Starker Konsens: 100 %

4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Resektate für den Pathologen sollen mit topographisch eindeutigen Informationen bezüglich der anatomischen Ausrichtung und der genauen Lokalisation versehen werden.
	Starker Konsens: 100 %

Zur pTNM-Klassifikation als Basis der pathologischen Beurteilung von Resektaten ist bereits weiter oben erläuternd Stellung bezogen worden.

Die Therapieentscheidung beeinflussen darüber hinaus folgende teilweise auch mit pTNM assoziierten bzw. dort abgebildeten Parameter:

- Tumorlokalisation und -größe
- histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation [45, 46]
- Lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen
- Lymphknotenmetastasen (Anzahl der untersuchten LK, Anzahl der befallenen LK, größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen, kapselüberschreitendes Tumorwachstum)
- Lymph-/Veneninvasion und perineurale Invasion
- Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe)
- Differenzierung des Tumors entsprechend dem zurzeit gültigen Graduierungsschema [61]
- Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern (cm/mm) für alle relevanten Absetzungsråder (Abstand des Tumors <5 mm) sowie für die invasive und die in situ-Komponente getrennt.

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

#### **Biopsate:**

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

#### **Resektate:**

Im Fall von Resektaten soll das Tumorpräparat vom Operateur mit klarer Bezeichnung der anatomischen Topographie (Faden- oder Farbmarkierung, Nadelmarkierung, Uhrzifferblattschema) an den Pathologen übersandt werden [60]. Im Zweifelsfall sollte eine persönliche Rücksprache erfolgen. Bei einer Neck-dissection müssen die Level separat markiert, oder –präferentiell – als einzelne Präparate portioniert zur pathohistologischen Untersuchung eingeschickt werden. Die Schnittränder am Resektat können nach klinischer Relevanz mittel Schnellschnitt untersucht werden, damit bei Tumorbefall eventuell in gleicher Sitzung nachreseziert werden kann. Zu favorisieren ist eine en-bloc-Übersendung und eine Präparation der Ränder durch den Pathologen im Schnellschnitt. Areale mit spezifischen klinischen Fragestellungen sollten hierbei gesondert markiert werden. Diese Vorgehensweise erhält die Integrität des Präparates bestmöglich und erlaubt die sicherste Aussage zum R-Status, da nicht retrospektiv kleinteilige Entnahmen virtuell aneinander adaptiert werden müssen. Sollte eine sichere en-bloc Resektion nicht möglich sein, ist die Übersendung separater Randschnitte geeignet, die idealerweise ebenfalls als Schnellschnitte zu den Pathologen geschickt werden sollten.

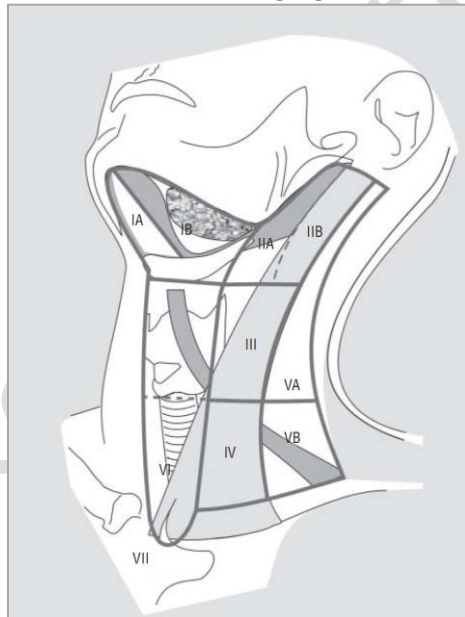
Nach laserchirurgischen Verfahren ist die Beurteilung der Ränder oftmals erschwert aufgrund der Karbonisation bzw. Hitzeschädigung des Gewebes. Hier ist auch eine Übersendung von en-bloc Resektaten regelhaft nicht möglich. Die gesondert zu entnehmenden Randschnitte sollten daher mit „kalten“ Instrumenten gewonnen werden.

### Lymphknoten:

Eine lokale Metastasierung des Primärtumors in die Halslymphknoten ist ein verlässlicher negativer Prädiktor für die Prognose, wobei der Krankheitsverlauf umso ungünstiger ist, je mehr Knoten befallen sind. Weiterhin beeinflussen eine Beteiligung der kaudalen Level (IV und V) und ein kapselüberschreitendes Wachstum die Prognose negativ [62-70]. Präferentiell erfolgt eine Portionierung der Level durch den Chirurgen, da selbst unter Anbringung von Markierungen eine exakte ex-situ Zuordnung in der Pathologie nur sehr eingeschränkt möglich ist. Hierbei ist eine Durchtrennung von Lymphknoten (insbesondere mit Metastasen) zu vermeiden, die Lymphknoten sollten dem Level zugeordnet werden, in dem der größte Lymphknotendurchmesser zur Darstellung kommt. Strukturen von besonderem Interesse sollten gesondert markiert werden.

Der histopathologische Befund der Neck-dissection Präparate sollte die Halsseite, die ausgeräumten Level, die Gesamtanzahl der Lymphknoten mit Anzahl der befallenen Lymphknoten pro Level, den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase, zusätzlich entfernte Strukturen und - falls vorhanden - Angaben über ein lymphknotenkapselüberschreitendes Wachstum beinhalten. Die Detektion von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten bzw. von Mikrometastasen die ausschließlich mittels Immunhistologie nachgewiesen werden können, ist momentan noch von unklarer klinischer Relevanz [71].

**Abbildung 2: Halslevel nach Robbins [72]**



Zu weiterführenden Erläuterungen bzgl. der histopathologischen Beurteilung von Larynxkarzinomen verweisen wir auf die aktuelle S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches 1. Auflage [60].

## 4.4. Sicherheitsabstand

4.7.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei transoraler-laserchirurgischer Resektion von T1/T2-Glottiskarzinomen mit strenger Begrenzung auf die Stimmlippe soll ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm eingehalten werden.
	Konsens: 83 %

4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei der Laryngektomie von T3 und T4a Karzinomen sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm eingehalten werden.
	Konsens: 91 %

Bei der chirurgischen Behandlung eines Larynxkarzinoms führen positive Schnittränder unabhängig von der chirurgischen Technik zu einer signifikanten Verschlechterung der lokoregionären Kontrolle, des Rezidiv-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Der Einfluss positiver Schnittränder auf die Prognose kann durch eine Intensivierung der adjuvanten Behandlung nicht ausgeglichen werden. Die anzustrebenden Sicherheitsabstände sind abhängig von der chirurgischen Technik. Bei transoraler-laserchirurgischer Resektion von T1/T2-Glottiskarzinomen kann ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm ausreichend sein [73, 74]. Bei der Laryngektomie bei T3 und T4a Karzinomen sollte ein Sicherheitsabstand von 5 mm eingehalten werden [75-77]. Zur Bestimmung des R-Status, siehe oben.

## 5. Früherkennung

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Beim Kehlkopfkrebs ist es nicht sinnvoll, die gesamte Bevölkerung einem Screening zu unterziehen.
	Starker Konsens: 100 %

5.2.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Ein Screening auf ein Larynxkarzinom bei einer Risikopopulation (Raucher, regelmäßig größere Mengen Alkohol) kann nicht empfohlen werden, da der Nachweis der Wirksamkeit, also einer Senkung von Inzidenz und Mortalität gegenwärtig fehlt.
	Starker Konsens: 100 %

Die typischen Symptome eines Kehlkopfkarzinoms, die meist banalen Entzündungen ähneln werden oft nicht mit dem Vorliegen einer malignen Erkrankung in Zusammenhang gebracht. Zusätzlich besteht bei Ärzten und Patienten aufgrund der Seltenheit des Kehlkopfkarzinoms nur ein geringes Wissen über Ätiologie und frühe Symptome. Dadurch kommt es nicht selten zu einer Verzögerung in der Diagnostik.

Das Larynxkarzinom ist jedoch prinzipiell eine für eine Früherkennungsuntersuchung geeignete Erkrankung, da sich zumindest ein Teil der Karzinome aus klinisch als Leuko-/Erythroplakie erkennbaren Vorläuferläsionen entwickelt. Über die Zeitdauer der Progression zum Karzinom ist wenig bekannt. Die Vor- und Frühstadien des Larynxkarzinoms können minimalinvasiv mit sehr gutem Erfolg chirurgisch behandelt werden [78]. Auch die Heilungschancen können dadurch verbessert werden. Daten zum Nutzen einer Früherkennungsuntersuchung liegen jedoch nicht vor. Durch laryngoskopische Untersuchung können frühe Karzinome oder Dysplasien/intraepitheliale Neoplasien auch bei diesbezüglich symptomlosen Patienten entdeckt werden. Das Früherkennungsprogramm der gesetzlichen Krankenversicherungen beinhaltet eine Untersuchung auf Kehlkopfkrebs derzeit nicht.

Beim Kehlkopfkrebs ist es nicht sinnvoll, die gesamte Bevölkerung einem Screening zu unterziehen. Risikogruppen sind definierbar: Männer und Frauen, die regelmäßig stark rauchen (mehr als 20 Zigaretten/Tag seit mehr als 20 Jahren) und regelmäßig größere Mengen Alkohol (12 Gramm Reinalkohol entsprechend 1/8 l Wein bei Frauen und 24 Gramm Reinalkohol entsprechen 1/4 l Wein oder 1/2 l Bier bei Männern) konsumieren, haben ein erhöhtes Risiko an Larynxkrebs zu erkranken. Dabei gilt, dass das Krebsrisiko beim Vorliegen beider Risikofaktoren überadditiv ist. In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass in der Risikogruppe der Raucher die Prävalenz an klinisch erkennbaren Vorläuferläsionen etwa 3-5 % und an Karzinomen 0,1-0,2 % betrug [79]. Ähnliche Prävalenzen wurden auch von anderen berichtet [80]. Löhler et al. [81] fanden bei 1,8 % von 608 asymptomatischen Untersuchten mit entsprechender Risikokonstellation ein Plattenepithelkarzinom des Larynxes.

Im Gegensatz zur Mundschleimhaut, die einer direkten Inspektion zugänglich ist, muss zur Früherkennung des Larynxkarzinoms eine Laryngoskopie (starre 90° oder flexible Endoskopie) durchgeführt werden. Vorläuferläsionverdächtige Schleimhautveränderungen müssen biopsiert werden. Berührungsfreie diagnostische Methoden wie das Narrow Band Imaging, die Autofluoreszenzendoskopie, die Hochgeschwindigkeits-Glottographie [82, 83] oder das hyperspektrale Imaging [84] werden bisher noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt. Erste Arbeiten lassen jedoch erkennen, dass mit diesen Methoden möglicherweise in Zukunft frühe Karzinome und Vorläuferläsionen im Larynx zu erfassen und von benignen Proliferationen abzugrenzen sind, so dass sie eventuell zukünftig auch für das Screening eingesetzt werden könnten [85].

Bei jeder Früherkennungsuntersuchung muss das Risiko der Überdiagnose und der Überbehandlung berücksichtigt werden. Daher müssen die Befunde kritisch bewertet werden, um unnötige Therapien zu vermeiden.

Um die Entstehung von Kehlkopfkrebs zu verhindern, ist das Implementieren von Maßnahmen der primären Prävention wie der Verzicht auf Tabak- und erhöhten Alkoholkonsum wünschenswert. Auch bei langjährigen Rauchern kann das Aufgeben des Rauchens das Krebsrisiko verringern. Im Vordergrund sollte eine verbesserte Aufklärung der Bevölkerung stehen, um die immer noch häufige Verzögerung der Diagnosestellung zu verhindern [86]. Dabei müssen die typischen Symptome des Kehlkopfkrebsses wie Heiserkeit und Dysphagie vor allem den Risikopersonen bekannt gemacht werden. Besteht eine Heiserkeit länger als 4 Wochen ist eine Laryngoskopie zwingend notwendig, insbesondere bei Risikopersonen.

Ein Screening auf das Larynxkarzinom kann gegenwärtig selbst bei Hochrisikogruppen nicht empfohlen werden, da der Nachweis der Wirksamkeit, also einer Senkung von Inzidenz und Mortalität gegenwärtig fehlt.

## 6. Klinische Diagnostik

### 6.1. Klinische Untersuchung

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei allen Patienten mit Heiserkeit über mehr als 4 Wochen soll der Kehlkopf endoskopisch untersucht werden.
	Konsens: 95 %

6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Symptome des Larynxkarzinoms sind abhängig von der Lokalisation des Tumors und gehen nicht immer mit einer Stimmveränderung einher, so dass auch bei über mehrere Wochen anhaltenden oder gar zunehmenden Schluckstörungen eine endoskopische Kehlkopfuntersuchung erfolgen soll.
	Starker Konsens: 100 %

Verdächtig auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms ist jegliche Veränderung der Stimme und des Schluckens mit Fremdkörpergefühl. Alle Bezirke des Kehlkopfes können betroffen sein und führen zu unterschiedlichen Symptomen. Da die Kehlkopfschleimhaut der direkten Inspektion nicht zugänglich ist, können sichtbare Gewebsveränderungen, die bei anderen Lokalisationen im Vordergrund stehen weder durch den Patienten noch durch den Arzt direkt entdeckt werden. Es müssen entsprechende endoskopische- /Spiegel- Untersuchungen erfolgen. Die Symptome sind je nach Lokalisation des Karzinoms sehr unterschiedlich. Bei supraglottischen Karzinomen dominieren Schluckbeschwerden, ein Kloßgefühl und Schluckschmerzen (ins Ohr ausstrahlend). Bei glottischen Karzinomen steht die Heiserkeit im Vordergrund. Subglottische Karzinome manifestieren sich in der Regel erst spät durch eine Behinderung der Atmung. Bei Persistenz der o.g. Symptome über vier Wochen muss eine fachärztliche Abklärung erfolgen.

Bereits initial kann eine Lymphknotenschwellung am Hals vorliegen, die mit entzündlichen Erkrankungen, etwa einer Pharyngo-Laryngitis oder einer Lymphadenitis verwechselt werden kann. Ein fortschreitendes Tumorwachstum führt zu zunehmenden funktionellen Beeinträchtigungen wie erheblichen Stimm- und Atemstörungen als auch Schwierigkeiten beim Schlucken sowie zu Ernährungsstörungen mit Gewichtsverlust. Es entwickeln sich starke, auch in die gesamte Kopf- und Nackenregion ausstrahlende Schmerzen. Bei bis zu 40 % der Patienten mit supraglottischen Karzinomen kann es bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose trotz eines klinisch unauffälligen Halses zu einem Befall der Halslymphknoten kommen [87, 88]. Eine sofortige Überweisung zu einem Spezialisten soll bei folgenden Befunden erfolgen, wenn sie über vier Wochen anhalten:

- Heiserkeit
- Schwierigkeiten beim Sprechen und Atmen
- persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl
- Schmerzen, ins Ohr ausstrahlend

- Schluckstörungen und/oder Schmerzen beim Schlucken
- unklares Bluthusten
- Schwellung am Hals
- Foetor ex ore

Eine intensivere Aufklärung der Bevölkerung und eine beschleunigte Weiterleitung von Patienten mit unklaren Befunden und mit spezieller Risikokonstellation zum Spezialisten sind notwendig, um das Zeitintervall vom ersten Symptom bis zum Einsetzen der tumorspezifischen Behandlung zu verkürzen

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

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

Suspekte Läsionen entfernt vom Primärtumor sollten jeweils gesondert biopsiert werden. In diesen Situationen kann zusätzlich eine Mappingbiopsie in unauffälligen Schleimhautarealen sinnvoll sein. Die klinische Untersuchung umfasst ferner die Palpation des Halses zur Aufdeckung von Lymphknotenmetastasen, die bei Neoplasieverdacht noch durch Ultraschall und CT/MRT ergänzt wird. Auch neuere endoskopische Verfahren wie Kohärenztomographie, Autofluoreszenz und NBI (narrow band imaging) können Anwendung finden.

## 6.2. Unterschied der pT-Klassifikation zu cT-Klassifikation

Die überwiegende Zahl publizierter systematischer Untersuchungen, die die klinische Diagnostik in Bezug zu pathologischen Resultaten setzen, fokussieren auf die Frage, ob vorhandene Läsionen als solche durch die klinische Diagnostik korrekt erkannt werden, und ob die Dignität dieser Läsionen von der klinischen Diagnostik korrekt zugeordnet wird. Zur Frage der Unterschiede zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation liegen kaum systematische Untersuchungen vor. Einzelne

Publikationen zeigen beim Vergleich unterschiedlicher bildgebender Verfahren eine vergleichbare Genauigkeit in Bezug zur T-Klassifikation die durch die pathologische Untersuchung erhoben wurde.

Bei Einschluss aller T-Kategorien ermöglichen sowohl die Sonographie, die CT und die MRT in 75-80 % aller Patienten eine T-Klassifikation, die mit der pT Kategorie übereinstimmt [89-92]. Während es bei der CT-Diagnostik eher zu Unterschätzungen der T-Kategorie kommt, führt die MRT tendenziell eher zu einer Überschätzung der T-Kategorie [89, 93]. Für die MRT werden mit bis zu 88 % die höchsten Übereinstimmungsquoten berichtet [93]. Die Übereinstimmung nimmt bei den Schnittbildverfahren CT und MRT von niedrigen T-Kategorien zu hohen T-Kategorien mit einer Spanne zwischen 50 % und 88 % deutlich zu.

Für endoskopische Verfahren liegt die Übereinstimmung über alle T-Kategorien bei 40-55 % [90, 93]. Endoskopische Verfahren unterschätzen dabei meist die T-Kategorie, mit Ausnahme des pT1. Eine Verbesserung der Erkennung der Tumorränder und damit auch eine Verbesserung der Festlegung der T-Kategorie ermöglicht das narrow band imaging (NBI) [94].

Eine therapierelevante diagnostische Entscheidung hinsichtlich der T-Klassifikation besteht beim Larynxkarzinom in der Frage nach der Tumordinfiltration der Larynx-Knorpel. Eine Überschätzung der T-Kategorie aufgrund einer falsch positiven Beurteilung der Knorpel-Infiltration kann zu einer Übertherapie in Form einer operativen Entfernung des Larynx mit entsprechend erheblicher Einschränkung der Lebensqualität führen [95].

## 6.3. Bildgebung

6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei folgenden Patienten mit Larynxkarzinom soll eine Bildgebung durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karzinome der Stimmlippen mit Bewegungseinschränkung oder Fixation</li> <li>• Karzinome der vorderen Kommissur mit Ausdehnung nach supra- und/oder subglottisch</li> <li>• Karzinome der Supraglottis außer bei Lokalisation am freien Rand der Epiglottis</li> <li>• Karzinome mit subglottischer Ausdehnung.</li> </ul>
	Konsens: 95 %

6.4.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Wird eine Bildgebung zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Larynxkarzinoms indiziert, sollen eine kontrastverstärkte CT und/oder eine MRT durchgeführt werden.</p>
	Starker Konsens: 100 %

Kleine Karzinome insbesondere der Glottis können durch Bildgebung nicht immer dargestellt werden, sie werden endoskopisch diagnostiziert. Bei größeren Karzinomen kann die gesamte Ausdehnung anhand der Endoskopie nicht beurteilt werden. Dazu ist die Bildgebung in Form von CT und/oder MRT unabdingbar.

Der Ultraschall spielt nur eine untergeordnete Rolle zur Diagnostik des Larynxkarzinoms, er kann jedoch zur Aufdeckung von möglichen Halslymphknotenmetastasen beitragen.

Beim Larynxkarzinom spielt die Bildgebung zur Therapieentscheidung eine sehr große Rolle in der Zusammenschau mit klinisch apparativen Untersuchungsmethoden [89, 96, 97]. Die Notwendigkeit der Bildgebung ist abhängig von der Lokalisation des Tumors. Kleine glottische Karzinome lassen sich durch die Bildgebung nicht oder nur schlecht darstellen. In diesen Fällen spielt die Endoskopie die zentrale Rolle bei der Festlegung der Tumorausdehnung. Eine wichtige Zusatzinformation des HNO-Arzt es an den Radiologen ist die Stimmlippenbeweglichkeit. Bei einer Fixation der Stimmlippe ist von einer tieferen Infiltration auszugehen.

Die MRT ist aufgrund der besten Weichteilauflösung die bildgebende Methode der ersten Wahl. Computertomographie ist gegenüber der MRT zu bevorzugen, wenn im Einzelfall damit zu rechnen ist, dass erkrankungsbedingte Bewegungsartefakte im Bereich des Kehlkopfes die Diagnostik erschweren. Die kurze Akquisitionszeit der CT ist hier deutlich von Vorteil. Sie ermöglicht auch eine Untersuchung in E-Phonation, bei der im Gegensatz zur spontanen Atmung die Stimmlippen in einer symmetrischen Mittelposition stehen. Abweichungen von der Symmetrie können auf diese Weise als sensitive Zeichen die Erkennung diskreter pathologischer Befunde erleichtern [98]. Die

Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel verbessert den Weichteilkontrast bei der CT und erhöht hierdurch die diagnostische Aussagekraft der CT entscheidend. Die MRT kann bei der Frage nach Infiltration des Knorpelskelettes Zusatzinformationen geben.

### **Supraglottische Karzinome**

Bei der Operationsplanung ist primär der endoskopische Befund ausschlaggebend, um feststellen zu können ob eine z.B. horizontale Kehlkopfteilresektion möglich ist. Die endoskopische Befundung muss jedoch ergänzt werden durch die CT oder MRT [99], aus der sich die Ausdehnung über den supraglottischen Raum bzw. die Epiglottis in den präepiglottischen Raum [100], in die Vallecula oder in den Zungengrund ergibt [101]. In solchen Fällen kann zwar der Tumor unter Erhalt der Glottis entfernt werden, jedoch zu Ungunsten der den Kehlkopfingang schützenden Strukturen. Die Bildgebung gibt auch wichtige Informationen darüber, ob der Eingriff transoral, z.B. laserchirurgisch durchgeführt werden kann oder ob der Tumor aufgrund seiner Ausdehnung transzervikal entfernt werden muss.

### **Glottiskarzinome**

Die CT oder die MRT sind die bildgebenden Verfahren der ersten Wahl zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik. Zur erweiterten Abklärung der Ausbreitung im Bereich des Thorax ist die CT die Methode der ersten Wahl.

Zur Beurteilung der Schildknorpelinfiltration ist die MRT im Hinblick auf den Nachweis geringfügig der CT überlegen.

Die Beurteilung der Infiltration des Larynx-Karzinoms in das Knorpelskelett des Larynx hat eine besondere Wichtigkeit in der prätherapeutischen Diagnostik, da sich hieraus wesentliche Konsequenzen für das T-Staging und das therapeutische Vorgehen ergeben. Während die Ary-Knorpel der klinisch-endoskopischen Untersuchung meist gut zugänglich sind, ist dies beim Schildknorpel als größtem Knorpel des Larynx nicht der Fall. Eine Beurteilung einer Tumordinfiltration des Schildknorpels ist deshalb nur mit Schnittbild Verfahren möglich.

Die Sensitivität der CT in dieser Frage liegt bei 62-87 % im Vergleich zur histopathologischen Untersuchung als Goldstandard und bei einer Spezifität von 75-98 %, einem PPV von 63-82 % und einem NPV von 85-92 % [95, 101-104]. Für die MRT liegt die Sensitivität bei 64-95 %, die Spezifität bei 56-88 %, der PPV bei 45-73 % und der NPV bei 84-96 % [91, 102, 105]. Eine mögliche Ursache für diese große Spannbreite der Testgütekriterien ist die von allen Autoren genannte Schwierigkeit beider genannter Verfahren, tumoröse Infiltrationen von einer peritumorösen Entzündung zu unterscheiden [92].

Neuere Studien zeigen, dass unter Anwendung einer T2 Wichtung oder Hinzuziehen der diffusionsgewichteten MRT Bildgebung die Treffsicherheit auf 85-88 %, die Sensitivität auf 85-93 %, die Spezifität auf 82-85 %, der PPV auf 85-88 % und der NPV auf 85-90 % zu verbessern ist [106, 107]. Die Infiltration der inneren Knorpellamelle ist dabei tendenziell mit höherer Treffsicherheit zu diagnostizieren als die Infiltration der äußeren Lamelle [107].

Für die Sonographie liegt die Sensitivität in der Beurteilung der Knorpelinfiltration bei 67 %, die Spezifität bei 92 %, der PPV bei 75 %, der NPV bei 84 % und die Genauigkeit bei 85 % [91]. Die Sonographie ist damit der CT und der MRT unterlegen.

Auch eine Infiltration des paraglottischen Raums ist mit der MRT besser beurteilbar als mit der Sonographie. Die Genauigkeit für den Nachweis der Tumordinfiltration beträgt für die MRT / die Sonographie supraglottisch 90 % / 83 %, subglottisch 83 % / 80 % und paraglottisch 87 % / 83 % [91]. Eine Infiltration des präepiglottischen Raums wird mit der MRT eher überschätzt [89]. Die Beurteilung einer Infiltration der vorderen Kommissur gelingt mit der MRT mit einer Genauigkeit von 87-100 % [89, 91].

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Zur Feststellung der N-Kategorie bei Patienten, bei denen ein MRT oder CT zur Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors benötigt wird, soll gleichzeitig die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden [108].
	Konsens: 95 %

Kommen Patienten in einem frühen Stadium des Stimmlippenkarzinoms zur Abklärung, wird die Diagnose zunächst durch die endoskopische Untersuchung gestellt. Die Bildgebung ist bei kleinen Läsionen meist nicht in der Lage die pathologischen Veränderungen an der Stimmlippe hinreichend genau darzustellen [109]. Bei größeren Läsionen kann die Bildgebung mittels kontrastverstärkter CT und/oder MRT, die Ausdehnung des Tumors in die Tiefe oder eine eventuelle submuköse Ausbreitung wesentlich genauer als die klinische Untersuchung darstellen. Tumoren, die die vordere Kommissur erreichen, können zu einer Infiltration des Schildknorpels führen oder gar über den Schildknorpel hinaus in das prälaryngeale Gewebe wachsen. Die Aufdeckung einer solchen Tumordinfiltration durch die CT und/ oder MRT ist für die weitere operative Therapieplanung von großer Bedeutung, da in diesen Situationen oft die Indikation zu einer transoralen endoskopischen laserchirurgischen Tumorexstirpation nicht mehr gegeben ist. Bei einer solchen Fragestellung ist die hochauflösende MRT einer CT überlegen. Allerdings bietet die CT die Möglichkeit funktionelle Untersuchungen wie E-Phonation und Valsalva-Manöver durchzuführen [98]. Die MRT kann jedoch gerade bei frühen glottischen Karzinomen eine höhere Sensitivität besitzen [110].

### 6.3.1. PET-CT beim Larynx-Karzinom

Der rein auf morphologischen Informationen basierenden Bildgebung sind gewisse Grenzen gesetzt, beispielsweise bei der Detektion kleiner Tumore in klinisch unauffälligen Organen. Die 18FDG PET/CT hat in diesem Zusammenhang eine deutlich höhere Genauigkeit (Sensitivität > 95 %) gegenüber dem konventionellen Staging [111, 112]. Dies kann erheblichen Einfluss auf die Wahl des Therapieregimes und somit auch auf die Prognose der Patienten haben [113]. Zum Beispiel konnten Connel et al. [114] zeigen, dass es nach Durchführung einer 18FDG PET/CT im Rahmen des Primär-Stagings bei bis zu 29 % der Patienten zu einer Korrektur der klinischen TNM-Einteilung und somit zu einer Änderung des Therapieschemas kommt [114]. Die 18FDG PET/CT zeigt sogar eine höhere Detektionsrate kleiner Tumore als die Panendoskopie (6,1 % vs. 4,5 %).

Die PET/CT zeigt darüber hinaus bei der Aufdeckung klinisch nicht manifester Lymphknotenmetastasen eine höhere Sensitivität (80 % vs. 75 %) und Spezifität (86 % vs. 79 %) als MRT oder CT [115].

Daher ist die 18FDG PET/CT im präoperativen Staging für die Detektion eines unbekannten Primärtumors sowie klinisch nicht manifester Lymphknotenmetastasen in Ergänzung der üblichen klinischen Untersuchungen nützlich. Ist klinisch mehr als 1 Lymphknoten (N2b oder N2c) oder 1 Lymphknoten größer 3 cm im maximalen Durchmesser (N2a oder N3) bekannt, besteht ein höheres Risiko für Fernmetastasen, weshalb eine 18FDG PET/CT zum Ausschluß dieser indiziert ist [112]. Einige Studien sehen jedoch keinen wesentlichen Vorteil der PET/CT gegenüber der MRT [116-118].

Der gemeinsame Bundesausschuss hat im März 2017 gemäß § 91 SGB V entschieden, dass PET/CT bei Kopf-Hals-Tumoren zur Regelleistung gehört und somit als wichtige diagnostische Maßnahme in speziell indizierten Fällen eingesetzt werden kann.

Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstaging am Hals kann durch das FDG-PET-CT bei zu operierenden Patienten mit klinischem N0 Hals nicht verbessert werden. Methode der Wahl ist eine Ultraschalluntersuchung des Halses, und wenn nötig, eine ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion für das präoperative N0 Staging des Halses. Ist hingegen mehr als ein einzelner Lymphknoten beteiligt (N2b oder N2c) oder ein beteiligter Lymphknoten misst mehr als 3cm im maximalen Durchmesser (N2a oder N3) besteht ein höheres Risiko von Fernmetastasen. Dann kann alternativ zum CT Thorax/Abdomen eine Ganzkörper-FDG-PET-CT zum Ausschluss bzw. zur Objektivierung von Fernmetastasen durchgeführt werden. (Sensitivität für die Detektion distanter Metastasen 96,8 %, Spezifität 95,4 %, positiver prädiktiver Vorhersagewert 69,8 %, und negativer prädiktiver Vorhersagewert 99,6 % [112].

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1b</b>	Nach kombinierter Radio-Chemotherapie sollte bei nodalpositiven Patienten mit Larynxkarzinomen ( $\geq$ N2) eine Surveillance mittels FDG-PET-CT als Alternative zur geplanten Salvage Neck-dissection durchgeführt werden.
	[112, 119-122]
	Konsens: 82 %

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

Allgemein wird jedoch die Wertigkeit der PET-CT kontrovers diskutiert. Mehanna et al. [119] fanden, dass die Überlebensraten unter den Patienten, die sich einer PET-CT Überwachung und denjenigen die sich einer elektiven Neck dissection unterzogen vergleichbar waren. Die PET-CT Überwachung resultierte in einer beachtlich geringeren Operationsrate (54 vs. 221). Die Lebensqualität wurde in beiden Gruppen als gleich angesehen. Ozer und Mitarbeiter [122] hingegen stellten fest, dass PET/CT keinen Vorteil bei der Diagnostik des klinischen N0- Halses bietet. Zum selben Ergebnis kommen Minovi und Mitarbeiter [121], sie stellten fest, dass aktuelle die PET nicht uneingeschränkt zur prätherapeutischen Evaluation von Lymphknotenmetastasen empfehlenswert ist obwohl sie in der Detektionsrate der MRT überlegen erscheint. Auch Richard und Mitarbeiter [120] kommen zu dem Schluss, dass die PET/CT keinen verlässlichen Vorhersagewert einer notwendigen Neck-dissection beim klinischen N0-Hals hat. Sie fanden in 27 % der Level falsch positives und in 12 % falsch negatives Lymphknotenstaging.

## 6.4. Panendoskopie zum Ausschluss von Zweitkarzinomen

Zur Panendoskopie gehören die Ösophagoskopie, die Tracheobronchoskopie, die Pharyngoskopie, die Mikrolaryngoskopie und die Inspektion der Mundhöhle.

Die Angaben über die Häufigkeit von klinisch okkulten Zweitkarzinomen differieren in der Literatur erheblich von 1 % bis über 10 %. Es gibt Anzeichen, dass es bei der Häufigkeit von Zweitkarzinomen eine Abhängigkeit vom Stadium des primär erkannten Tumors gibt.

6.7.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Panendoskopie soll bei Patienten mit Larynxkarzinom durchgeführt werden.
	Konsens: 95 %

Bei Patienten, die an einem Larynxkarzinom erkrankt sind und insbesondere sowohl rauchen als auch regelmäßig größere Mengen Alkohol trinken, besteht die Wahrscheinlichkeit, dass durch diese Noxen auch in anderen Regionen der oberen Luft- und Speisewege Karzinome bzw. deren Vorläuferläsionen entstanden sind. Wie hoch diese Wahrscheinlichkeit ist, wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben [123-129]. Zweitkarzinome können synchron oder metachron auftreten. Synchrones Zweitkarzinome können zum Zeitpunkt der Manifestation des Larynxkarzinoms klinisch bereits bei der Hals-Nasen-Ohrenärztlichen Untersuchung auffallen oder man wird durch die spezifische Symptomatik darauf aufmerksam. Zum Ausschluss bzw. Aufdeckung klinisch okkulten Zweitkarzinome und ihrer Vorstufen ist die Panendoskopie geeignet. Sie gehört daher vor einer therapeutischen Entscheidung eines histologisch nachgewiesenen Larynxkarzinoms zu den üblicherweise durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen. Die Angaben über die Häufigkeit von klinisch okkulten Zweitkarzinomen differieren in der Literatur erheblich von 1 % bis über 10 %. Es gibt Anzeichen, dass die Häufigkeit von Zweitkarzinomen eine Abhängigkeit vom Stadium des primär erkannten Tumors zeigt. Im Prinzip ist sich die Mehrzahl der Experten nach Publikationslage einig, dass eine Panendoskopie außer bei Glottiskarzinomen des Stadium I generell im Rahmen des Stagings erfolgen sollte, insbesondere jedoch bei Patienten mit besonderer Risikokonstellation wie Tabakrauch und/oder übermäßigem Alkoholkonsum, sowie bei Patienten, bei denen ein höheres Tumorstadium vorliegt. Wird die Durchführung einer Panendoskopie empfohlen, so sollte diese den gesamten oberen Luft- und Speiseweg außer Nase und Nasenrachen umfassen, d.h. es wird die gesamte Mundhöhle, der gesamte Oro- und Hypopharynx und der Kehlkopf inspiziert. Zusätzlich erfolgt eine Endoskopie des Tracheobronchialsystems und des Ösophagus. Die Inspektion der Mundhöhle und des Oropharynx kann auf direktem Wege ohne Endoskop erfolgen, wobei die Beurteilung der Schleimhaut, des Zungengrundes, des Hypopharynx und des Larynx mit einem Endoskop vorgenommen werden sollte. Üblicherweise werden hierzu Laryngoskope wie z.B. das sogenannte Kleinsasserrohr eingesetzt.

Die Endoskopie des Tracheobronchialsystems kann mit starren Endoskopen mit unterschiedlichen Winkeln erfolgen. Auch die Ösophagoskopie kann mit einem starren, vorzugsweise pneumatischen Ösophagoskop durchgeführt werden. Aufgrund der möglichen Komplikationen wie Perforation der Ösophaguswand, insbesondere am

Übergang vom Sinus piriformis in den Ösophagus hinein, aber auch distal davon wird von manchen Autoren empfohlen, die Ösophagoskopie ausschließlich mit einem flexiblen Endoskop durchzuführen. Auch die Tracheobronchoskopie kann flexibel optisch vorgenommen werden.

Die Panendoskopie wird in der Regel zusammen mit der Endoskopie der bekannten Tumorregion (Kehlkopf), die auch eine Gewebeprobe beinhaltet, durchgeführt. Beim Vorliegen eines Larynxkarzinoms ist die im Rahmen der Panendoskopie zusätzlich durchgeführte Mikrolaryngoskopie von besonders großer Bedeutung, um die Ausdehnung des Primärtumors definieren zu können, insbesondere oberflächliche Schleimhautveränderungen, die durch die Bildgebung nicht erfasst werden können. Zusätzlich kann durch die prätherapeutisch durchgeführte Mikrolaryngoskopie festgestellt werden, ob sich der gesamte Kehlkopf endoskopisch einstellen lässt, um bei der definitiven Therapie möglicherweise eine transorale laserchirurgische Resektion vornehmen zu können oder ob eine transzervikale Kehlkopfoperation als Teil- oder Totalentfernung notwendig ist. In diesen Situationen kann auch eine Mappingbiopsie sinnvoll sein.

## 6.5. Exzisions-Biopsien, Biopsien

6.8.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Kleine, umschriebene malignomsuspekte Schleimhautveränderungen z.B. der Stimmlippen sollen zur Diagnosesicherung vollständig entfernt werden (Exzisionsbiopsie) Bei größeren Tumoren sollen lediglich Biopsien durchgeführt werden.
	Konsens: 95 %

Die Entnahme einer Gewebeprobe und deren histopathologische Untersuchung mit Nachweis/Ausschluss eines malignen Tumors bzw. einer Vorläuferläsion ist für das Einleiten einer tumorspezifischen Therapie eine unabdingbare Voraussetzung [60]. Es wird grundsätzlich empfohlen, eine für die weitere Behandlung relevante Bildgebung vor der Entnahme einer Gewebeprobe vorzunehmen, da es durch die Biopsie zu Gewebsreaktionen kommen kann, die eine Beurteilung bei der Bildgebung erschwert bzw. verfälscht.

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

großem Nutzen. Bei unerwartet negativem Histologiebefund soll die Biopsie mindestens einmal wiederholt werden. Die histomorphologisch anzugebenden Parameter sind oben dargelegt, die Beschreibung des R-Status ist nur bei der Exzisionsbiopsie sinnvoll.

## 6.6. Wächterlymphknoten

6.9.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Es kann keine Empfehlung für die Eignung der SLN Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung beim Larynxkarzinom ausgesprochen werden.
	Konsens: 95 %

Als Wächterlymphknoten werden diejenigen Lymphknoten bezeichnet, die im Lymphabflussgebiet eines malignen Tumors an erster Stelle, dem Tumor am nächsten liegen. Sind in diesen Lymphknoten bereits Tumorzellen mit dem Lymphfluss verschleppt worden und haben zu einer Metastase geführt, so finden sich wahrscheinlich auch weitere Metastasen in nachgeschalteten Lymphknoten. Finden sich dagegen in dem entnommenen Wächterlymphknoten keine Metastasen besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass weitere Lymphknotenmetastasen vorliegen. Die sentinel Lymphknoten Technik ist beim Mammakarzinom, beim Prostatakarzinom und beim Melanom eine klinisch etablierte Technik

Die Entnahme eines Wächterlymphknotens nach Radionuklid-Injektion und intraoperativer Detektion mit einer Meßsonde zur Indikationsstellung einer Neck-dissection beim Larynxkarzinom wird kontrovers diskutiert. Es gibt aus der Literatur [130-132] einige Hinweise, dass beim supraglottischen Karzinom die sentinel node dissection einen therapeutischen Nutzen besitzen und beim Staging des cN0 Hals eine besondere Rolle spielen kann. Ebenso wie zur Indikationsstellung einer Neck-dissection für den Fall, dass die histopathologische Aufarbeitung des sentinel node im Schnellschnitt eine Metastase ergibt. Andere Autoren [133, 134] sehen dies eher kritisch und indizieren eine Neck-dissection anhand anderer Faktoren wie z.B. der Tumorlokalisation (Supraglottis) und der Tumorkategorie ( $\geq T2$ ). In Deutschland wird die sentinel node Dissektion beim Larynxkarzinom äußerst selten angewandt, wobei die indizierte Neck-dissection beim cN0-Hals sowohl aus diagnostischen als auch aus prophylaktischen Gründen durchgeführt wird.

## 6.7. Patienteninformation / Aufklärung

6.10.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Die Information über seine Erkrankung und die daraus resultierenden therapeutischen Optionen einschließlich deren Alternativen ist für den Patienten Grundvoraussetzung, eine informierte Entscheidung zur Therapie zu treffen.
	Starker Konsens: 100 %

<b>6.11.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Der Patient soll entsprechend seinen individuellen Bedürfnissen ausführlich und mehrfach über seine Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Folgestörungen informiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

1

<b>6.12.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Neben der Aufklärung über therapeutische Maßnahmen sollte der Patient auch über die notwendige Rehabilitation einschließlich der sozialen und beruflichen Integration informiert werden.
	Konsens: 83 %

2

Die Aufklärung des Patienten darüber, was mit ihm mit welchen Mitteln und mit welchen Risiken und Folgen geschehen soll, ist Voraussetzung für das informierte Einverständnis des Patienten in die Therapie [135]. Sie ist rechtlich zwingend vorgeschrieben (BGB, MBO, ...) und allein ärztliche Aufgabe. Die Aufklärung muss so rechtzeitig erfolgen, dass der Pat. seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann (§630e Abs.2 Nr.2 BGB).

Ein Patient, der mit der Diagnose eines Larynxkarzinoms konfrontiert wird, muss diese Situation verarbeiten. Hierzu ist das Aufklärungsgespräch durch den behandelnden Arzt von großer Bedeutung. Für die Auseinandersetzung mit der Diagnose „Karzinom“ benötigt der Patient ausreichend Zeit. Daher erfolgt die Aufklärung in der Regel nicht in einem einzigen Gespräch, sondern als ein den Krankheitsverlauf begleitender Prozess.

Neben dem Patienten spielen auch die Angehörigen eine große Rolle, die natürlich nur bei Zustimmung durch den Patienten über die Erkrankung in vollem Umfang informiert werden sollten, da sie den Patienten in seinem häuslichen Umfeld unterstützen werden. Nach der Übermittlung der Diagnose ist der Patient häufig nicht in vollem Umfang aufnahmefähig. Vieles, was man ihm in der ersten Phase erklärt, wird oftmals nicht richtig verstanden, insbesondere die Konsequenzen, die aus einer Behandlung, sei es eine Operation oder eine Strahlentherapie hervorgehen. Aus diesem Grund ist es wichtig, auch die Angehörigen über die Folgen einer Therapie zu unterrichten. Die gemeinsame Aufklärung von Patient und Angehörigen erleichtert die Kommunikation in Partnerschaft und Familie. Dies sollte dem Patienten vermittelt werden.

Da beim Larynxkarzinom mehrere Funktionen, wie Stimmbildung, Schlucken und Atmung beeinträchtigt sein können, müssen dem Patienten dezidiert die möglichen Störungen, die nach einem solchen Eingriff entstehen können, detailliert erklärt werden. Dieses erste Aufklärungsgespräch mit dem Patienten und seinen Angehörigen ist wichtig, damit er die Entscheidung über die für ihn richtige Therapie treffen kann. Häufig wird sich jedoch der Patient nach der Empfehlung des behandelnden Arztes richten, umso mehr ist es wichtig, die Folgen einer entsprechenden Behandlung aufzuzeigen. Da die meisten Patienten keine Vorstellung von der Anatomie des Kehlkopfes haben, sind die Erklärungen unter Zuhilfenahme von Schemazeichnungen

dem Patienten eindrücklich zu erklären. Viele Patienten müssen sich auch der Ernsthaftigkeit der Erkrankung bewusstwerden, dies trifft insbesondere auch auf kleinere Karzinome zu, die nur zu geringen Funktionsbeeinträchtigungen wie z. B. gering ausgeprägte Heiserkeit führen. Um dem Patienten ein breites Bild der Therapieoptionen darzulegen, ist es notwendig, neben der Beratung durch einen HNO-Chirurgen auch einen Strahlentherapeuten (und bei entsprechender Therapieoption einen internistischen Onkologen) hinzuzuziehen, der die Beratung und Abwägung der Strahlentherapie (bzw. internistischen Therapie) gegenüber der operativen Therapie vornehmen kann.

Der Patient muss grundsätzlich über die Erfolgsaussichten aufgeklärt werden. Wenn Angaben zu Heilungswahrscheinlichkeiten gemacht werden, sollten diese als absolute (und nicht als relative) Häufigkeiten angegeben werden [136, 137].

Auch über wahrscheinliche Risiken und Folgen einer Nicht-Therapie sollte aufgeklärt werden.

Bei den Tumorboardsitzungen ist durchaus auch die Anwesenheit des Patienten möglich, so dass in seiner Gegenwart die Vor- und Nachteile verschiedener Therapieoptionen einschließlich der Erfolgsaussichten besprochen werden können.

In die Aufklärung des Patienten sollte zusätzlich ein Vertreter des Kehlkopflosenverbandes mit einbezogen werden. Sehr hilfreich ist, wenn der Kontakt zu einem Patienten vermittelt werden kann, der eine vergleichbare Therapie durchlaufen hat. Dadurch wird dem Patienten die Situation nach der Therapie klar und er kann sich eine bessere Vorstellung von den funktionellen Beeinträchtigungen aber auch von den rehabilitativen Möglichkeiten machen.

Hat sich der Patient zu einer Therapie entschieden, muss natürlich darüber dezidiert aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte vom Operateur selbst oder von einem Arzt vorgenommen werden, der hinreichende Erfahrungen auf dem Gebiet der entsprechend vorgeschlagenen Therapie besitzt. Für den Patienten ist von besonderer Bedeutung, über die Prognose bzgl. Stimmgebung, Atmen und Schlucken sowie sichtbarer - und damit u.U. stigmatisierender - Veränderungen an Gesicht und Hals nach der therapeutischen Maßnahme informiert zu werden [138]. Zusätzlich ist von Bedeutung, ob ein permanentes Tracheostoma oder eine vorübergehende Tracheotomie durchgeführt wird, sowie, ob eine Trachealkanüle getragen werden muss und wenn ja, welcher Art (geblockt oder nicht geblockt) diese sein muss. Bei Kehlkopfteilresektionen ist neben der möglichen Beeinträchtigung der Stimmgebung auch die Aspiration ein nicht unerhebliches Problem, über das der Patient aufgeklärt werden muss. „Aufzuklären ist derjenige, der in die ärztliche Maßnahme einwilligen muss – in der Regel der Patient selbst.“ Zur Aufklärung des Patienten sollten entsprechend illustrierte, standardisierte Aufklärungsbögen herangezogen werden als Unterstützung der mündlichen Aufklärung, die in allen Fällen obligat ist. Zur Dokumentation der mündlichen Aufklärung des Patienten ist die Eintragung in den Krankenunterlagen unabdingbar. Nach dem Patientenrechtegesetz muss dem Patienten eine Kopie des Aufklärungsbogens mitgegeben werden [139]. Die Aufklärungsinhalte orientieren sich nach der Art der Behandlung, die Aufklärung über eine primäre Strahlentherapie obliegt dem Radio-Onkologen. Die Aufklärung über die chirurgische Behandlung wird vom Hals-Nasen-Ohrenarzt durchgeführt.

Bei der Primärtumor Behandlung muss eine entsprechende Differenzierung vorgenommen werden, die sowohl die transoralen laserchirurgischen Eingriffe beinhalten als auch die transzervikalen Eingriffe. Ferner ist die exakte Lokalisation des

Tumors zu berücksichtigen, wobei hier die drei Etagen, die Subglottis, die Glottis und die Supraglottis getrennt behandelt werden müssen. Neben der Behandlung des Primärtumors muss der Patient auch über die Behandlung der Lymphabflusswege aufgeklärt werden. Dem Patienten muss die Notwendigkeit einer elektiven Neck dissection ebenso wie die einer therapeutischen Neck dissection in vollem Umfang dargelegt werden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass nach erfolgter Primärtumorbehandlung unter Berücksichtigung der dann vorliegenden histologischen Befunden Änderungen der Therapieempfehlungen möglich sind. Über diese ist dann erneut aufzuklären. Ferner ist bei einer Teilresektion des Kehlkopfes, die in manchen Fällen notwendige temporäre Tracheotomie mit dem Patienten ausführlich zu besprechen. Da bei ausgedehnten Tumoren neben der operativen Behandlung in vielen Fällen insbesondere auch bei einer nachgewiesenen Lymphknoten-Metastasierung eine adjuvante Therapie in Form einer Radiochemotherapie notwendig ist, muss der Patient auch darüber informiert werden. Es muss ihm insbesondere dargelegt werden, weswegen trotz der operativen Exstirpation des Tumors die adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung und einer Chemotherapie notwendig ist. Die zur Strahlentherapie begleitende Chemotherapie hat sich in den letzten Jahren etabliert, wobei die Patienten über den Nutzen dieser zusätzlichen Behandlung detailliert vom internistischen Onkologen informiert werden müssen mit Darlegung der entsprechenden Nebenwirkungen.

Der aufklärende Arzt sollte auch beachten, wie der Patient die Aufklärungsinhalte psychisch verarbeiten kann. Irrationalen „subjektiven Krankheitstheorien“ sollte er entgegenwirken [140].

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

Psychoonkologisch erfahrene Mitarbeiter können bei psychisch belasteten Patienten und/oder deren Angehörigen hilfreich sein (siehe Kapitel 7.10.3.2).

Bei klinischen Studien muss der Patient im Vorfeld eingehend über die Inhalte der Studie informiert werden und es muss ihm selbstverständlich freistehen, ob er für eine entsprechende Studie zur Verfügung steht. Auch bei geplanter Gewebssammlung im Rahmen von Tumorbiobanken ist eine ausführliche Information des Patienten notwendig. Hierbei muss der behandelnde Arzt dem Patienten die Vorteile einer solchen Biobank für zukünftige Forschungsprojekte darlegen. Es muss dem Patienten auch erklärt werden, dass dadurch weitere zukünftige Forschungsprojekte ermöglicht werden [141].

Da die Mehrzahl der Larynxkarzinome durch Noxen wie Rauchen- und Alkoholabusus entstehen, ist dem Patienten dieser Zusammenhang deutlich zu erklären, insbesondere bzgl. seines Verhaltens nach der Therapie.

Die Aufklärung des Patienten umfasst zudem die Möglichkeiten der funktionellen Rehabilitation z. B. durch logopädische Maßnahmen und die gg. als sinnvoll erachtete PEG-Anlage.

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

## 7. Behandlungsempfehlungen

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Behandlung des Larynxkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, medizinische Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.
	Starker Konsens: 96 %

### 7.1. Prätherapeutische Tracheotomie

7.2.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Eine Tracheotomie, die vor einer Laryngektomie durchgeführt wird, wirkt sich negativ auf die Prognose aus, weil häufiger Stomarezidive auftreten.
	Starker Konsens: 100 %

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Vor einer geplanten totalen Laryngektomie sollte auf eine Tracheotomie verzichtet werden. Im Falle einer Dyspnoe kann im Rahmen der Erstdiagnostik ein transorales Tumorebulking zur Vermeidung einer Tracheotomie durchgeführt werden.
	Starker Konsens: 100 %

Bei der Erstdiagnose eines Larynxkarzinoms kann bereits eine erhebliche Dyspnoe bestehen, die nicht selten eine prätherapeutische Tracheotomie erforderlich macht. Patienten mit ausgedehnten Larynxkarzinomen werden oft zur Notfallbehandlung in die Klinik eingewiesen. Als Notfallmaßnahme wird nicht selten eine primäre Tracheotomie durchgeführt. Aus retrospektiven Betrachtungen ist bekannt, dass sich die Tracheotomie, die vor einer Laryngektomie oder einer Teillaryngektomie notwendig wird, negativ auf die Prognose auswirkt [142-145]. Insbesondere werden in solchen Fällen häufiger Rezidive im Tracheostomabereich beschrieben, die sowohl durch Operation als auch durch Bestrahlung schwierig zu behandeln sind. Tritt ein Rezidiv im Bereich des Tracheostomas auf, verschlechtert sich die Prognose bezüglich des Überlebens wesentlich [146, 147]. Wird eine Laryngektomie als primäre Therapieoption in Erwägung gezogen, sollte bei einer Dyspnoe der Eingriff zeitnah durchgeführt werden, um eine prätherapeutische Tracheotomie zu verhindern, oder der Patient sollte bis zur Laryngektomie intubiert bleiben (Ausnahmefälle). Ferner kann versucht werden, die Tracheotomie z.B. durch endoskopisches Tumorebulking bei der ersten Untersuchung in Narkose zu vermeiden. Wird die Entscheidung zur primären Strahlentherapie gestellt, ist die prätherapeutische Tracheotomie unumgänglich, wobei zur Verhinderung eines Rezidivs im Tracheostomabereich dieser ins Strahlenfeld einbezogen werden sollte [148]. Als weiteres Argument gegen eine vorgezogene Tracheotomie vor geplanter Laryngektomie ist die von Franz Hilgers et al. [149, 150] propagierte spezielle Operationstechnik, die eine möglichst unversehrte Trachea nach

Absetzung im subcricoidalen Weichgewebsring oberhalb der ersten Trachealspange voraussetzt, um nach Anlage des plastischen Tracheostomas unter randbildender Einbeziehung des ersten Trachelrings ein Schrumpfungs-freies (Kanülen-freies) Tracheostoma mit günstigen Voraussetzungen für den primären Einsatz einer Stimmprothese zu schaffen. Die hier angesprochene Operationstechnik nach Hilgers hat sich als besonders günstig für die Stimmrehabilitation nach Laryngektomie mit Stimmprothesen erwiesen.

Bei geplanter Kehlkopfteilresektion ist die Notwendigkeit einer temporären oder gar endgültigen Tracheotomie abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors [151]. Bei ausgedehnten frontolateralen Kehlkopfteilresektionen ist eine passagere Tracheotomie oft indiziert, wobei dies weniger zum Schutz vor Aspiration als zur Prophylaxe gegen Hautemphysem und schwellungsbedingter postoperativer Dyspnoe empfohlen wird. Bei begrenzter frontolateralen Kehlkopfteilresektionen oder bei einer transzervikalen Chordektomie (z.B. reiner Laryngofissur bei schlechter Einstellbarkeit des Patienten) kann auf eine Tracheostomie verzichtet werden. Bei einer horizontalen Teilresektion ist eine passagere Tracheotomie immer erforderlich, da es meist postoperativ zu einer erheblichen Schleimhautschwellung und dadurch bedingten Glottisenge, sowie zwangsläufiger initialer Aspiration kommen kann, sodass in den ersten postoperativen Tagen eine geblockte Trachealkanüle die unteren Luftwege schützt und im Rahmen der anschließenden Schlucktrainingsphase eine ungeblockte Sprechkanüle bis zum angestrebten Verschluss des Tracheostomas den Rehabilitationsprozess unterstützt. Das Risiko für Aspiration ist bei Patienten, die älter sind als 65 Jahre, deutlich erhöht [152-155], wobei bei guter Patientenselektion (gute Lungenfunktion, ausreichende Kognition und Motivation für logopädische Therapie) ein höheres Alter des Patienten keine Kontraindikation für offene Teilresektionen darstellt [156-159].

Ein Tracheostoma, das nach einer Kehlkopfteilresektion angelegt wird, kann in den meisten Fällen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion wieder verschlossen werden, insbesondere wenn es sich um eine frontolaterale Teilresektion handelt. Wurde zusätzlich eine Strahlentherapie durchgeführt, kann sich der Zeitpunkt des Tracheostomaverschlusses um einige Wochen und Monate verzögern. Bei horizontalen Teilresektionen ist ein Tracheostomaverschluss prinzipiell möglich, meist jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt (definitiver Aspirationsfreiheit) im Vergleich zur frontolateralen Teilresektion durchführbar. Auch nach transoraler Laserchirurgie (TLM) kann bei entsprechender Resektionsausdehnung insbesondere im supraglottischen Bereich eine passagere Tracheotomie als Schutz vor Aspiration (Speichel, Blut) notwendig werden.

Aus der Literatur ist in 90 % der Fälle die Möglichkeit eines Dekanülement bei Kehlkopfteilresektionen beschrieben, das in einem Zeitraum von 8 bis über 30 Tagen nach Abschluss der Therapie vorgenommen werden konnte. Insgesamt kann bei bis zu 99 % der Patienten nach supraglottischer Teilresektion ein Tracheostomaverschluss erfolgen [160]. In einem systematischen Review zu Schluckstörungen nach suprakrikoidaler Teilresektion kommen Lips et al. [161] zu dem Schluss, dass sich die postoperative Dysphagie innerhalb von 3 Monaten nach Operation deutlich bessert und es nur eine geringe Rate von schweren Komplikationen nach langer Nachbeobachtungszeit gibt. Insgesamt kann bei 90-99 % der Patienten nach suprakrikoidaler Teilresektion ein Tracheostomaverschluss erfolgen [160]. Hierzu ist ein Abklebeversuch unter stationären Bedingungen über mindestens 24 h vor chirurgischem Verschluss anzuraten.

## 7.2. Karzinome in den UICC Stadien I und II: cT1 cN0 und cT2 cN0

### 7.2.1. Therapieempfehlungen

7.4.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Glottische bzw. supraglottische Larynxkarzinome der Stadien I und II haben ein Therapiemodalitäts-unabhängiges krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben von 82-100 % (Stadium I) bzw. 82-92 % (Stadium II).
	[162-169]
	Starker Konsens: 100 %

7.5.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Subglottische Karzinome der gleichen Tumorstadien haben eine ungünstigere Prognose.
	Starker Konsens: 100 %

Es gibt zahlreiche systematische Reviews und Metaanalysen zum Vergleich der transoralen Lasertherapie und primären Radiotherapie beim T1- und T2-Stimm lippenkarzinom. Allerdings wurde nach einem Cochrane Review nur eine randomisierte kontrollierte Studie aus dem Jahre 1990 gefunden, die aussagekräftige Daten erhoben hat indem sie die onkologischen Ergebnisse bei 234 Patienten mit T1 und T2-Larynxkarzinomen verglich [163, 164].

Ursächlich hierfür ist unter anderem, dass geplante randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung abgebrochen wurden oder erst gar nicht gestartet werden konnten, weil Machbarkeitsanalysen keine ausreichenden Patientenzahlen ergaben [162, 170]. Hamilton et al. [171] analysierten verantwortliche Faktoren für die schlechte Rekrutierung der EaStER (Early Stage glottic cancer: Endoscopic excision or Radiotherapy) – Studie [162]. Sie konnten zeigen, dass nicht von allen rekrutierenden Ärzten der primäre Zielparame ter der Studie akzeptiert wurde und die Einschlusskriterien teilweise nicht befolgt wurden. Zudem wurde von den rekrutierenden Ärzten der Studienarm mit chirurgischer Therapie präferiert, was sich auch in der Weitergabe der Studieninformationen an die Patienten niederschlug und die Randomisierung erschwerte [171].

7.6.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Das Gesamtüberleben bei cT1 cN0 und cT2 cN0 nach chirurgischer Therapie und nach primärer Strahlentherapie unterscheidet sich nicht.
	[165, 172, 173]
	Starker Konsens: 100 %

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Patienten mit cT1 cN0 und cT2 cN0 sollten entweder eine alleinige chirurgische Therapie durch Teilresektion, bevorzugt transoral, oder eine alleinige Strahlentherapie erhalten.</p> <p>Die Stimmqualität nach transoraler Lasermikrochirurgie und primärer Radiotherapie des T1-Glottis-Ca ist gleichwertig.</p>
	Starker Konsens: 100 %

Einleitend wird festgestellt, dass T1/T2-Larynxkarzinome überwiegend die Tumorstadien I und II betreffen, und nur dann einer adjuvanten Therapie zugeführt werden müssen, wenn die andernorts dargestellten Kriterien erfüllt sind (siehe auch Kapitel 7.3).

Eine elektive Neck dissection ist bei Stadium I glottischen Karzinomen nicht indiziert.

7.8.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine elektive Neck dissection soll bei Stadium I glottischen Karzinomen nicht erfolgen.
	Konsens: 90 %

### Therapieergebnisse

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben nach T1-Stimm lippenkarzinomen wird in der Literatur mit 74-100 % angegeben [6]. In einer Analyse von 2436 transoral therapierten T1/T2-Stimm lippenkarzinomen zeigte sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 82 % [172]. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten Kohortenstudien zum T1-Larynxkarzinom keinen Unterschied zwischen operativem und radiotherapeutischem Vorgehen [173]. Ein systematisches Review von Fallserien und nicht kontrollierten Studien aus dem Jahr 2012 konnte keine Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen endolaryngealer Operation und Radiotherapie bei Analyse von insgesamt 17 Studien nachweisen [165].

Es liegen Metaanalysen von Beobachtungsstudien zum Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit T1- und T2-Stimm lippenkarzinomen nach transoraler Laserchirurgie und Radiotherapie vor [166]. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach Lasertherapie bei T1- und T2-Stimm lippenkarzinomen [166], die beiden anderen Metaanalysen [167, 174], in der ausschließlich T1 bzw. T1a-Stimm lippenkarzinome ausgewertet wurden, zeigt ebenfalls ein besseres Überleben nach Lasertherapie, der Unterschied der Überlebensraten war jedoch in einer Metaanalyse statistisch nicht signifikant [167].

Canis et al. analysierten 277 Patienten nach transoraler Chirurgie bei supraglottischen Karzinomen, bei 22 % erfolgte eine adjuvante Radiotherapie. Nach 5 Jahren konnten Kontrollraten von 85 % für T1- und T2-Karzinome erzielt werden. Das 5-Jahres-krankheitsspezifische und die Gesamtüberlebensrate betrugen im Stadium I und II 92 % und 76 % und im Stadium III und IV 81 % und 59 % [175]. Ambrosch et al.

analysierten 48 Patienten mit T1- und T2- supraglottischen Karzinomen. Hier betrug die Fünfjahresrate für die Lokalkontrolle 92 % [176]. Eine Analyse von 303 transoral endoskopisch therapierten T1/T2-supraglottischen Karzinomen zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70 %, ein krankheitsspezifisches Überleben von 82 % und eine Lokalkontrolle von 90 % [172].

In einer Analyse transoraler laserchirurgischer Operationen von T1-T4 supraglottischen Karzinomen betrug die Lokalkontrolle nach 2 Jahren 97 %, die krankheitsspezifische 2-Jahres-Überlebensrate betrug 80 %; und das Gesamtüberleben 85 %. Ein Larynxerhalt erfolgte bei 79 % [177]. Iro et al. [178] analysierten 141 Patienten mit T1-T4 supraglottischen Larynxkarzinomen, die mittels transoraler Laserchirurgie und ggfs. Neck dissection und adjuvanter Radiotherapie behandelt wurden. Lokalrezidive traten bei 16 % der Patienten auf. Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 65,7 %; wobei sich eine Stadienabhängigkeit zeigte (Stadium I: 85,0 %; Stadium II: 62,6 %; Stadium III: 74,2 % und Stadium IV 45,3 %).

Für das krankheitsspezifische Überleben nach transoraler Resektion von T1- und T2-Stimm lippenkarzinomen werden in der Literatur 5-Jahres-Überlebensraten von 89-100 % angegeben [6].

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 zur Radiotherapie versus Lasertherapie bei T1a-Glottiskarzinomen wurden 8 Beobachtungsstudien (7 davon retrospektiv, 1 prospektiv) mit insgesamt 1991 Patienten hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens ausgewertet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des krankheitsspezifischen Überlebens, die gepoolte Odds ratio betrug 1,60 (95 % Konfidenzintervall 0,79-3,26) zugunsten der Laserchirurgie [167].

#### **Larynxerhalt und Laryngektomie-freies Überleben**

In Metaanalysen zum Larynxerhalt nach Laserchirurgie von T1- und T2-Stimm lippenkarzinomen werden Anteile von 83 %-100 % berichtet [179]. In einem systematischen Review von hauptsächlich vergleichenden retrospektiven Beobachtungsstudien und Querschnittsstudien von Yoo et al. [165] zeigte sich eine Tendenz zum besseren Larynxerhalt bei initialer transoraler Chirurgie im Vergleich zur Radiotherapie. In der Metaanalyse von Abdurehim et al. wurden für den Endpunkt : Larynxerhalt Daten aus acht head-to-head Beobachtungsstudien mit 1175 Patienten ausgewertet [167]. Nach transoraler Laserchirurgie im Vergleich zur Radiotherapie wurde der Larynx statistisch signifikativ öfter erhalten (gepoolte OR=3,11; KI95 % [1,1-8,34]). In einer Metaanalyse von 606 Patienten mit T1- und T2-Stimm lippenkarzinomen aus vier head-to-head Beobachtungsstudien konnte kein signifikanter Unterschied im Laryngektomie-freien Überleben zwischen Radiotherapie und transoraler Laserchirurgie gezeigt werden (OR 0,73, (KI95 % [0,39 -1,35])) [166].

Motta et al. berichteten in einer prospektiven Beobachtungsstudie über 5-Jahres-Rezidiv freie Gesamtüberlebensraten bei supraglottischen T1-Tumoren von 91 % und 82 %, bei T2-Tumoren von 88 % und 63 %. Ein Larynxerhalt war bei 87 % der T1-Patienten, 85 % der T2-Patienten und 94 % der T3-Patienten möglich [180]. In einer prospektiven BeobachtungssStudie von 24 Patienten mit T3 supraglottischen Karzinomen ermittelten Pantazis et al. ein 5-Jahres krankheitsspezifisches Überleben von 91,7 % sowie einen Larynxerhalt von 91,7 % [181]. Breda et al. berichten in einer retrospektiven BeobachtungssStudie von 43 Patienten mit supraglottischen Karzinomen (23 Stadium I-II und 20 Stadium III-IV) über einen Larynxerhalt von 90,7 % [182].

- 1 Abschließend wird festgestellt, dass T1/T2-Karzinome der Subglottis sehr selten
- 2 vorkommen und aufgrund der besonderen Aggressivität überwiegend eine
- 3 Laryngektomie empfohlen wird. Systematische Überlebensdaten sind spärlich und
- 4 weisen generell eine schlechtere Prognose als glottische und supraglottische
- 5 Karzinome aus.

6

Konsultationssfassung

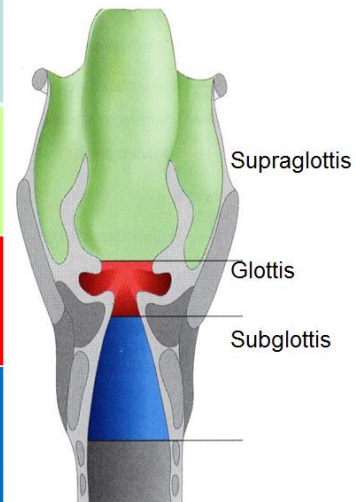
## 7.3. Prinzipielle Betrachtungen multimodaler Therapieansätze

Statistische Daten der AJCC zeigen, dass bei Kopf-Hals-Tumoren in mehr als 50 % der Fälle lokal fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen. Diese Tumoren benötigen interdisziplinär abgestimmte komplexe Therapieverfahren. Die erreichten 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium III-IV (M0) liegen unter 40 % [183]. Die Kombinationsmöglichkeiten sowie die zeitliche Sequenz der einzelnen Therapie-Modalitäten haben zur Entwicklung verschiedener Behandlungsstrategien des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms geführt:

- I. Operation + adjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie
- II. Primäre Radiochemotherapie gegebenenfalls gefolgt von einer Salvage-Operation
- III. Induktionschemotherapie + Operation/Radiotherapie/Radiochemotherapie
- IV. EGF-Rezeptor-Inhibitoren kombiniert mit einer Radiotherapie/Radiochemotherapie

Die genannten Behandlungsstrategien sind jeweils mit spezifischen Vor- und Nachteilen verbunden. Vor Behandlungsbeginn sollte deshalb im interdisziplinären Dialog für jeden Patienten das individuell bestmögliche Konzept ermittelt werden. Ein entsprechendes Entscheidungsschema zeigt die folgende Abbildung 3:

T-Kategorie	Teilresektion (TR) TLM*, TORS**, offene TR	Laryngektomie	Bestrahlung/ Multimodaler Organerhalt
T1	x		x
T2	x	(x) Einzelfälle	x
T3	x	x	x
T4a	(x) Einzelfälle	x	x
T4b*			x Prim. RadChem
T1	x		x Kleinfeldbestrahlung
T2	x		x Kleinfeldbestrahlung
T3	x	x	x Prim. RadChem
T4a	(x) Einzelfälle	x	x Prim. RadChem
T4b			x Prim. RadChem
T1	(x) Einzelfälle	x	(x) Einzelfälle
T2		x	(x) Einzelfälle
T3		x	x Prim. RadChem
T4a		x	x Prim. RadChem
T4b			x Prim. RadChem



\*TLM: transorale Lasermikrochirurgie; \*\*TORS: „transoral robotic surgery“

Abbildung 3: Übersicht Standards der Therapie des Larynxkarzinoms [184]

7.9.	Evidenzbasiertes Statement
<b>1a</b>	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen (nicht metastasiertem) Larynxkarzinomen“ (Stadium III - IVA) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.
	[185-188]
	Starker Konsens: 100 %

Bei nicht-resektablen Tumoren ist, wenn es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, die simultane Radiochemotherapie als Therapiestandard anzusehen. Die simultane Radiochemotherapie von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region wurde in mehr als 90 randomisierten Studien mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen. In der Metaanalyse dieser Studien, die zwischen 1963 und 2000 publiziert wurden, zeigte sich ein signifikanter absoluter Überlebensvorteil durch die simultane Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung von 6,5 % nach 5 Jahren [185].

7.10.	Evidenzbasiertes Statement
<b>1b</b>	Die lokoregionäre Tumorkontrolle nach simultaner Radiochemotherapie ist besser als nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie bzw. chirurgischer Therapie bei Nichtansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie. Das Gesamtüberleben ist gleich.
	[187, 188]
	Starker Konsens: 100 %

7.11.	Evidenzbasiertes Statement
<b>1b</b>	Die lokoregionäre Tumorkontrolle ist nach Laryngektomie gefolgt von Strahlentherapie besser, als nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie und ggf. Salvage Laryngektomie. Das Gesamtüberleben ist gleich.
	[187-189]
	Starker Konsens: 100 %

7.12.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine Radiochemotherapie soll nur an Einrichtungen stattfinden, an denen Strahlen- oder Chemotherapie bedingte akute Toxizitäten erkannt und adäquat behandelt werden können (Einrichtungen, die die diesbezüglichen Bedingungen der Zertifizierung für Kopf-Hals-Tumorzentren erfüllen).
	Starker Konsens: 95 %

<b>7.13.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1a</b>	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (M0), die nicht mit einer Operation behandelt werden, soll, besonders in der Altersgruppe bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.
	[185, 186]
	Starker Konsens: 100 %

1

<b>7.14.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1a</b>	Die primäre Radiochemotherapie soll mit einer simultan zur Strahlentherapie applizierten cisplatinhaltigen Chemotherapie durchgeführt werden.
	[185, 186]
	Starker Konsens: 100 %

2

<b>7.15.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	Bei Kontraindikationen für Cisplatin können alternativ auch Carboplatin +/- 5FU, Mitomycin C +/- 5FU oder Cetuximab parallel zur Strahlentherapie verabreicht werden.
	[190-194]
	Starker Konsens: 100 %

3

<b>7.16.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1a</b>	Eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter definitiver Radio-oder Radiochemotherapie soll nicht durchgeführt werden, außer zum Zweck der Selektion zwischen Laryngektomie und Radio- bzw. Radiochemotherapie.
	[187, 188, 195, 196]
	Starker Konsens: 100 %

4

<b>7.17.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	Falls eine neoadjuvante Chemotherapie zum Zweck der Selektion zwischen Laryngektomie und Radio- bzw. Radiochemotherapie indiziert wird, sollte diese mit bis zu 3 Zyklen Cisplatin, Docetaxel und +/- 5FU durchgeführt werden.
	[184, 197]
	Starker Konsens: 100 %

In einzelnen Studien wurden auch deutlich höhere Überlebensvorteile von bis zu 21 % berichtet [198, 199]. In einer Metaanalyse von Budach et al. [200], die nur Studien mit Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin und 5 Fluorouracil eingeschlossen hat, konnte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 12 Monate durch die simultane Chemotherapie nachgewiesen werden. Blanchard et al. [186] analysierte die Ergebnisse aller Studien in einer Metaanalyse nach Tumorlokalisation. In der Untergruppe der Larynxkarzinome (61 Studien mit 3 216 Patienten) wurde ein Überlebensvorteil von 4,7 % zugunsten der Radiochemotherapie nach 5 Jahren berichtet. Die Hazardratio 0,88 (KI 95 % 0,80 - 0,96)) unterschied sich nicht signifikant von der anderer Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich, so dass generell für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren von einem Vorteil der simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zu alleinigen Radiotherapie ausgegangen werden kann. In den Studien wurden vorwiegend Cisplatin +/- 5FU, Carboplatin +/- 5FU und Mitomycin +/- 5FU simultan zur Strahlentherapie eingesetzt. Da die unterschiedlichen Chemotherapien kaum in randomisierten Studien miteinander verglichen wurden, sind nur indirekte Vergleiche möglich, die suggerieren, dass Cisplatin +/- 5FU die höchste Wirksamkeit besitzt [185] und der Effekt von der kumulativ während der Strahlentherapie verabreichten Gesamtdosis von Cisplatin abhängt [190]. Am häufigsten werden derzeit Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> einmal pro Woche und Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> KOF) am Tag 1, 22 und 43 der Strahlentherapie eingesetzt. Bei unzureichender Nierenfunktion können auch Mitomycin C + 5FU [191] oder Carboplatin + 5FU [193] eingesetzt werden.

7.18.	Evidenzbasiertes Statement
<b>1b</b>	Die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben werden durch die simultane Applikation von Cetuximab zur Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region verbessert. In der Untergruppe der Larynxkarzinome ist dieser Effekt allerdings statistisch nicht signifikant.
	[194, 201]
	Starker Konsens: 100 %

7.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1a</b>	Bei simultaner Chemotherapie oder Cetuximabapplikation sollte die Strahlentherapie bei nicht operativ behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren in makroskopischen Tumormanifestationen (Primärtumor und befallene Lymphknoten) mit 70-72 Gy in konventioneller Fraktionierung (5x 1,8 – 2,2 Gy pro Woche) erfolgen. Eine leicht akzelerierte Strahlentherapie (70-72 Gy in 6 Wochen) in Form eines konkomitanten oder integrierten Boostes oder in Form von 6 Fraktionen pro Woche kann eingesetzt werden.
	[187, 188, 202, 203]
	Starker Konsens: 95,45 %

In einer randomisierten Studie wurde auch ein Überlebensvorteil für die simultane Applikation von Cetuximab zur Strahlentherapie beobachtet [194]. In der Subgruppe der 107 Patienten mit Larynxkarzinomen war der Effekt von Cetuximab relativ klein (Hazard Ratio 0,87 (KI95 % [0,60-1,27]) [201], so dass diese Therapie beim Larynxkarzinom nicht vorrangig einzusetzen ist.

<b>7.20.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Der HPV16/p16 Status des Tumors soll bei der Therapieentscheidung nicht berücksichtigt werden.
	Starker Konsens: 100 %

Der HPV Status der Tumoren wurden in diesen Studien nicht untersucht, so dass unterschiedlich große Vorteile der zusätzlichen Chemotherapie auf HPV-positive und HPV-negative Tumoren nicht ausgeschlossen werden kann.

### 7.3.1. Besonderheiten der Strahlentherapie in der Behandlung des Larynxkarzinoms

Mit der Einführung 3-dimensionaler Schnittbildgebungen in die Bestrahlungsplanung ist die exakte Konturierung von Zielvolumina und Risikoorganen möglich geworden. Moderne Linearbeschleuniger ermöglichen in Verbindung mit hochentwickelten Bestrahlungsplanungsprogrammen inzwischen in fast allen radioonkologischen Abteilungen und Praxen den Einsatz der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT), die wesentlich verbesserte physikalische Dosisverteilungen ermöglicht. Nutting et al. [204] konnten in einer randomisierten Studie an Kopf-Hals-Tumoren nachweisen, dass die IMRT im Vergleich zur konventionellen 3D geplanten Strahlentherapie zu signifikant geringeren akuten und chronische Xerostomien und subkutanen Fibrosen führt. Diese Vorteile waren auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Allerdings wurde im IMRT Arm häufiger Abgeschlagenheits-Syndrome beobachtet, vermutlich aufgrund der etwas höheren Dosis in der hinteren Schädelgrube als Konsequenz der anders gewichteten Einstrahlrichtungen zur Parotisschonung im IMRT Arm der Studie. Die lokoregionäre Tumorkontrolle, das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren nicht signifikant unterschiedlich. Ein systematischer Review der verfügbaren Studien bestätigte diese Ergebnisse [205]. Obwohl in den Untersuchungen zur IMRT nur jeweils ein kleiner Teil der Patienten Larynxkarzinome hatten, kann zumindest bei lokal fortgeschrittenen Tumoren von der Gültigkeit dieser Ergebnisse auch beim Larynx-Ca ausgegangen werden. Diese Daten besitzen besondere Bedeutung für die Behandlung von Karzinomen des Larynx und Hypopharynx, wenn die Möglichkeit des Funktionserhalts als Abgrenzungs- oder Qualitätskriterium gegenüber einem operativen Vorgehen abgewogen werden muss.

7.21.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1a</b>	Die Strahlentherapie sollte als IMRT erfolgen.
	[204, 205]
	Starker Konsens: 100 %

1

7.22.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei der IMRT können die unterschiedlich hoch zu bestrahlenden Planungs-Ziel-Volumina entweder in Form eines simultan integrierten Boosts oder in Form eines sequentiellen Boosts therapiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

2

3

### Fraktionierung und Gesamtdosis der Strahlentherapie

4

5

6

7

8

9

10

11

Bei der konventionell fraktionierten Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren und damit auch Larynxkarzinomen werden 5 Fraktionen pro Woche mit 1,8 - 2,0 Gy Einzeldosis appliziert. Die Gesamtdosen hängen von der potentiellen Tumorlast im bestrahlten Gebiet ab. Makroskopische Tumoren werden mit 70-72 Gy, das ehemalige Tumorbett des Primärtumors oder befallener Lymphknoten in der adjuvanten Situation mit 60-66 Gy (Resektion <5mm; Glottis <1mm) im Gesunden und Lymphknoten mit extrakapsulären Tumorstadium: 64-66 Gy, alle anderen Gebiete: 60 Gy) und potentiell mikroskopisch befallene Lymphknotengebiete mit 50-54 Gy bestrahlt.

7.23.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	In den elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel sollte die Dosis je nach Risiko zwischen 50 Gy und 60 Gy mit Einzeldosen von 1,5-bis 2,0 Gy erfolgen.
	[206-208]
	Starker Konsens: 100 %

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

Insbesondere bei der primären Bestrahlung hat man Therapieintensivierungen durch Änderungen des Dosis-Zeitkonzeptes (verkürzte Gesamtbehandlungszeit durch Akzelerierung, Erhöhung der Gesamtdosis über Hyperfraktionierung) in einer Reihe von randomisierten Studien getestet. Die Metaanalyse [202] dieser Studien zeigt, dass durch eine moderate Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit von 7 Wochen auf 5,5-6 Wochen unter Beibehaltung der Gesamtdosis sich eine signifikant verbesserte lokoregionäre Tumorkontrolle, jedoch keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen lässt. Eine noch stärkere Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bis auf minimal 12 Tage [209] war nur unter Inkaufnahme einer deutlich reduzierten Gesamtdosis (54 Gy) durchführbar, führte aber weder zu einer Verbesserung der lokoregionäre Tumorkontrolle noch des Überlebens.

7.24.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Therapiepausen über die geplanten Wochenendpausen hinaus sollten während der Strahlentherapie vermieden werden.
	Starker Konsens: 100 %

1

7.25.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ungeplante Therapiepausen sollten nach Möglichkeit durch 2x tägliche Bestrahlungen an 1-2 Wochentagen bei unveränderter Einzeldosis kompensiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

2

7.26.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Dabei soll zwischen 2 Fraktionen ein Abstand von mindestens 6 Stunden eingehalten werden.
	Starker Konsens: 100 %

3

Die reine Hyperfraktionierung mit Eskalation der Gesamtdosis auf 74-80 Gy mit 5x pro Woche zweimal täglicher Bestrahlung mit einer Einzeldosis 1,15 - 1,20 Gy Einzeldosis erbrachte im Vergleich zu konventionell fraktionierte Strahlentherapie (70 Gy in 7 Wochen mit 2 Gy Einzeldosis) sowohl eine signifikante Verbesserung der lokoregionäre Tumorkontrolle als auch des Gesamtüberlebens [202]. Von 6515 Patienten in den Studien zur Akzelerierung und Hyperfraktionierung hatten 2377 Patienten Larynxkarzinomen. In der Subgruppenanalyse der Metaanalyse [202] konnten keine unterschiedlichen Effekte in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation gefunden werden. Der HPV Status wurden in keiner dieser zum größten Teil in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführten Studien untersucht, so dass der Einfluss des HPV-Status auf die Effekte unterschiedlicher Fraktionierungen unbekannt ist. Aus der Beobachtung, dass die Effekte bei den häufig HPV-positiven Oropharynxkarzinomen nicht anders waren als bei Larynxkarzinomen, lässt sich indirekt schließen, dass der Einfluss der HPV-Status vermutlich gering ist.

Bei fast allen Fraktionierungsstudien war der Anteil von Larynxkarzinomen klein. Allerdings gibt es keinen Grund anzunehmen, dass sich die Radiobiologie von HPV neg. SCCs im Larynx von anderen HPV neg. SCCs im Pharynx/ Mundhöhle unterscheidet.

Ob eine akzelerierte Strahlentherapie gegenüber einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie auch in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie überlegen ist, wurde in 2 randomisierten Studien untersucht [193, 210] in denen allerdings nur 6 % bzw. 25 % der Patienten Larynxkarzinome hatten, 18 % bzw. 9 % hatten ein Hypopharynxkarzinom. Beide Studien fanden in allen relevanten Endpunkten keinen Nutzen einer akzelerierten Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie, Allerdings wurde in beiden Studien aufgrund der um eine Woche verkürzten

Gesamtbehandlungszeit in den akzelerierten Armen weniger Chemotherapie während der Strahlentherapie appliziert. Die Toxizitäten der Behandlungen waren ungefähr gleich. Damit können beide Therapieschemata als gleichwertige Standardtherapien angesehen werden. Im Folgenden wird die derzeit am besten durch Studien abgesicherten Protokolle zur simultanen Radiochemotherapie aufgeführt.

In zwei kleineren randomisierten Studien [211, 212] wurden rein hyperfraktionierte Strahlentherapien mit Dosisescalation bis 74 bzw. 80 Gy mit oder ohne simultaner Chemotherapie untersucht. Die zusätzliche Chemotherapie führte in beiden Studien zu einer signifikanten Verbesserung des rückfallfreien Überlebens und in einer Studie auch zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben. Der direkte randomisierte Vergleich einer hyperfraktionierten Strahlentherapie mit oder ohne simultaner Chemotherapie fehlt bisher. In einer Netzwerk-Metaanalyse wurde [213] im indirekten Vergleich einen signifikanten Überlebensvorteil für die hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Dosisescalation in Kombination mit simultaner Chemotherapie gefunden. Aufgrund des hohen logistischen Aufwands einer 7-wöchigen 2x täglichen Bestrahlung nicht zuletzt auch für die Patienten bei nicht überzeugender Datenlage hat die hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Dosisescalation in der Praxis kaum Anwendung gefunden.

#### **Konventionell fraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit simultaner Systemtherapie**

5x2 Gy pro Woche bis 70 Gy (7 Wochen)

- 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin Tag 1, 22 und 43 oder
- 40 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin 1x/ Woche während der Strahlentherapie oder
- 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin + 600 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (24 h CI) Tag 1-5 und 29-33 oder
- 600 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (24 h CI) Tag 1-5 und 36-40 + 10 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin C Tag 1+36
- Carboplatin AUC 1,5 1x/Woche während der Strahlentherapie oder
- 400 mg Cetuximab 1 Woche vor Strahlentherapie gefolgt von 1x wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup> Cetuximab während der Strahlentherapie

#### **Moderat akzelerierte Strahlentherapien in Kombination mit simultaner Systemtherapie**

- 6x2 Gy pro Woche bis 70 Gy (6 Wochen)
- 5x1,8-Gy pro Woche bis 54 Gy
- + Boost mit jeweils 1,5 Gy an den letzten 12 RT-Tagen
- 6 Wochen oder als täglicher integrierter Boost mit z.B. mit 2,2 Einzeldosis

5x 2 Gy pro Woche bis 30 Gy gefolgt von 2x1,4 Gy pro Tag, 5x pro Woche bis 40,6 Gy

Kumulativ 70,6 Gy in 6 Wochen

- 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin Tag 1, und 22 oder
- 40 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin 1x/ Woche während der Strahlentherapie oder
- 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin Tag 1-5 und 29-33 + 600 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (24 h CI) Tag 1-5 oder
- 600 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (24 h CI) Tag 1-5 + 10 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin C Tag 1+36
- Carboplatin AUC 1,5 1x/Woche während der Strahlentherapie oder

- 400 mg Cetuximab 1 Woche vor Strahlentherapie gefolgt von 1x wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup> Cetuximab während der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie für Larynx-/Hypopharynxkarzinome stellt hohe Anforderungen an Zielvolumenwahl und Behandlungstechnik. Es besteht eine steile Dosisabhängigkeit für das postradiogene Larynxödem, welches bis zum Funktionsverlust und ggf. zur Chondronekrose mit nachfolgend erforderlicher Laryngektomie führen kann. Dosen von über 70 Gy in diesem Bereich sind kritisch [214]. Auch der pharyngoösophageale Übergang scheint speziell vulnerabel.

Vor Beginn der Strahlentherapie werden die prätherapeutische Tumorausdehnung sowie der zervikale Lymphknotenbefall über Panendoskopie und CT oder MR dokumentiert. Die Tumorgöße ist ein prognostischer Faktor, wobei die lokale Kontrolle und damit der Funktionserhalt für Gesamtvolumina kleiner 80 ml günstiger ist [215, 216]. Das klinische Zielvolumen (CTV) für die hochdosierte Bestrahlung (Dosisstufen s.o.) umfasst alle klinisch und bildgebend (CT/MR) makroskopisch nachweisbaren Tumorlokalisationen (Primärtumor und befallene Lymphknoten) mit einem Sicherheitsabstand von 5-10 mm. Bei der Konturierung der CTVs für die elektive Bestrahlung (in der Regel 45-54 Gy) potentiell mikroskopisch befallener Lymphknotenregionen sollte man sich an die publizierten Konsensus-Leitlinien halten [217, 218]. Typischerweise eingeschlossen werden die Level IIA, III und IV beidseits, bei klinischem Befall dieser Gruppen auch IIb und V.

Eine subglottische Ausbreitung verlangt die Miterfassung von Level VI, der eindeutige Befall der Oro-/Hypopharynxhinterwand auch den Einschluss der retropharyngealen Lymphknoten.

Einige Studiengruppen benutzen zusätzlich ein CTV mit intermediärer Dosis (in der Regel 60 Gy) für Lymphknotenregionen mit grenzwertig großen Lymphknoten oder stark erhöhter Anzahl von im CT erkennbaren, formal aber normal großen Lymphknoten. Die Konturierung der Risikoorgane soll ebenfalls nach publizierten Leitlinien erfolgen [219]. Der zusätzliche Sicherheitsabstand für das Planungszielvolumen (PTV) und die Planungs-Risikoorgan-Volumen (PRV) hängt von der Art der Maske ab, die zur Immobilisation benutzt wird, der Compliance des Patienten und von der Art der Verifikation der Positionierung am Linearbeschleuniger. Unter optimalen Bedingungen können die Sicherheitssäume auf minimal 3 mm zum jeweiligen ZV reduziert werden. Werden keine täglichen Kontrollen der Positionierung durchgeführt sind mindestens 5 mm Sicherheitssaum für das PTV zu bevorzugen. Bei unruhigen Patienten oder trotz aller Bemühungen schlecht sitzenden Masken sind Sicherheitsabstände bis zu 1 cm für das PTV notwendig.

Bei der physikalischen Bestrahlungsplanung sollen die PTVs möglichst konformal erfasst werden unter bestmöglicher Dosisreduktion an den PRVs. Die Empfehlungen der ICRU 50 und ICRU 83 sind dabei zu berücksichtigen. Bei Karzinomen mit präalaryngealer oder präepiglottischer Ausbreitung bzw. Tumoren mit einem Abstand des Tumorgewebes zur Haut von weniger als 5 Millimetern ist die Verwendung von Bolus-Material (5 mm) sinnvoll, um eine Unterdosierung von Tumorgewebe durch den "Aufbaueffekt" hochenergetischer Photonen zu vermeiden. Der Einsatz der IMRT soll dabei bevorzugt werden (siehe oben).

### 7.3.2. Sogenannte Larynxorganerhaltprogramme bei nur durch Laryngektomie operablen Tumoren

7.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1a</b>	Larynxkarzinome in den Stadien cT1-cT2-N+, cT3 und cT4a cM0 sollen entweder mittels primärer Resektion gefolgt von adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie oder mittels primärer Radiochemotherapie behandelt werden.
	[185-188]
	Starker Konsens: 100 %

Insbesondere in Hinblick auf eine verbesserte Lebensqualität durch den zu erreichenden Organerhalt, z.B. bei sonst notwendiger Laryngektomie, stellt die primäre Radiochemotherapie (unterschiedliche Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie) oder die Induktionstherapie gefolgt von einer Radio- oder Radiochemotherapie eine Alternative zum primär operativen Vorgehen dar

7.28.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1a</b>	Ist chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie oder Chemoantikörpertherapie 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.
	[185-188]
	Starker Konsens: 100 %

Die Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group randomisierte 332 Patienten mit chirurgisch nur mittels Laryngektomie behandelbare Patienten mit Larynxkarzinomen entweder zur Laryngektomie gefolgt von postoperative Strahlentherapie oder zu einer Induktionchemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin und 5 Fluorouracil. Patienten die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, erhielten ein weiteren Zyklus Chemotherapie und anschließend eine alleinige Strahlentherapie mit 66-76 Gy in konventioneller Fraktionierung [189].

7.29.	Evidenzbasiertes Statement
<b>1b</b>	Bei cT1-cN+, cT2-cN+, cT3 cM0 unterscheiden sich die drei zuvor genannten Therapieverfahren nicht signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben.
	[187-189]
	Starker Konsens: 100 %

Mit diesem Konzept konnte bei 64 % der Patienten der Larynx erhalten werden. Ein Unterschied im Gesamtüberleben war nicht zu erkennen. Die EORTC testete dasselbe Konzept in einer randomisierten Studie bei Hypopharynxkarzinomen, für die chirurgisch eine Laryngektomie indiziert war [220, 221]. Ein Larynxerhalt nach 5 Jahren gelang nur bei 35 % der Patienten. Das Überleben war in beiden Armen mit 33 % nach 5 Jahren gleichermaßen schlecht. In beiden Studien wurden keine signifikanten Unterschiede in der akuten und späten Toxizität beider Therapiestrategien beobachtet [221].

7.30.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Alle Patienten in den Stadien, bei denen eine Laryngektomie erforderlich wäre, sollen im interdisziplinären Tumorboard einvernehmlich beraten 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 96 %

7.31.	Evidenzbasiertes Statement
<b>1b</b>	Das Sprechen und die Lebensqualität sind nach larynxerhaltender Therapie (Radiochemotherapie, neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Radio- oder Radiochemotherapie, Kehlkopfteilresektion) besser als nach einer Laryngektomie.
	[222]
	Konsens 88 %

Bei einer Untersuchung der Lebensqualität von Langzeitüberlebenden der Veterans Affairs Studie [222] zeigten sich in der psychischen Verfassung (SF-36 mental health domain), dem Kopf-Hals-spezifischen Schmerz (HNQOL-pain score), der Kopf-Hals-spezifischen Emotionalität (HNQOL-emotion) und der Häufigkeit von Depressionen signifikante Vorteile für den Arm mit der Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie gegenüber der Laryngektomie gefolgt von Strahlentherapie.

In einer nachfolgenden Studie verglich die RTOG in einer 3-armigen randomisierten Studie [187, 188] wiederum bei Larynxkarzinomen, die chirurgisch nur mittels Laryngektomie zu behandeln waren, die alleinige Strahlentherapie (70 Gy), die simultane Radiochemotherapie (70 Gy + 3x 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin) und die Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie (bei keinem Ansprechen auf die Chemotherapie Laryngektomie +/- Strahlentherapie). Der Larynxerhalt war mit 81 % nach 10 Jahren im Arm mit der simultanen Radiochemotherapie signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie (62 %) oder Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie (66 %). Ein signifikanter Unterschied im Überleben wurde nicht beobachtet. Signifikante Unterschiede der akuten und späten Toxizität wurden zunächst nicht berichtet abgesehen von einer erhöhten Hämatotoxizität im Arm mit der Induktionschemotherapie. Allerdings wurden nach simultaner Radiochemotherapie in der Langzeitnachbeobachtung signifikant mehr nicht durch das Larynxkarzinom verursachte Todesfälle beobachtet [188]. Über die Ursache für diese Beobachtung gibt es bisher nur Spekulationen, aber keine gesicherten Daten.

Bei der Entscheidungsfindung sollte nicht allein der Organ- sondern auch der Funktionserhalt im Blickpunkt stehen, da z.B. bei lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen mit Zerstörung großer Teile des Organs das funktionelle Ergebnis nach erfolgter Radiochemotherapie etwa durch Schluckstörungen aufgrund einer späten Ösophaguseingangsstriktur oder chronischer Aspiration unbefriedigend sein kann. In der zuvor beschriebenen RTOG Studie [187, 188] waren ungefähr 15 % der von späten pharyngealen/ösophagealen und weitere 15 % von späten laryngealen Grad III/IV Nebenwirkungen betroffen. Allerdings wurde in dieser Studie keine funktionelle Späterfassung vorgenommen.

7.32.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Bei cT4a cN0-cN3 cM/ S.0 Tumoren gibt es Hinweise aus Krebsregisterdatenbanken für ein besseres Gesamtüberleben mit einem primär chirurgischen Vorgehen.
	Starker Konsens: 100 %

Da keine adäquaten randomisierten klinischen Studien zum direkten Vergleich einer primären Radiochemotherapie versus Operation plus gegebenenfalls adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie vorliegen und auch in nächster Zeit nicht zu erwarten sind, kann wissenschaftlich nicht klar entschieden werden, welche Patienten von welchem Verfahren am meisten profitieren. Aus amerikanischen Registerbetrachtungen ist bekannt, dass T4a Larynxkarzinome signifikant schlechtere Überlebenschancen nach Radiochemotherapie im Vergleich zur primären Laryngektomie haben [223]. Allerdings hatten Patienten, die eine primäre Radiochemotherapie erhielten, signifikant höhere N-Kategorien als die primär operativ behandelten Patienten. Obwohl die Autoren mittels eines „propensity adjustments“ diesen Bias in der multivariaten Analyse soweit wie möglich ausgeglichen haben, blieb der Nachteil für die Radiochemotherapie statistisch signifikant, so dass Patienten mit T4a Tumoren, insbesondere bei hoher Tumorlast, möglicherweise nicht die optimalen Kandidaten für ein Larynxerhalt mittels Radiochemotherapie sind. Die heute als ideal für einen Larynxerhalt betrachteten Tumoren sind ohne die weitere Betrachtung tumorbiologischer Besonderheiten die größeren, nicht mehr durch Teilresektionen behandelbaren T3 Tumore [224, 225], also eine selektierte Gruppe.

7.33.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Im Stadium 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 oder Chemoantikörpertherapie durchgeführt werden.
	Konsens: 91 %

7.34.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1a</b>	Ist im Stadium cT4a cN0-cN3 cM0 eine R0 Resektion wahrscheinlich nicht erreichbar, soll eine primäre Radiochemotherapie erfolgen.
	[185, 186]
	Starker Konsens: 100 %

Wird ein funktioneller Larynxerhalt mittels Induktionstherapie angestrebt, hat sich ein Taxan-haltiges Chemotherapieprotokoll als vorteilhaft erwiesen [226, 227]. Bei hohen Ansprechraten und guter Selektionsmöglichkeit sind meist nur noch wenige Salvage Operationen nötig. Dieser Effekt wurde auch in der DeLOS-II-Studie bestätigt, allerdings ohne additiven Wert von Cetuximab zur Induktion für Organerhalt und Gesamtüberleben. Bei ca. einem Drittel nach fehlendem Ansprechen auf die Kurzinduktion (1 Zyklus TPF/TP und anschließende endoskopische Responseeinschätzung) wurde eine frühe Laryngektomie vor Bestrahlung durchgeführt, die zu vergleichsweise geringen Toxizitäten/Komplikationen bei sehr gutem 2-Jahresüberleben führte [184]. Weiterhin modifizieren sich die Induktionstherapien in Richtung weniger toxischer Substanzen, 5-FU wird teilweise ersetzt. Aus einer randomisierte Phase II Studie ergaben sich Hinweise, dass man mit Cetuximab simultan zur nachfolgenden Strahlentherapie gleich gute Ergebnisse erreichen kann wie mit simultaner Gabe von Cisplatin bei anderem Toxizitätsprofil (stärkere kutane Toxizität, weniger Hämato- und Nephrotoxizität), welches für einen Teil der Patienten von Vorteil sein kann [196].

Die Auffassungen darüber, ob multimodale Therapiekonzepte zum Larynxorganerhalt als Alternative zur Laryngektomie als Standardtherapie anzusehen sind oder weiter vorrangig nur in Studien durchgeführt werden sollten, sind unter Experten noch uneinheitlich. Die Kritiker führen die hohe funktionseinschränkende Spättoxizität, die höhere nicht-tumorbedingte Sterblichkeit und die vergleichsweise hohen Komplikationsraten im Falle der Notwendigkeit einer Salvagechirurgie an. Die Proponenten führen dagegen die bei adäquater Patientenselektion hohe Rate des Organerhalts, die Möglichkeit der Salvagechirurgie als kurative Option und den fehlenden Überlebensnachteil auf. Die sorgfältige individuelle Beratung des Patienten ist daher in dieser Situation von besonderer Bedeutung.

Ein primär chirurgischen Vorgehen bei cT4a cN0-cN3 Tumoren sollte immer dann erfolgen, wenn eine R0-Resektion möglich erscheint [223, 228-230].

Alternativ kann unter Inkaufnahme einer höheren lokalen Rückfallrate auch eine Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie oder Chemoantikörpertherapie durchgeführt werden [223, 228-231].

7.35.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei glottischen Karzinomen im Stadium pT3pN0cM0 sollte auf die postoperative Strahlentherapie verzichtet werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ die Resektion im Bereich der Mukosa und in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen &gt;5 mm in sano erfolgt ist und</li> <li>⇒ eine ein- oder beidseitige Neck dissektion mit jeweils Nachweis von &gt;10 nicht befallenen Lymphknoten erfolgt ist.</li> </ul>
	Starker Konsens: 100 %

1

7.36.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei supraglottischen Karzinomen im Stadium pT3pN0cM0 kann auf die postoperative Strahlentherapie verzichtet werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ die Resektion im Bereich der Mukosa und in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen &gt;5 mm in sano erfolgt ist und</li> <li>⇒ eine beidseitige Neck dissektion mit jeweils Nachweis von &gt;10 nicht befallenen Lymphknoten erfolgt ist.</li> </ul>
	Starker Konsens: 100 %

2

7.37.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ bei fortgeschrittenen pT3-Tumoren und pT4a-Tumoren</li> <li>⇒ bei Tumoren mit knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion und/oder Veneninvasion)</li> <li>⇒ bei mehr als einem befallenen Lymphknoten</li> <li>⇒ bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum erfolgen.</li> </ul>
	Starker Konsens: 96 %

3

4

<b>7.38.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Eine postoperative Radiochemotherapie soll</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ bei R1 oder Resektionsrand &lt;5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder</li> <li>⇒ bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten</li> </ul> <p>erfolgen.</p>
	Starker Konsens: 100 %

1

<b>7.39.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	<p>Sofern die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wurde, sollte diese bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand &lt;5mm im Bereich der Mukosa und in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen und/oder extrakapsuläres Tumorwachstum) mit einem simultanen cisplatinhaltigen Schema erfolgen.</p>
	[232-235]
	Konsens: 86 %

2

<b>7.40.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	<p>Die postoperative Strahlentherapie sollte konventionell fraktioniert werden und bei durchschnittlichem Risiko (Lymphknotenlevel mit befallenen Lymphknoten ohne Kapseldurchbruch sowie die Region des ehemaligen Primärtumors bei Resektion <math>\geq 5</math> mm in sano) mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen sowie bei Stadien mit erhöhtem Rezidivrisiko (Region des ehemaligen Primärtumors bei Resektion &lt;5mm in sano und die Region der Lymphknoten mit Nachweis von extrakapsulärem Wachstum) mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen erfolgen</p> <p>In elektiv zu bestrahlender Lymphknotenlevel sollte die Dosis je nach Risiko zwischen 45 Gy und 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5 bis 2,0 Gy erfolgen.</p>
	[206, 207, 232-234]
	Starker Konsens: 100 %

3

<b>7.41.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden.</p>
	Starker Konsens: 100 %

4

Wird eine primäre Laryngektomie angestrebt, muss die mögliche Notwendigkeit einer postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie mit ins Kalkül gezogen werden. Obwohl randomisierte Studien zum Effekt einer postoperativen Strahlentherapie im Vergleich zu „keine adjuvante Therapie“ fehlen, zeigten die Ergebnisse von Kohortenstudien und prospektiven Datenbasen für Patienten mit >pN1 Lymphknotenbefall, extrakapsuläres Tumorwachstum an den Lymphknoten (ECE) oder mit tumorfreien chirurgischen Resektionsrändern <5mm eine so klare Überlegenheit der adjuvanten Strahlentherapie, dass auf die Durchführung randomisierter Studien verzichtet wurde [236-239]. Bei Patienten mit besonders hohem Rückfallrisiko (ECE an den Lymphknoten oder mit tumorfreien chirurgischen Resektionsrändern <5mm) konnte in randomisierten Studien ein klarer Vorteil in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und auf das Gesamtüberleben für die simultane Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie gezeigt werden [233, 240, 241]. Für eine alleinige adjuvante Chemotherapie konnte dagegen in keiner randomisierten Studie ein Vorteil gezeigt werden [185]. Ist eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie indiziert sollte diese 3-5 Wochen nach der OP begonnen werden. In mehreren retrospektiven Erhebungen konnte unabhängig voneinander gezeigt werden, dass bei längeren Intervallen bis zum Beginn der Strahlentherapie signifikant mehr lokoregionäre Rückfälle beobachtet werden [242-244].

Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittenen pT3-Tumoren und pT4a-Tumoren, bei Tumoren mit knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion und/oder Veneninvasion) bei mehr als einem befallenen Lymphknoten und bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum erfolgen [236-239].

Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden [242-244].

Da die notwendigen Gesamtdosen bei einer adjuvanten Strahlentherapie zwischen 60 Gy bei Patienten ohne Risikofaktoren und 66 Gy bei Patienten mit Rückfallfaktoren (ECE ca. 50 % der Fälle oder Resektion knapp im Gesunden ca. 30 % der Fälle) nicht wesentlich unter denen einer primären Strahlentherapie liegen (66 Gy vs. 70 Gy), sind die akuten und späten Nebenwirkungen einer adjuvanten Therapie nur geringfügig niedriger als die einer primären Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie. Ungefähr 35 % der adjuvant behandelten Patienten, unabhängig davon, ob eine alleinige Strahlentherapie oder eine simultane Radiochemotherapie erfolgte, bekamen eine oder mehrere Grad III/IV Spätnebenwirkungen [232]. Ein wesentlicher Anteil dieser Nebenwirkungen umfasst auch Schluckprobleme, insbesondere bei akzelerierter Strahlentherapie und simultaner Radiochemotherapie [238]. Die mediane Dosis an der pharyngealen Constrictormuskulatur hat sich dabei als wichtiger Prediktor für persistierende Schluckstörungen erwiesen, wobei im Bereich zwischen 50 - 70 Gy eine Dosisreduktion von 10 % an den pharyngealen Constrictoren die Wahrscheinlichkeit solcher Probleme um ca. 10 % senkt [245]. Diese Beobachtung ist für Patienten mit intermediärem Rückfallrisiko (pN1-2 ohne ECE und Primärtumor >5 mm im Gesunden reseziert) von besonderer Bedeutung, da bei diesen Patienten eine adjuvante alleinige Strahlentherapie mit 60 Gy in konventioneller Fraktionierung ausreichend ist [207, 233-235]. Diese Betrachtungen sollten bei der Entscheidung, welchen Patienten für einen Larynxerhalt geeignet sind mitberücksichtigt werden. Wenn vor einer geplanten Laryngektomie die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie schon sehr wahrscheinlich ist, muss man mit der annähernd gleichen Häufigkeit von Spätfolgen auch in Bezug auf die Schluckfähigkeit rechnen wie bei einer primären

Radiochemotherapie. Bei Patienten, die wahrscheinlich nur eine adjuvante Strahlentherapie bekommen, sind bessere funktionelle Ergebnisse bezüglich des Schluckvorgangs zu erwarten. Bei Patienten bei denen keine adjuvante Strahlentherapie indiziert ist, sind die besten funktionellen Ergebnisse zu erwarten. Im Gegenzug muss man aber auch darauf verweisen, dass nicht immer bei primärer Operabilität aus verschiedenen Gründen nach erfolgter primärer Radiochemotherapie eine Salvage-Operation möglich ist. Dies ist nach aktueller publizierter Beobachtung lediglich nur noch bei jedem zweiten Patienten möglich.

#### **Ein- und Ausschlusskriterien für multimodale Larynxorganerhaltungs-Protokolle**

Im Folgenden soll eine Entscheidungshilfe unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur zur Indikationsstellung für multimodalen Larynxorganerhalt gegeben werden. Man hat sich mittlerweile von dem Begriff „Larynxorganerhalt“ getrennt und sich in Übereinstimmung zu dem neuen Begriff „laryngo-esophageal dysfunction free survival“ als Endpunkt in zukünftigen Studien entschlossen [220, 225]. Die Indikation für solche Protokolle wurde weiter eingengt und der Fokus auf T2 und T3-Larynxkarzinome gerichtet. Faktisch würden in Deutschland T2-Karzinome nicht laryngektomiert werden, so dass sich die Indikation auf die Gruppe der T3-Karzinome konzentrieren wird, die als nicht teilresezierbar eingestuft werden.

<b>7.42.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Stimm- und Schluckfunktion sollte prätherapeutisch bei larynxerhaltender Therapie untersucht und dokumentiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

Das Frühsymptom für laryngeale Tumoren ist die Heiserkeit. Diese ist der Anlass für die klinische Untersuchung. Für den Fall, dass eine larynxerhaltende Therapie vorgesehen ist, sollte die Funktion prätherapeutisch festgestellt werden. Zur Dokumentation der gestörten Stimmfunktion werden als Minimalanforderung die Videolaryngostroboskopie und eine Textaufnahme angesehen [246].

Die Dokumentation der Schluckfunktion ist dann erforderlich, wenn anamnestisch Hinweise auf eine Dysphagie vorliegen. Für den Fall, dass die orale Nahrungsaufnahme nicht gestört ist, genügen zur Untersuchung und Dokumentation die Aussage des Patienten und die videoendoskopische Aufnahme des Larynx und Hypopharynx. Durch eine flexibel-endoskopische Schluckuntersuchung (FEES) wird dokumentiert, ob Retention, Penetration oder Aspiration vorliegen [247-249].

In der DeLOS-II-Studie wird die Stadienbetrachtung auf T4a „low volume“, also insgesamt mit Metastasen-Gesamtvolumen < 80 ml, erweitert. Eine Larynxknorpelinfiltration ist zulässig, allerdings darf der Larynxknorpel nicht nach außen durchbrochen sein.

Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllen, eignen sich prinzipiell für multimodale Organerhaltungsprotokolle (Radiatio + Taxan- bzw. Platin-basierte Chemotherapie) als Alternative zu einer Laryngektomie:

- Histologisch nachgewiesenes, primär nur durch Laryngektomie resektables Plattenepithelkarzinom des Larynx oder Hypopharynx (die Möglichkeit der

organerhaltenden Larynxteilresektion sollte immer intensiv geprüft und im Rahmen der bestehenden lokalen Expertise abgewogen werden):

- T3-T4a-Glottiskarzinome
- T2-T4a supraglottische Karzinome, die nur durch Laryngektomie und ggf. Zungengrundteilresektion beherrschbar sind
- T2-T4a-Hypopharynxkarzinome, die nur durch eine Laryngektomie (z.B. T2, postcricoidal) und Hypopharynxteilresektion beherrschbar sind
- N-Status: Zervikale Metastasen (N0-N3) müssen durch standardisierte chirurgische Verfahren sanierbar sein
- Blutbild: Leukozyten > 3.500/mm<sup>3</sup> bzw. Neutrophile > 1.500/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten > 80.000/mm<sup>3</sup>
- Labor: adäquate Nierenfunktion, definiert mit Serumkreatinin und Harnstoff nicht mehr als 25 % über dem Normbereich, Kreatininclearance > 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>; adäquate Leberfunktion mit SGOT, SGPT nicht mehr als 50 % und Bilirubin nicht über dem Normbereich; im Normbereich liegende Elektrolyte
- Narkoserisiko normal bis geringgradig erhöht
- Bereitschaft, sich bei fehlendem Ansprechen einer Salvage-Operation zu unterziehen
- Möglichkeit und Bereitschaft einer engmaschigen Tumornachsorge
- Prinzipiell keine Altersbeschränkung

Patienten, die eines der folgenden Kriterien aufweisen, sind nicht für multimodale Organerhaltungsprotokolle geeignet:

- Primärtumor ist durch larynxerhaltende operative Verfahren behandelbar
- Fernmetastasen (M1-Status)
- Primärtumorzusatz größer 14ml und Gesamt-Tumorzusatz größer 80 ml bzw. Larynxskelett durchbrochen mit Infiltration der umgebenden Weichteile bzw. des Ösophaguseingangs (alleinige Knorpelinfiltration stellt kein Ausschlusskriterium dar)
- Tumorspezifische Vorbehandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie
- Lebenserwartung kleiner 3 Monate
- Karnofsky-Performancestatus < 60 %
- akute Infektionen oder Fieber
- bekannte HIV-Infektion oder sonstige Immunsuppression
- schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz Grad III und IV nach NYHA Status, Herzinfarkt, Angina pectoris, respiratorische Globalinsuffizienz)
- chronische Erkrankungen mit Dauertherapie (unkontrollierter Diabetes, aktive rheumatoide Arthritis)
- zu erwartende fehlende Patientencompliance
- regelmäßiges Follow-up nicht möglich
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Prinzipiell sollten derzeit Organerhaltungsprotokolle aufgrund der noch vielen offenen Fragen nur in Ausnahmefällen außerhalb von Studien zur Anwendung kommen. Als vorteilhaft hat sich das frühe gute Ansprechen auf die Induktionstherapie für die erfolgreiche Selektion geeigneter Patienten erwiesen [184, 250].

### 7.3.3. Spättoxizität

Die simultane Chemoradiotherapie des lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinoms wird oft mit dem Ziel des Organ- und Funktionserhalts als Alternative zur Laryngektomie angewandt. Die Therapieergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und des Überlebens sind gut. Sowohl die Akut- als auch die Spättoxizität sind allerdings ausgeprägt.

Die Publikation zum sog. „T-score relative risk scale“ von Trotti [251] zeigt eindrucksvoll, wie sich die Akuttoxizität durch Dosis- und Modalitätsintensivierung über die letzten Dekaden gesteigert hat. Die beobachtete Akuttoxizität hat sich von der normalfraktionierten adjuvanten Bestrahlung bis zur hyperfraktionierten Radiochemotherapie verfünffacht [251]. Der direkte Vergleich der Nebenwirkungen einzelner Verfahren wird dadurch erschwert, dass es im Querschnitt aller Studien keine einheitliche Klassifikation und Dokumentation von Nebenwirkungen gibt und dass die Inzidenz später Nebenwirkungen mit der Nachbeobachtungszeit steigt. Häufig werden in Studien auch nicht alle Kofaktoren ausreichend dokumentiert und dargestellt.

Die Spättoxizität manifestiert sich vorwiegend in einer persistierenden, progredienten Dysphagie mit Aspiration, die später als 5 Jahre nach Abschluss der Therapie auftreten kann. Die Dysphagie kann bedingt sein durch die Ausbildung von Strikturen infolge bestrahlungsbedingter Schleimhautulzerationen oder durch die Beeinträchtigung der Motilität durch bestrahlungsinduzierte, progrediente Fibrose der Pharynxmuskulatur. In einer Analyse aller RTOG-Studien mit simultaner Radiochemotherapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren waren Tumorsitz im Larynx/Hypopharynx, Tumorgroße und eine Neck Dissection nach definitiver Radiotherapie in absteigender Bedeutung Risikofaktoren für schwere Langzeittoxizität [252]. Schluckstörungen und Kehlkopfprobleme stellten 75 % der Spätfolgen und fanden sich in gut 30 % der Patienten im simultanen Radiochemotherapiearm der US-Studie zum Larynxerhalt (RTOG-9111) [187].

Die Dysphagie kann eine in vielen Fällen stille Aspiration und darauf beruhend pulmonale Spätkomplikationen zur Folge haben. Die Prävalenz wird unterschätzt, da die stille Aspiration nur durch radiologische (Kontrastmittelpassage) oder endoskopische (FEES) Verfahren zu diagnostizieren ist [248]. Die Dysphagie kann sowohl nach simultaner Chemoradiotherapie als auch nach adjuvanter (Chemo)radiotherapie auftreten und ist im Wesentlichen abhängig von der Strahlendosis, die auf die Konstriktoren appliziert wurde [253]. Eine adäquate Schluckrehabilitation in einem interdisziplinären Team kann die Schluckfunktion verbessern, die Aspiration vermindern und die Lebensqualität der betroffenen Patienten verbessern.

Fibrosen der Halsmuskulatur, Spätödeme im Bereich des gesamten Larynx [214], Neuropathien und Vernarbungen der Mukosa tragen zu einer über mehrere Monate langsam zunehmenden Dysphagie mit ggf. latenter Aspiration bei, die in manchen Fällen zu dauerhafter Tracheotomie und dem Tragen einer geblockten Trachealkanüle führen kann [254-256].

In den 10-Jahresdaten der bereits oben diskutierten Larynx-Organerhaltstudie RTOG-9111 [188] wurde ferner sichtbar, dass die Rate der späten, nicht-tumorbedingten Todesfälle im Simultanarm 36 % gegenüber den beiden anderen Armen (jeweils 18 %) betrug. Dies führte aufgrund der Gleichwertigkeit der beiden Kombinationsarme (simultan u. sequentiell) beim Endpunkt „laryngectomy free survival“ zu einer noch andauernden Diskussion zu den Toxizitäts-bedingten Vorzügen eines

Induktionsprotokolls für den Larynxorganerhalt. Auch wenn die genauen Ursachen im Unklaren bleiben, wird die erhöhte nicht-tumorbedingte Todesfallrate im Simultanarm mit der höheren Toxizität der Therapie in Zusammenhang gebracht.

David Rosenthal aus dem MD Anderson legte eine retrospektive, sehr umfangreiche monozentrische Studie vor, in der er die 221 T4a-Larynxkarzinome von 1983 bis 2011 in die Gruppe der primär operierten (n=161) und der primär radiochemotherapierten Patienten (n=60) einteilte und unter Berücksichtigung zahlreicher Parameter miteinander verglich. Bei gleichem medianem Überleben in beiden Gruppen boten die konservativ behandelten Patienten zu 45 % ein permanentes Tracheostoma, und eine „any event“-Aspirationsrate von 23 %. Die Rate der GradIII/IV-Spät dysphagie war in der Gruppe der primär operierten Patienten signifikant niedriger. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass bei Betrachtung des von Ang und Lefebvre definierten Endpunktes „laryngoesophageal dysfunction-free survival“ nach 10 Jahren nur noch 15 % dieses Zielkriterium erfüllten (nach 5 Jahren waren es noch 35 %). Bei dem Endpunkt „actuarial freedom from laryngectomy“, also der reinen Betrachtung „mit- oder ohne Salvage-Laryngektomie“ wurden 70 % erreicht (nach 5 Jahren unverändert 70 %). Die hier festgestellte schleichende und über viele Jahre andauernde Verschlechterung der Funktionalität wurde hier eindrucksvoll dokumentiert. Die Autoren schlussfolgern aus Gründen der Spättoxizität und auch des Gesamtüberlebens, dass die Laryngektomie die Therapie der Wahl bei T4-Larynxkarzinomen darstellt und nur bei ausgewählten kleineren T4-Tumoren mit nur geringer Schilddrüsen-Beteiligung ein multimodaler Organerhalt gerechtfertigt erscheint [257-259].

#### **Therapeutische Möglichkeiten bei auftretender Spättoxizität**

Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten ist bislang begrenzt. Rosenthal, Lewin und Eisbruch [260] schlagen in einer Arbeit spezielle Betreuungsprotokolle vor, um das Auftreten einer chronischen Dysphagie und Aspiration zu verringern. Ihr Ansatz bezieht die enge Registrierung von Schluckbeschwerden und frühe logopädische Interventionen während und nach der Therapie mit ein, um die langfristige Funktion zu optimieren [249, 261]. Das setzt jedoch ein grundlegendes Verständnis der Funktionalität des Schluckaktes, eine begleitende qualifizierte Funktionsdiagnostik (Phoniatrie und HNO) und interdisziplinäre Therapiekonzepte voraus. Insbesondere das andauernde Schlucktraining unter und nach Therapie (Cave: prophylaktische PEG-Anlage) und die frühe Rehabilitation sollen entscheidend für den Erfolg sein [260, 262, 263].

Abschließend ist festzustellen, dass die zitierten Arbeiten auf mittlerweile veralteten Bestrahlungstechniken beruhen, sodass die aktuell unter IMRT und Parotis-/Konstriktorschonung zu erreichenden Spätfunktionalitäten in ihrer Ausprägung geringer ausfallen sollten.

## 7.4. Neck-dissection

7.43.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Sowohl eine elektive als auch therapeutische Neck dissection soll funktionelle Aspekte berücksichtigen und Strukturen wie z.B. den N. accessories, den M. sternocleidomastoideus und die V. jugularis interna neben anderen nicht lymphatischen Strukturen erhalten.
	Starker Konsens: 100 %

7.44.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Der Erhalt des N. accessorius bei der Neck-dissection führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität
	Starker Konsens: 100 %

Die Metastasierungshäufigkeit von Kehlkopfkarzinomen ist abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors. Glottische Karzinome insbesondere in einem frühen Stadium metastasieren extrem selten. Im Gegensatz dazu zeigen supraglottische Karzinome häufig frühzeitig eine lymphogene Metastasierung. Subglottische Karzinome können ebenfalls relativ früh Metastasen verursachen, die jedoch meist die paratrachealen Lymphknoten betreffen. In den vergangenen Jahren lässt sich in der Kopf-Hals-Onkologie zunehmend ein Trend beobachten, bei gleichzeitiger Erzielung optimaler onkologischer Ergebnisse (selektive Neck dissection, bei der die adressierten Level angezeigt werden) die mit der Neck dissection assoziierte Morbidität zu reduzieren. Hierbei ist zu bedenken, dass beim klinischen cN0-Hals T-Kategorie-abhängig in bis zu 40 % der Fälle okkulte Metastasen auftreten können [87, 88]. Trotz intensiver Bemühungen, bildmorphologische Kriterien in der Computertomographie, der Magnetresonanztomographie oder der B-Mode-Sonographie festzulegen, um Lymphknotenmetastasen sicher identifizieren zu können, fehlt den vorgenannten Verfahren derzeit noch immer die ausreichende Sensitivität [264].

Die Sensitivität zur Detektion zervikaler Metastasen liegt für die Sonographie, die Magnetresonanztomographie, die Computertomographie, die 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie sowie die PET/CT im Bereich von 70-80 % [264, 265]. Die PETNECK-Studie von Mehanna konnte die Frage beantworten, ob man bei Verdacht auf Halslymphknotenmetastasen im Vorfeld einer primären Radiochemotherapie im Anschluss zwingend eine elektive Neck dissection durchführen sollte. Die randomisiert kontrollierte Studie konnte zeigen, dass bei negativer PET-CT im Anschluss der RCH (prädiktiver Wert einer negativen PET-CT ist mit 98,1 % sehr hoch) eine elektive nachgeschaltete Neck dissection entbehrlich ist, auch wenn im prätherapeutisch Staging Hinweise für Halslymphknotenmetastasen bestanden (Level 1 Evidenz). Hierdurch konnten im PET-CT-Surveillance-Arm der Studie 80 % der elektiven Neck dissections eingespart werden [119]. Die Studienergebnisse haben weltweit die Diagnosestandards verändert und wurden 2017 in Deutschland vom GBA in einer neuen Indikationsrichtlinie für die PET-CT festgeschrieben.

Bei der Neck-dissection wird unterschieden zwischen einer elektiven (prophylaktischen bei cN0-Situation) und einer kurativen Neck-dissection (bei cN+-Situation). Das chirurgische Ausmaß der Neck dissection wird nach Robbins [72] klassifiziert:

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

Die SND ist die heute am häufigsten empfohlene und durchgeführte Form der Neck-dissection [266].

### 7.4.1. Elektive Neck dissection

7.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>4</b>	Glottische Karzinome (Kategorie cT1 cN0) sollen keine elektive Neck dissection erhalten.
	[87, 267, 268]
	Starker Konsens: 100 %

7.46.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>4</b>	Beim supraglottischen Karzinom der Kategorie cT1cN0 kann auf eine elektive Neck dissection verzichtet werden.
	[88]
	Starker Konsens: 96 %

7.47.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>4</b>	Bei supraglottischen Karzinomen der Kategorie cT2-cT4acN0 soll in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation eine ein- oder beidseitige elektive Neck dissection erfolgen.
	[88, 267, 269, 270]
	Starker Konsens: 100 %

7.48.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Ist nach einer operativen Therapie eines N+-Larynxkarzinoms eine adjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie auch der kontralateralen Lymphabflusswege indiziert, sollte auf die neck dissection des kontralateralen cN0-Halses verzichtet werden.
	Starker Konsens: 95,65 %

Glottische Karzinome haben beispielsweise eine relativ geringe Metastasierungswahrscheinlichkeit, wohingegen das Risiko okkulter Lymphknotenmetastasen bei supraglottischen und subglottischen Larynxkarzinomen als vergleichsweise hoch eingeschätzt wird [87, 267, 269-280]. In einigen Fällen besteht zusätzlich das Risiko einer kontralateralen Metastasierung, insbesondere wenn der Tumor nahe an die Mittellinie herangewachsen ist oder diese überschritten hat. Verfahren der Wahl ist hier die Durchführung einer Neck dissection [72] mit Ausräumung der Halslymphknotenlevel IIa, III, IV. Die Indikation zur elektiven Neck dissection, die bei histopathologisch nachgewiesenen Larynxkarzinomen und bei

unauffälligem Halslymphknotenstatus (cN0) in der Bildgebung (CT/MRT) in Erwägung zu ziehen ist, muss streng von der Tumorlokalisation und von der Tumorkategorie abhängig gemacht werden [266, 274, 281, 282]. Wird eine primäre Strahlentherapie des Larynxkarzinoms durchgeführt, besteht keine Indikation zu vorgeschalteten elektiven Neck-dissection des N0-Halses.

Bei glottischen Karzinomen der Kategorie T1 ist eine elektive Neck dissection bei cN0-Situation nicht notwendig. Bei glottischen Karzinomen der Kategorie T2 ist eine elektive Neck dissection bei cN0-Situation wegen der Möglichkeit bis zu 7 % okkulten Lymphknotenmetastasen in Erwägung zu ziehen [87]. Es gibt jedoch Hinweise, dass die elektive neck-dissection beim T2 glottischen Karzinom kein Überlebensvorteil bringt [283]. Bei T3 Karzinomen, die sich über den glottischen Bereich nach supra- oder subglottisch ausgedehnt haben, ist bei einseitiger Tumormanifestation eine ipsilaterale Neck dissection, bei Mittellinien-überschreitenden Tumoren eine beidseitige Neck dissection der Level IIa bis IV geboten. Bei supraglottischen Karzinomen ist die Metastasierungswahrscheinlichkeit im Vergleich zum glottischen Karzinom deutlich höher, so dass die Indikation zur elektiven Neck dissection in jedem Fall besteht (siehe Kapitel 7.7) [119].

#### 7.4.2. Neck dissection im Rahmen einer Rettungschirurgie (Salvage Surgery)

7.49.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Wird das Lymphabflussgebiet im Rahmen der primären Radio- oder Radiochemotherapie beim cN0-Hals in die Bestrahlung mit einbezogen, sollte keine elektive Neck-dissection folgen.
	Starker Konsens: 100 %

7.50.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1b</b>	Nach primärer Radio- oder Radiochemotherapie sollte eine Neck dissection nur erfolgen, wenn 10-12 Wochen nach Abschluss der Therapie noch PET-positive Lymphknoten nachgewiesen wurden.
	[119]
	Starker Konsens: 100 %

Die Entscheidung für eine elektive Neck dissection bei Rettungschirurgie des Kehlkopfes ist primär davon abhängig, ob die Halsgefäßscheiden mit bestrahlt wurden. Wurde das Lymphabflussgebiet in die Bestrahlung mit einbezogen, besteht in der Regel keine zwingende Indikation zur elektiven Neck-dissection unabhängig von der T-Kategorie des Primärtumors. Wurde das Lymphabflussgebiet nicht in die Bestrahlung einbezogen (z.B. Kleinfeldbestrahlung) sollte in ähnlicher Weise verfahren werden wie bei primär operativer Behandlung des Larynxkarzinoms (s.o.). Zur Frage der elektiven Neck dissection nach primärer Radiochemotherapie haben Mehanna et al. [119] die bereits vorgestellte Studie vorgelegt, die gezeigt hat, dass bei negativer PET-CT nach Radiochemotherapie auf eine elektive Neck dissection verzichtet werden kann. Nach

primärer Radio- oder Radiochemotherapie sollte eine neck dissection jedoch dann erfolgen, wenn 10-12 Wochen nach Abschluss der Therapie noch PET-positive Lymphknoten nachgewiesen wurden (siehe Kapitel 7.7) [119].

#### 7.4.3. Kurative Neck dissection

7.51.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei durch Bildgebung erhobenem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine Neck dissection erfolgen, sofern die Metastase resektabel ist und eine primäre operative Therapie geplant ist.
	Starker Konsens: 100 %

Wird durch prätherapeutische klinische und radiologische Diagnostik eine Lymphknotenmetastase mit hoher Wahrscheinlichkeit vermutet, muss deren Behandlung in das Gesamtkonzept einbezogen werden. Die Behandlung des N+-Halses wird hingegen weniger kontrovers diskutiert als die Behandlung des N0-Halses. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Metastasen erfolgt die ipsilaterale selektive, modifiziert radikale oder radikale Neck dissection [72]. Im Falle fixierter Halslymphknotenmetastasen oder N3-Metastasen sollten Patienten einer modifiziert radikalen oder radikalen Neck dissection der ipsilateralen Seite unterzogen werden. Auch die kontralaterale Halsseite sollte in das Therapiekonzept mit einbezogen werden. Kriterien, die für eine Einbeziehung der Gegenseite sprechen, sind hierbei insbesondere kontralaterale metastasensuspikte Lymphknoten, mittellinienüberschreitende Primärtumoren mit tumorseitigem Nachweis von Metastasen.

## 7.5. Rekonstruktive Chirurgie nach Teil-, Laryngektomie und Laryngopharyngektomie

7.52.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Rekonstruktive Maßnahmen sollten grundsätzlich Teil eines chirurgischen Konzeptes sein. Die Planung der Rekonstruktion soll unter Berücksichtigung der onkologischen Gesamtsituation erfolgen. Der Aufwand der Rekonstruktion sollte durch die zu erwartende funktionelle oder ästhetische Verbesserung gerechtfertigt werden.
	Starker Konsens: 100 %

7.53.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	<p>Die chirurgische Therapie des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms (cT3 und cT4a) kann durch folgende prinzipielle Verfahren durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• transzervikale Teilresektion</li> <li>• Laryngektomie</li> <li>• transorale Resektion</li> </ul>
	Starker Konsens: 100 %

Die transorale laserchirurgische Resektion von T3- Tumoren mit fixiertem Stimmband und/oder mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex) sollte nur in Ausnahmefällen und von besonders versierten Chirurgen durchgeführt werden. Bei T4a- Tumoren mit Infiltration durch den Schildknorpel und/oder Ausbreitung außerhalb des Kehlkopfes ist die Indikation zur transoralen Resektion überschritten.

Offene transzervikale Teilresektionen bieten gegenüber der transoralen laserchirurgischen Tumorresektion grundsätzlich den Vorteil, neben einer besseren Übersicht und Zugänglichkeit, mit Hilfe rekonstruktiver Operationsverfahren die Anatomie und die Funktionen des Kehlkopfes wiederherstellen zu können.

Um diesen Zielen nach Kehlkopfteilresektionen voll umfänglich gerecht zu werden, ist allerdings eine gezielte Patientenselektion nötig. Hierbei spielen vor allem der Allgemeinzustand, das Alter, die Motivation des Patienten langfristig Funktionstörungen in Kauf zu nehmen und seine kognitiven Fähigkeiten eine entscheidende Rolle.

Auf Grund der beschriebenen Indikationsbeschränkungen für die transoralen laserchirurgischen sowie für die transzervikalen Teilresektionen stellt die vollständige Organresektion nach wie vor eine sinnvolle operative Therapieoption für T3- und T4- Tumoren des Larynx dar.

7.54.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Ziel der chirurgischen Maßnahme soll eine R0-Resektion sein.</p> <p>Falls eine R0-Resektion nicht möglich erscheint, soll keine primärchirurgische Therapie erfolgen.</p> <p>Bei R1 soll eine Nachresektion angestrebt werden.</p>
	Konsens: 95 %

In der Regel erfolgen die Resektionen von Plattenepithelkarzinomen mikroskopisch kontrolliert mit intraoperativen Schnellschnitten. Eine dennoch auftretende postoperative R1- Situation kann folgende Ursachen haben:

- Die sekundäre Aufarbeitung (nach Paraffineinbettung) der Schnellschnitte detektiert nachträglich im Schnellschnitt nicht erkannte Tumorzellen
- Die zusätzliche Kontrolle der Schnittländer des Tumorpräparates detektiert nachträglich einen positiven Schnitttrand, der nicht durch einen Schnellschnitt abgesichert wurde
- Die Tumorsektion erfolgte mit Randschnitten ohne Schnellschnitte
- Trotz präoperativer Einschätzung zeigt sich intraoperativ, dass die operationstechnischen Möglichkeiten für eine R0- Resektion überschritten sind

Im letzten Fall erübrigt sich die Frage der Nachresektion. Hier sollte die Region verbleibender Tumorrreste intraoperativ für eine anschließende Radiotherapie markiert werden (z.B. mit Gefäßclips).

In den übrigen Fällen einer R1- Situation ist unbedingt eine Nachresektion anzustreben. Dabei besteht grundsätzlich die Schwierigkeit den verbliebenen makroskopisch nicht sichtbaren Tumorstrest bei bereits einsetzenden Heilungsprozessen mit Narbenbildung zu lokalisieren. Deshalb sind bei der primären Tumorsektion eine genaue Markierung der Tumorgrenzen und eine differenzierte Beschreibung der Schnellschnitte für eine räumliche Zuordnung bei einem Rezidiveingriff unbedingt einzufordern. Lässt sich der nichttumorfremde Rand zuordnen muss unverzüglich eine Nachresektion erfolgen. Dabei sollte der Tumorbezirk mit angrenzendem Gewebe großzügig entfernt und zusätzlich eine Randprobe entnommen werden. An beiden Resektaten ist die Markierung des tumornahen oder tumorfernen Randes für die histomorphologische Aufarbeitung hilfreich.

Da die derzeitige Studienlage keine validen Rückschlüsse auf ein adäquates Ausmaß von Sicherheitsabständen zulässt, sind bei R0- Klassifizierung und geringem Sicherheitsabstand unter 1mm die Empfehlungen für das weitere Vorgehen erfahrungsbestimmt und unterschiedlich. Dabei werden drei Optionen für das postoperative Procedere beschrieben:

- Nachresektion oder histomorphologisches Mapping
- „Wait and see“
- Postoperative Radiatio

R0- Resektionen von fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4a) mit sehr engen Resektionsrändern (unter 1mm) sollten wie R1- Resektionen behandelt und nachreseziert werden.

Bei R0- Resektionen kleiner (T1/T2) Tumoren der Stimmbänder mit engen Resektionsrändern kann an Stelle einer Nachresektion auch ein unverzügliches endoskopisches Mapping erfolgen. Dabei müssen repräsentative Biopsien in unmittelbarer Umgebung der ehemaligen Tumorregion die Resektion im gesunden Gewebe bestätigen. Andererseits muss eine Nachresektion erfolgen.

Alternativ ist eine „Wait and See“- Strategie möglich. Dabei muss der Resektionsbezirk engmaschige (2- 3 Monatsintervall) mit Hilfe der indirekter Laryngoskopie klinische kontrolliert werden.

Bei klinischem Verdacht sollte eine Biopsie und bei Bestätigung anschließend eine Nachresektion erfolgen.

Ist eine erneute Operation nicht möglich oder nicht gewollt, soll dem Patienten alternativ eine Strahlentherapie empfohlen werden.

Rekonstruktive Verfahren des Kehlkopfes sind dann notwendig, wenn noch Teile des Kehlkopfes nach der Tumorresektion erhalten bleiben, die jedoch bei primärem Verschluss zu erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen der Atmung und Stimmbildung und zur Störung der Schluckfunktion führen können.

## 7.6. Resektionstechniken

Die transzervikalen sowohl vertikalen als auch horizontalen Kehlkopfteilresektionen führen zu charakteristischen funktionellen Beeinträchtigungen. Während vertikale Teilresektionen des Kehlkopfes vorrangig Beeinträchtigungen der Stimmgeneratorfunktion zur Folge haben, führen horizontale Teilresektionen generell zu Störungen der Verschlussmechanismen beim Schlucken und damit zu Aspirationen. Schluckstörungen treten hingegen nach vertikalen Teilresektionen erst dann auf, wenn mindestens ein Aryknorpel entfernt werden muss wie bei einer Hemi-, Dreiviertellaryngektomie oder einer subtotalen Laryngektomie.

### T1 und T2 Tumoren

V.a. bei T1 und T2 Tumoren sind nach diesen Resektionen Rekonstruktionen in der Regel nicht nötig. In Ausnahmefällen können gestielte Taschenfaltenlappen als Widerlager für das verbliebene Stimmband transponiert werden. Bei größeren Schildknorpeldefekten können zur Stabilisierung des Kehlkopfskeletts Anteile des Zungenbeins oder der Epiglottis verwendet werden.

### Vertikale Teilresektionen (T3 und T4a)

Bei der klassischen Hemilaryngektomie nach HAUTANT bleibt der Ringknorpel komplett erhalten. Reseziert werden Stimmlippe und Taschefalte einer Seite und die Hälfte der Epiglottis und des Schildknorpels.

Zur Wiederherstellung eines aspirationsfreien Schluckaktes und zur Erzeugung des primären Stimmschalls muss die Ringknorpelplatte überhöht werden, damit das Stimmband der verbliebenen Kehlkopfseite ein Widerlager zur Phonation und zum Abschluss des oberen Luftweges während des Schluckens erhält. Dazu können Rippenknorpeltransplantate oder Anteile des Zungenbeins der betroffenen Seite an der infrahyoidalen Muskulatur (gestielt oder isoliert) auf die Ringknorpelplatte genäht werden. Mit Schleimhaut der medialen Wand des Sinus piriformis und der Postkrikoidregion kann dann das so rekonstruierte Stimm- und Taschenband abgedeckt werden.

Bei ausgedehnteren Teilresektionen wie der Dreiviertellaryngektomie oder der subtotalen Laryngektomie (nach PEARSON) ist eine Wiederherstellung eines aspirationsfreien Schluckaktes auch mit mikrovaskulärem Gewebetransfer eher nicht zu erreichen. Auch eine tracheostomafreie Atmung ist mit dem aus Resten des Kehlkopfes rekonstruierten „Stimmshunt“ in der Regel nicht möglich. Diese stark begrenzte Funktion des „Stimmshunts“ wird durch die Folgen der onkologisch notwendigen Nachbehandlung (Radio- oder Radio-Chemotherapie) zusätzlich gefährdet.

### Horizontale Teilresektionen

Es bestehen im Grunde zwei Verfahren, die klassische horizontale Teilresektion nach ALONSO und die suprakrikoidale Teilresektion. Beiden Verfahren gemeinsam ist der infrahyoidale Zugang und der Verschluss durch Hochzug des Kehlkopfstretes.

Bei der Teilresektion nach ALONSO wird der Anteil des Kehlkopfes oberhalb der Stimmbandebene (Taschenbänder, Epiglottis, oberes Drittel des Schildknorpels bds.) entfernt. Dadurch bleibt die Erzeugung des primären Stimmchalls und der Glottisschluss (erster Verschlussmechanismus) zum Schutz der Atemwege erhalten. Durch den Verlust der Epiglottis ist allerdings der zweite Verschlussmechanismus zur Aspirationsvermeidung, der Abschluss des Kehlkopfeinganges, auf die originale Weise nicht mehr möglich. Wenn zum Defektverschluß das Zungenbein nach kaudal ausgelöst wird, besteht in der Regel eine anhaltende Aspirationsgefahr. Gelingt dagegen die Pexie mit Hochzug der glottischen Ebene auf das Niveau des nicht ausgelösten Zungenbeins, deckt der Zungengrund beim Schlucken die glottische Ebene komplett und zuverlässig ab. Alle Larynx-Teilresektionen erfordern die erhaltene Funktion zumindest des kontralateralen N. laryngeus superior, auf den auch im Rahmen der Neck dissection geachtet werden muss. Die Epiglottis mit präepiglottischem Fettgewebe und die kraniale Schildknorpelhälfte können ohne anhaltenden Funktionsverlust reseziert werden. Die Indikation zur horizontalen Teilresektion nach Alonso ist durch die transorale Laserchirurgie allerdings nahezu ersetzt [284]. Die Voraussetzung hierfür ist die vollständige transorale Einstellbarkeit des Kehlkopfes und eine Beschränkung des Tumors auf den Endolarynx.

Müssen auf Grund der Tumorausdehnung zusätzlich Anteile des Zungengrundes mitreseziert werden, steigt die Wahrscheinlichkeit einer lang anhaltenden, Schluckstörung deutlich an. In diesen Fällen muss der Zungengrund im Sinne des Aspirationsschutzes rekonstruiert werden. Hierfür kann die Transposition von infrahyoidalen Muskellappen beider Seiten eingesetzt werden.

Eine häufig eingesetzte Alternative zur Rekonstruktion des Zungengrundes zum horizontal teilresezierten Kehlkopf ist der mikrovaskularisierte Unterarmappen.

Die Stärke der suprakrikoidalen Teilresektion liegt in dem Ausmaß der Resektion. Sie ermöglicht die Entfernung des gesamten Schildknorpels mit der kompletten Supraglottis und der nahezu gesamten Glottis, unter Erhalt lediglich eines mobilen Arytaenoidknorpels, des Hyoids und des Ringknorpels unter orthograder Aufsicht und mit einer hervorragenden Übersicht. Bei der Tumorexzision kann die Epiglottis je nach Tumorausdehnung mit reseziert (CHP) oder in ihrem kranialen Anteil erhalten werden (CHEP). Die nach subglottisch mögliche Tumorausdehnung liegt bei 1–1,5 cm [285] oder ist durch einen ausreichenden Abstand zum Oberrand des Ringknorpels definiert. Die suprakrikoidale Teilresektion ergänzt die Möglichkeiten des chirurgischen Larynxerhalts bei kritischer Indikationsstellung um eine hochgradig standardisierte und reproduzierbare Operationstechnik mit zwar bedeutsamer postoperativer

Morbidität infolge der hohen Anforderungen in der Schluckrehabilitation und eingeschränkten stimmlichen, aber ausgezeichneten onkologischen Ergebnissen bei ausgewählten Patienten mit Larynxkarzinomen der Kategorie T3 [284, 286].

Die suprakrikoidale Larynx-Teilresektion bietet bei richtiger Selektion der Patienten einen bedeutsamen funktionellen Vorteil gegenüber einer Laryngektomie mit Stimmprothese.

### **Transzervikale Kehlkopf- und Hypopharynxteilresektion**

Diese Resektionen stellen Ausnahmesituationen mit strenger Indikation dar, weil sie für die betroffenen Patienten eine langwierige Rehabilitationsphase von Monaten bis Jahren nach sich ziehen können. Dabei wird bei einseitig transglottisch wachsenden Kehlkopftumoren eine Hemilaryngektomie mit einer Teilresektion des Hypopharynx (mediale und/oder laterale Sinus piriformis- Wand) kombiniert. Das Kehlkopfskelett kann, je nach Ausmaß der Resektion mit einem Rippenknorpeltransplantat aufgebaut und der Hypopharynx mit einem Unterarmtransplantat rekonstruiert werden. Der Aufbau eines weiten Sinus piriformis mit einem dünnen Unterarmtransplantat erhält dem rekonstruierten Kehlkopf die Flexibilität und ermöglicht so eine Elevation während des Schluckaktes. Diese nach vorn oben gerichtete Bewegung des Larynx mit gleichzeitiger Öffnung des Ösophaguseingangs ist die Voraussetzung für eine aspirationsfreie Nahrungsaufnahme [287, 288].

### **Pharyngolaryngektomie**

Die Pharyngolaryngektomie ist z.B. als Salvage-Eingriff oder als Primärtherapie, immer noch Bestandteil der therapeutischen Optionen bei Karzinomen in fortgeschrittenen Stadien. Die komplette Organresektion macht grundsätzlich die Rekonstruktion des Speiseweges erforderlich. Dafür wird als Methode der ersten Wahl das Unterarmtransplantat eingesetzt. Wichtig ist, das Transplantat ausreichend breit zu planen, um ein möglichst weites Rohr modellieren zu können. Zur Vorbeugung postoperativer Stenosen sollte die untere Anastomose mit dem Ösophaguseingang durch Dreiecksaustausch aufgelöst werden.

Eine weitere Variante der Stenoseprophylaxe bei gleichzeitiger Bildung eines sehr weiten Neohypopharynx wurde von Bootz et al. beschrieben [289]. Dabei wird das Unterarmtransplantat mit den Längsrändern u-förmig auf die prävertebrale Faszie genäht. Dadurch wird die Schrumpfung und Stenosierung auf ein Minimum reduziert. Alternativ kann die Rekonstruktion auch mit gestielten Lappen durchgeführt werden. Dieser bietet sich bei schlechter Gefäßlage, durch umfangreiche Resektion und im Rahmen von Salvageresektionen nach erfolgter primärer Radiochemotherapie an. Die Stimmrehabilitation erfolgt mit Stimmprothesen, die unterhalb der kaudalen Anastomose in die Ösophagusvorderwand platziert werden.

Eine nur noch sehr selten zur Anwendung kommende Alternative der Stimmrehabilitation ist der Aufbau eines Sprechsiphons mit gleichzeitiger Rekonstruktion des Speiseweges aus überlangen Jejunumsegmenten und wurde ebenfalls von Remmert et al. beschrieben [290, 291]. Das Verfahren eignet sich wegen des notwendigen Baueingriffs vorrangig für jüngere Patienten und hat den Vorteil einer sehr kurzen Rehabilitationszeit von wenigen Wochen zur Wiedererlangung der Schluck- und Stimmfunktion.

## 7.7. Residualtumor, Rezidiv und rezidivierende Metastasierung

7.55.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Beim Auftreten von lokal oder lokoregionären Rezidiven sollte die Möglichkeit einer erneuten Operation oder/und die Radio- bzw. Radiochemotherapie in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Therapie und der Ausdehnung des Rezidives überprüft werden.
	Starker Konsens: 100 %

7.56.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Besteht nach primärer Radiochemotherapie ein lokoregionäres Tumoresiduum (M0) sollen die Möglichkeiten der Salvage Chirurgie geprüft werden.
	Starker Konsens: 100 %

7.57.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Besteht nach organerhaltender primärer Radio-Chemotherapie bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen ein Residualtumor, sollte eine Salvage-Laryngektomie und ggf. eine Salvage neck dissection durchgeführt werden.
	Starker Konsens: 100 %

7.58.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein PET-positiver Residual-Lymphknotenbefund, sollte in Abhängigkeit von der Resektabilität eine Neck-dissection angestrebt werden (siehe Kapitel 7.4).
	[119]
	Starker Konsens: 95 %

7.59.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>1b</b>	Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein PET-negativer Lymphknotenbefund, sollte keine neck dissection erfolgen, sondern eine klinische und bildgebende Verlaufskontrolle durchgeführt werden.
	[119]
	Starker Konsens: 100 %

7.60.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>1b</b>	Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein positiver PET-Lymphknotenbefund, sollte in Abhängigkeit von der Resektabilität eine neck dissection erfolgen.
	[119]
	Starker Konsens: 100 %

Anhand einer unverblindeten, prospektiven und randomisierten Multicenter-Studie wurde die zuverlässige Selektion von Patienten nach Radiochemotherapie, die nicht von einer Neck-dissection profitierten, mit Hilfe der FDG-PET-CT geprüft [119]. Der Gemeinsamen Bundesausschusses gab im März 2017 die Änderung der Richtlinie der Methoden vertragsärztliche Versorgung durch Positronenemissionstomographie (PET)/Computertomographie (CT) bei Kopf-Hals-Tumoren bekannt [292].

Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben. Es waren 37 Zentren in Großbritannien beteiligt. Die Studienpopulation bestand aus 564 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Stadien N2 und N3 und ohne Hinweis auf Fernmetastasen. Diese wurden in 2 Gruppen (Surveillance Gruppe (Subgruppe n=18 Larynxkarzinome), geplante Neck-dissection Gruppe (Subgruppe n=19 Larynxkarzinome)) zu je 282 Patienten randomisiert. Beide Gruppen waren vergleichbar. In der Surveillance Gruppe erfolgte die Neck-dissection abhängig vom FDG-PET-CT Befund 3 Monate nach Abschluß der Radiochemotherapie.

Hierfür wurden folgende qualitative Befundkriterien 12 Wochen nach Chemoradiotherapie genutzt:

- Inkomplettes nodales Therapieansprechen – intensiver fokaler FDG Uptake mit oder ohne Halslymphknotenvergrößerung,
- Fragliches (zweifelhaftes) nodales Therapieansprechen – geringer oder kein fokaler FDG Uptake in vergrößerten Halslymphknoten oder geringer Uptake in normal großen Halslymphknoten,
- Komplettes nodales Therapieansprechen – alle unauffälligen FDG-PET-CT Befunde.

In der geplanten Neck-dissection Gruppe erfolgte die Operation regelhaft.

Das mediane Verlaufsbeobachtungsintervall betrug 36 Monate. In der FDG-PET-CT basierten Surveillance Gruppe wurden weniger Neck-dissections im Vergleich zur geplanten Neck-dissectiongruppe durchgeführt (54 versus 221). Die chirurgische Komplikationsrate war in beiden Gruppen fast gleich (42 % versus 38 %). Die 2 Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 84,9 % (KI95 % [80,7- 89,1]) in der Surveillance Gruppe und 81,5 % (KI95 % [76,9 -86,3]) in der geplanten Neck-dissectiongruppe.

Die Nichtunterlegenheit der FDG-PET-CT Surveillance gegenüber der geplanten Neck-dissection war statistisch signifikant (p=0,004).

Aus der Mehanna Studie [119] geht zusätzlich hervor, dass bei der Surveillance Gruppe einen kleiner Vorteil im allgemeinen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30) 6 Monate nach Randomisierung im Vergleich zur Neck-dissection Gruppe festzustellen war,

Dieser Unterschied wurde jedoch nach 12 Monaten deutlich kleiner, so dass es schließlich keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab ( $p=0,85$ ).

Kommt es nach einem Tumor freien Intervall nach chirurgischer und/oder Radio-Chemotherapie zu einer erneuten Tumormanifestation spricht man von einem Rezidiv, im Gegensatz zum Residualtumor, bei dem trotz Therapie ein Resttumor zurückbleibt. Für die weitere Therapieplanung ist die vorausgegangene Therapie von entscheidender Bedeutung. Residual- und Rezidivtumoren des Larynx nach bereits erfolgter Radiotherapie sind ein schwerwiegendes klinisches Problem. Sie zeigen meist ein aggressives Wachstum, eine unberechenbare lymphogene Metastasierung und sind mit einer schlechten lokalen Kontrolle assoziiert. Residualtumoren und Rezidivtumoren nach vorausgegangener chirurgischer Therapie sind dagegen weniger problematisch, da sowohl eine erneute chirurgische, evtl. kombiniert mit einer adjuvanten Radio-Chemotherapie als auch eine alleinige Radio-Chemotherapie möglich ist. Von Salvage surgery (Rettungschirurgie) spricht man wenn nach primärer Radio-Chemotherapie ein Residualtumor besteht. Dies kann sowohl die Primärtumorregion als auch die Halslymphknotenmetastasen betreffen.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs ist nicht nur von der Tumorbilogie abhängig, sondern auch von verschiedenen Parametern der Primärtherapie, wie z.B. der Strahlendosis. Die Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärbehandlung auf; Rezidive, die in den ersten 10 Monaten nach der primären Behandlung auftreten, sind mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert [6]. Kurative Behandlungsmöglichkeiten für Rezidive und Residuen nach primärer Radio(chemo)therapie sind neben der Laryngektomie die offene Larynxteilresektion und die transorale (Laser)Chirurgie, wobei weltweit in der Rezidivsituation die Laryngektomie am häufigsten eingesetzt wird [293].

Über 70 % der Patienten mit einem Residuum oder Rezidiv nach nicht erfolgreicher Radiochemotherapie haben fortgeschrittene Tumoren und fast die Hälfte der Patienten haben transglottische T3 oder T4 Tumoren [294]. Bildgebung und Endoskopie führen in dieser Situation häufig zu einer Fehleinschätzung der Tumorgöße im Sinne eines „Understaging“, da die Beurteilung des Gewebes durch postradiogene Ödeme und narbige Veränderungen erheblich erschwert ist. Prätherapeutische klinische Untersuchung und Bildgebung haben im Rezidivfall nur eine Genauigkeit von ca. 50 %, wobei bis zu 90 % der Rezidivtumoren als zu klein eingeschätzt werden [254]. Zusätzlich zeigen sich bei Rezidivtumoren häufig multizentrische Tumorherde, die die Grenzen der Primärtumorgöße überschreiten können. In einer retrospektiven Analyse von 173 Patienten mit Tumorrezidiven nach Radiotherapie von frühen glottischen Karzinomen zeigte sich im Vergleich mit der initialen T-Kategorie des Primärtumors, dass 61 % der Rezidive ein höheres rT-Kategorie aufwiesen, 31 % der Rezidive dieselbe rT-Kategorie wie der Primärtumor hatten und nur 8 % eine geringere rT-Kategorie im Sinne eines Down-Stagings aufwiesen [295]. Aus diesem Grund ist in der Rezidivsituation nach primärer Radio(chemo)therapie in der Regel eine Resektion mindestens in den ursprünglichen Tumorgrenzen sinnvoll.

Ein erfolgreiches Management in der Rezidivsituation hängt von strengen Auswahlkriterien ab. Insbesondere bei der Planung der transoralen Chirurgie und offener Larynxteilresektionen sollte eine sorgfältige Bewertung der Lage, des Wachstums und der Ausdehnung des Rezidivtumors erfolgen. Eine R0-Resektion ist auch in der Rezidivsituation von erheblicher prognostischer Wertigkeit und sollte oberstes Ziel der chirurgischen Maßnahme sein [296].

Das krankheitsfreie Überleben in einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 38 Monaten nach transoraler Lasertherapie bei Rezidiven nach primärer Radio(chemo)therapie liegt in den vorliegenden Studien zwischen 43 % und 90 % [297]. Die Daten zur Lokalkontrolle nach einmaliger transoraler Lasertherapie in der Rezidivsituation schwanken in der Literatur zwischen 38 % und 85 % [6, 298]. Wiederholte laserchirurgische Resektionen im erneuten Rezidivfall nach vorheriger Strahlentherapie sind möglich und können die lokale Kontrolle verbessern, wie von Steiner et al. gezeigt, die durch wiederholte laserchirurgische Resektion die Lokalkontrolle von initial 38 % auf 71 % steigern konnten. Von anderen Autoren werden nach mehrfacher Laserresektion im Rezidivfall nach primärer Radio(chemo)therapie Lokalkontrollraten von 50 % bis 82 % berichtet [299]. Andererseits empfehlen Roedel et al. im Falle eines erneuten Rezidivs nach transoraler Laserchirurgie über die Durchführung einer frühzeitigen Laryngektomie nachzudenken, da die Lokalkontrolle nach erneuter transoraler Chirurgie ungünstig sei [300].

Es liegt eine Metaanalyse von retrospektiven Fallserien zur transoralen Laserchirurgie nach primärer Radio(chemo)therapie aus dem Jahr 2014 vor [301]. Nur eine der eingeschlossenen Studien war eine Fallserie mit ausschließlich prospektivem Einschluss von Fällen. Der gepoolte Schätzer des 2-Jahres-Gesamtüberleben nach transoraler Lasertherapie in der Rezidivsituation betrug 74,8 %. Ein Larynxerhalt erfolgte bei 72,3 % der Patienten. Die Lokalkontrolle der insgesamt 286 Patienten betrug nach einem laserchirurgischen Eingriff 56,9 %, nach mehrfachen laserchirurgischen Eingriffen 63,8 %, und nach Salvage-Laryngektomie 88,2 %. Aufgrund der vorliegenden geringen Evidenz lässt sich schlussfolgern, dass die transorale Laserchirurgie in der Rezidivsituation nach vorheriger Bestrahlung nur in sorgfältig ausgewählten Fällen angeboten werden sollte. Dies sollte in Zentren erfolgen, die eine hohe Expertise in der transoralen Laserchirurgie haben und als Alternative möglichst auch offene Teilresektionen anbieten, so dass im Einzelfall die optimale Therapieoption ausgewählt werden kann.

Es gibt einige Publikationen zur Sicherheit der offenen Larynxteilresektion in der Residual- oder Rezidivsituation nach primärer Radiochemotherapie in Bezug auf lokale Tumorkontrolle, Gesamtüberleben und postoperative Stimm- und Schluckfunktion [302-312]. Allerdings ist die Durchführung der offenen Teilresektion in der Rezidivsituation nicht weit verbreitet und wird in vielen Ländern nicht praktiziert. Jedoch müssen die Patienten, bei denen eine Larynxteilresektion in Frage kommt, eine gute Lungenfunktion und geringe Komorbiditäten aufweisen, und in die Lage gebracht worden sein, eine informierte Entscheidung hierzu treffen zu können, da mit einer möglicherweise langwierigen Schluckrehabilitation zu rechnen ist [313, 314].

Die Salvage-Laryngektomie nach primärer Radio(chemo)therapie ist häufig die einzige noch kurative Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen und stellt einen integralen Bestandteil der multimodalen Therapie fortgeschrittener Larynxkarzinome dar. Die Salvage-Laryngektomie ist gekennzeichnet durch eine erschwerte intraoperative Präparation, da die Radiotherapie im Gewebe zu einer narbigen Umwandlung und Minderdurchblutung des Gewebes führt. Es besteht daher eine deutlich höhere postoperative Komplikationsrate, die vor allem durch Wundheilungsstörungen, Lymphödeme und die Ausbildung von Speichelfisteln gekennzeichnet ist [315-318]. Die pharyngokutane Fistel ist die häufigste chirurgische Komplikation in der postoperativen Phase nach totaler Laryngektomie insbesondere in der Salvage-Situation aber auch in der Rezidiv-Situation nach vorausgegangener Radio-Chemotherapie [319]. Nach einer der umfangreichsten retrospektiven Analysen von van Putten et al. [320] ist die Komplikationsrate der Salvage-Laryngektomie nach

erfolgter primärer Radiochemotherapie signifikant erhöht (64 %; 14 % major, 54 % minor complications). Von 60 Patienten mit Rezidiven wurde lediglich bei 22 Patienten eine Salvage-Operation durchgeführt. Bei 38 Patienten bestanden absolute Kontraindikationen zu einer Salvage-Chirurgie nach erfolgter primärer Radiochemotherapie. Pharyngokutane Fisteln sind mit einer erhöhten Morbidität, verlängerten Krankenhausliegedauer und erhöhten Kosten assoziiert und prädisponieren für Gefäßarrosionen [321-323]. Die Inzidenz nach Laryngektomie schwankt in unterschiedlichen Studien von 3 % bis 65 % [324]. Die Entstehung der pharyngokutanen Fistel stellt ein multifaktorielles Geschehen dar, wobei Patienten, die eine primäre Radio(chemo)therapie erhalten haben, eine besondere Risikogruppe sind. Die Identifikation von Hochrisiko-Patienten ist entscheidend, um möglicherweise das Fistelrisiko durch perioperative Maßnahmen zu senken. Das Einbringen einer Lappenplastik im Rahmen der Salvage-Laryngektomie kann zur Prävention pharyngokutaner Fisteln empfohlen werden.

Darüber, welcher Gewebetransfer optimal ist, herrscht in der Literatur keine Einigkeit. Auch hier liegen fast ausschließlich retrospektive Kohortenstudien vor. Die meisten Studien liegen zum Pectoralis-major-Lappen vor [322, 323]. In wenigen Studien erfolgt ein Vergleich zweier unterschiedlicher Lappenplastiken [323, 325]. In einer retrospektiven Kohortenanalyse von 359 Patienten bezüglich Pharynxfisteln nach Salvage-Laryngektomie konnte gezeigt werden, dass die Fistelrate nach Rekonstruktion mittels Pectoralis-major-Lappen (15 %) signifikant geringer war als nach Rekonstruktion mittels freiem Lappen (25 %) oder primären Wundverschluss (34 %). Bei Patienten, die eine Fistel entwickelten, war die Persistenz der Fistel bei Primärverschluss (14 Wochen) signifikant länger im Vergleich zu Rekonstruktion mittels Pectoralis-major-Lappen (9 Wochen) oder freien Lappen (6,5 Wochen) [323]. So kann geschlossen werden, dass im Rahmen der Salvage-Laryngektomie das Einbringen von Gewebe aus dem nicht bestrahlten Bereich das Fistelrisiko signifikant senken kann, wobei keine Evidenz zur Art des Gewebetransfers vorliegt [323, 326-329]. Aus zahlreichen jüngeren Mitteilungen wissen wir heute, dass ein prinzipiell resektables Larynxkarzinom nach erfolgter primärer Radiochemotherapie nicht zwangsläufig salvage-operabel sein muss. Nach neuen Mitteilungen erwiesen sich lediglich weniger als die Hälfte der zuvor resektablen Tumoren nach Radiochemotherapie als nicht mehr resektabel/operabel [320].

Eine erneute Radio- oder Radiochemotherapie wird häufig angeboten, wenn es sich um ein nicht resektables Rezidiv handelt und somit keine andere Möglichkeit einer kurativ intendierten Behandlung besteht. In zahlreichen kleineren Studien mit selektiertem Patientengut wurden 5-Jahres Überlebensraten zwischen 9 und 20 % und lokale Tumorkontrollraten von 11-48 % beschrieben [330-333]. Hierbei war die Tumorkontrolle signifikant besser, wenn die Zweitbestrahlung mit mehr als 50 Gy durchgeführt werden konnte [331-333]. Die lokalen Nebenwirkungen auf das gesunde Gewebe sind in 9-18 % mit schwerwiegenden Strahlenspät Schäden verbunden [332, 334, 335]. In großen Fallserien wurden nach einer Zweitbestrahlung in 41 % eine Fibrose der Halsmuskulatur, in ebenfalls 41 % Mundschleimhautnekrosen, in 30 % Trismus und in 11 % letale Komplikationen beschrieben [330]. Eine schwerwiegende akute Strahlentoxizität ist bei über 80-jährigen Patienten wahrscheinlicher, besonders bei Zweitbestrahlungen am Hals [335]. Es gibt Hinweise darauf, dass die IMRT zur Verbesserung des therapeutischen Index einer Zweitbestrahlung beitragen kann [332].

Tritt nach erfolgter Therapie eine Lymphknotenmetastase auf oder besteht eine residuelle LK-Metastase gelten dieselben therapeutischen Indikationen wie beim Primärtumor. Bei der Resektabilität muss insbesondere die topografische Beziehung

der Metastase zu den großen Blutgefäßen (A. carotis), der Schädelbasis und der oberen Thoraxapertur berücksichtigt werden.

## 7.8. Funktionalität und Lebensqualität

7.61.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Unterschiede in der Stimmqualität nach TLM (transorale Lasermikrochirurgie) und primärer Radiotherapie des T2-Glottis-Ca können aufgrund fehlender Studien nicht bewertet werden.
	Starker Konsens: 100 %

Die Funktionalität und Lebensqualität des frühen Larynxkarzinoms hängt maßgeblich von der Stimmqualität ab. Die bei fortgeschrittenen Tumoren noch zusätzlich relevanten Aspekte der Dysphagie, Aspiration und Atmungsbeeinträchtigung sind hier nicht vorhanden [6].

### Funktionalität/Stimmqualität

Die Stimmqualität nach Teilresektion im Bereich des Larynx hängt einerseits davon ab, wie viel Gewebe im Bereich der Stimmlippen reseziert wurde, aber auch davon, ob andere Bereiche des Larynx postoperativ als Ersatzglottis fungieren können. Die Stimmqualität kann daher trotz ähnlichen operativen Eingriffen bei Patienten erheblich voneinander abweichen.

Die Stimmqualität von Patienten nach transoraler Laserchirurgie wird in der Literatur sowohl mit subjektiven Patienten-basierten Instrumenten als auch mit objektivierbaren Untersucher-basierten Methoden analysiert. Durch Verwendung unterschiedlicher Messinstrumente in verschiedenen Studien wird der Vergleich der Ergebnisse erschwert [6].

Zur Stimmqualität nach transoraler Laserchirurgie und Radiotherapie von T1aNO-M0-Stimmlippenkarzinomen liegt eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie aus Finnland vor [336]. Es erfolgte eine Analyse der Stimmqualität von 56 Patienten, die hinsichtlich der Therapie in die zwei Gruppen transorale CO<sub>2</sub>-Laserchirurgie und Radiotherapie von 66Gy in täglichen Fraktionen von 2 Gy über 6,5 Wochen randomisiert wurden. Die Stimmqualität wurde mittels GRBAS-Skala (Grade: Grad, Roughness: Rauheit, Breathiness: Behauchtheit, Asthenia: Asthenie (Klangarmut), Strain: Pressen), Videostroboskopie und einer Selbsteinschätzung des Patienten zu Studienbeginn und 6 und 24 Monate nach der Behandlung bewertet. Die Stimmqualität nach Therapie wurde in beiden Gruppen ähnlich bewertet, jedoch war bei Patienten nach transoraler Lasertherapie die Stimme behauchter und sie hatten häufiger einen inkompletten Stimmlippenschluss. Patienten, die eine Radiotherapie erhalten hatten, berichteten darüber hinaus nach 24 Monaten über weniger durch Heiserkeit bedingte Unannehmlichkeiten im täglichen Leben. Die Autoren schlussfolgern, dass eine primäre Strahlentherapie möglicherweise die Behandlung der ersten Wahl sei für Patienten mit hohen Anforderungen an eine gute Stimmqualität.

Drei systematische Reviews von retrospektiven Analysen untersuchten die Stimmqualität nach transoraler Lasertherapie versus Radiotherapie von T1- und T2-Stimmlippenkarzinomen. Spielmann et al. [337] analysierten in einem systematischen

Review Ergebnisse von 15 Beobachtungsstudien zur Stimmqualität nach Therapie von T1- und T2-Stimm lippenkarzinomen. In zwölf Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Stimmqualität, drei der eingeschlossenen Studien berichteten bessere Ergebnisse nach Radiotherapie. Feng et al. [168] untersuchten 293 Patienten mit T1- und T2-Glottiskarzinomen aus 6 Studien hinsichtlich des posttherapeutischen Voice Handicap Index (VHI). Drei Studien berichteten keinen Unterschied des VHI zwischen Radiotherapie und Lasertherapie, in zwei Studien waren die Werte nach Radiotherapie signifikant geringer, in einer Studie signifikant höher. Im aktuellsten systematischen Review zu T1-Stimm lippenkarzinomen aus dem Jahr 2012 von Yoo et al. gibt es Hinweise darauf, dass die Radiotherapie mit weniger messbaren Störungen der Stimmqualität im Vergleich zur Operation verbunden sein könnte, es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Patientenwahrnehmung festgestellt [165].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aktuell drei Metaanalysen retrospektiver Beobachtungsstudien vorliegen, die die Stimmqualität nach transoraler Laserchirurgie mit primärer Radiotherapie von T1-Karzinomen der Glottis vergleichen [167, 169, 338], zudem gibt es eine Metaanalyse zu T1- und T2-Karzinomen [166]. Keinedieser Metaanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied der Stimmqualität zwischen transoraler Lasertherapie und Radiotherapie. Drei Metaanalysen zeigen jedoch einen Trend zu besserer Stimmqualität nach Radiotherapie [166, 167, 169], in einer Analyse zeigt sich ein Trend hinsichtlich besserer Stimmqualität nach Lasertherapie [6, 338].

Die Stimmqualität nach vertikaler Larynxteilresektion hängt einerseits von der Lage des Tumors und der durchgeführten Operationsmethode ab, da entscheidend ist, wie viel Gewebe im Bereich der Stimmlippen und Taschenfaltenebene reseziert wurde. Andererseits ist relevant, ob andere Bereiche des Larynx postoperativ als Ersatzglottis fungieren können oder ob eine operative Rekonstruktion durchgeführt wurde. Singh et al. [339] konnten zeigen, dass sich die Stimmqualität nach vertikaler Larynxteilresektion signifikant von Gesunden unterscheidet und Patienten nach Laryngektomie ähnelt. In der Regel besteht bei allen Patienten nach vertikaler Teilresektion eine mehr oder minder ausgeprägte Heiserkeit [339]. Biacabe et al. [340] konnten zeigen, dass bei einer frontolateralen Teilresektion ohne Rekonstruktion supraglottische Strukturen bei 80 % der Patienten am Larynxverschluss und der Stimmbildung beteiligt sind.

Trotz des inkompletten Glottisschlusses werden vertikale Teilresektionen hinsichtlich des Schluckvermögens besser kompensiert als horizontale Larynxteilresektionen [341]. Die Notwendigkeit einer permanenten Gastrostomie ist selten. Auch permanente Tracheotomien und funktionelle Laryngektomien sind nur vereinzelt notwendig [342].

Die funktionellen Ergebnisse nach transoraler Laserchirurgie bei supraglottischen Larynxkarzinomen sind gut, permanente Tracheotomien und funktionelle Laryngektomien sowie dauerhafte PEG-Abhängigkeit sind selten [6]. So berichten Ambrosch et al. [176] über 2 % dauerhafte Tracheotomien in einem Kollektiv von 50 Patienten mit T3 supraglottischen Larynxkarzinomen. In den Untersuchungen von Davis et al. [343] und Peretti et al. [344] war in Kollektiven von 46 bzw. 20 Patienten mit supraglottischen Karzinomen bei keinem Patienten eine dauerhafte Tracheotomie notwendig. Die Notwendigkeit einer dauerhaften Ernährung über eine gastrale Sonde wird in Studien zur Laserchirurgie von supraglottischen Karzinomen mit 0-13 % angegeben [6].

Die perioperative Morbidität ist nach offener supraglottischer Teilresektion höher als bei der transoralen Laserchirurgie und die funktionellen Ergebnisse hinsichtlich des

Schluckens und der Notwendigkeit einer permanenten Tracheotomie oder sekundären Laryngektomie bei Aspiration sind schlechter [345]. So berichten Prades et al. über pulmonale Komplikationen bei 6 % der Patienten nach supraglottischer Teilresektion [346]. Sevilla et al. [347] berichten über die Notwendigkeit einer dauerhaften Tracheotomie bei 15 % der Patienten und einer funktionellen Laryngektomie aufgrund von Aspiration bei 9 % der Patienten. Die Stimme hingegen ist nach einer Teilresektion nach Alonso in der Regel postoperativ unbeeinträchtigt [160].

Nach suprakrikoidaler Teilresektion hingegen wird - entsprechend der tumorbedingten Resektion beider Stimmbänder plus/minus einem Arytaenoidknorpel, plus/minus Epiglottis mit präepiglottischem Fettgewebe-, über eine Verschlechterung der Stimmqualität von unterschiedlichem Ausmaß berichtet [348]: Je nach Ausmaß der Resektion mit oder ohne die Epiglottis besteht der postoperative Phonationsmechanismus aus einem Arytaenoidknorpel gegen die Epiglottis oder gegen den Zungengrund. Die Stimme ist dementsprechend rau, nach Resektion von einem Arytaenoidknorpel auch oft verhaucht. In der Regel kommt es zu einer Besserung der Stimmqualität nach logopädischer Behandlung, wenn der Patient den neuen Phonationsmechanismus mit Verschluss in eher anterior-posteriorer Richtung erlernt hat: Die Stimme bleibt rau, wird aber kräftiger und tragfähig.

Bezüglich der Inzidenz von postoperativen Schluckstörungen werden in der Literatur ebenfalls unterschiedliche Werte angegeben. Benito et al. berichten über Aspirationsquoten von ca. 30 % nach suprakrikoidaler Teilresektion, wobei bei 10 % eine schwere Aspirationsneigung vorlag [349]. In anderen Untersuchungen wird über eine anhaltende Aspirationsneigung von 0,5-39 % der Patienten nach suprakrikoidaler Teilresektion berichtet. Während in einigen Studien über bessere funktionelle Ergebnisse nach CHEP im Vergleich zur CHP beschrieben werden, zeigen andere Untersuchungen keinen Unterschied zwischen diesen Therapieverfahren [6].

Schluckstörungen scheinen insbesondere mit dem Ausmaß der Resektion im Bereich von Epiglottis und Aryknorpeln assoziiert zu sein. Einige Studien zeigen, dass nach Arytaenoidresektion im Rahmen der suprakrikoidalen Teilresektion ein höheres Aspirationsrisiko besteht, andere Studien können diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Das Risiko für Aspiration ist bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, deutlich erhöht, wobei bei guter Patientenselektion (gute Lungenfunktion, ausreichende Kognition und Motivation für logopädische Therapie) ein höheres Alter des Patienten keine Kontraindikation für offene Teilresektionen darstellt [6]. Insbesondere die Teilresektion nach Sedlacek-Kambic-Tucker unter Erhalt beider Arytaenoidknorpel kommt nach Berichten vieler Autoren ausdrücklich auch für ältere Patienten oder bei Patienten mit einer geringfügig eingeschränkten Lungenfunktion in Frage [284].

In einem systematischen Review zu Schluckstörungen nach suprakrikoidaler Teilresektion kommen Lips et al [161] zu dem Schluss, dass sich die postoperative Dysphagie innerhalb von 3 Monaten nach Operation deutlich bessert und es nur eine geringe Rate von schweren Komplikationen nach langer Nachbeobachtungszeit gibt. Insgesamt kann bei 90-99 % der Patienten nach suprakrikoidaler Teilresektion ein Tracheostomaverschluss erfolgen.

### **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität bei Patienten mit T1- und T2-Stimmlippenkarzinomen wurden für diese Leitlinie nicht systematisch recherchiert. In Fall-Kontroll-Studien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Lebensqualität nach Lasertherapie

versus Radiotherapie gezeigt werden. Auch in einem systematischen Review von 9 Studien zur Lebensqualität nach transoraler Lasertherapie im Vergleich zur Radiotherapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiemodalitäten nachgewiesen werden [337].

## 7.9. Supportive Therapie

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

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

An dieser Stelle sei auf die S3-Leitlinie Supportivmaßnahmen in der Onkologie verwiesen, die in der Erstfassung im Oktober 2016 veröffentlicht wurde. Viele spezifische Nebenwirkungen sind dort ausführlich ausgearbeitet und mit Empfehlungen versehen dargestellt. Um Aktualisierungs-Überschneidung vorzubeugen, sollen folgende Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie hier nicht kommentiert werden, auch wenn sie relevant sind:

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

Die Diagnose Kehlkopfkrebs ist für die meisten Patienten schockierend und kann die Lebensplanung mit einem Schlag schwerwiegend verändern. Nach dem Schock der Krebsdiagnose und der Aufklärung über die zu erwartende Therapie einschließlich der weiteren postoperativen Behandlungen muss der Patient die Aufklärung über die möglichen Veränderungen bezüglich Stimmbildung, Atmung, fazio-oralen Funktionen

(Riechen, Pusteln) und stigmatisierende Veränderungen im Bereich des Halses (Stoma) verarbeiten. Deshalb ist es wichtig, dem Patienten von Anfang an Rehabilitations- und Unterstützungsmöglichkeiten durch Sozialdienst, Pflegepersonal, Logopädie, Physiotherapie, physikalische Therapie und psychosoziale Dienste aufzuzeigen (siehe Kapitel 7.10) [350]. All diese Maßnahmen sind als wesentlicher Bestandteil einer Supportivtherapie zu sehen, die sich nicht auf medikamentöse Behandlung aufgetretener Normalgewebsreaktionen begrenzt.

## 7.9.1. Prävention, Nebenwirkungen und Behandlung bei Chemo- und Radiotherapie

### 7.9.1.1. Spezifische Supportivmaßnahmen nach Laryngektomie Luftbefeuchtung

7.62.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Nach Laryngektomie soll für eine Befeuchtung der unteren Atemwege gesorgt werden.
	Starker Konsens: 100 %

Durch die Entfernung des Kehlkopfes atmet der Patient über das Stoma im Hals. Atem- und Speiseweg sind getrennt. Der Patient kann nicht mehr mit seiner ursprünglichen Stimme sprechen. Darüber hinaus entfallen dauerhaft die Nasenatmung und daher das physiologische Anfeuchten, Erwärmen und Filtern der Einatemluft, ebenso wie Schnäuzen und stimmhaftes Lachen. Regelmäßiges Inhalieren zur Befeuchtung der unteren Atemwege wird notwendig. Als hilfreich haben sich Feuchtigkeitsfilter erwiesen, die auf das Tracheostoma gesetzt werden und wie eine „künstliche Nase“ funktionieren [351, 352].

#### Pflegerischer Umgang mit dem Tracheostoma

7.63.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Nach Laryngektomie soll der Patient zur selbständigen Pflege und Handhabung der Kanüle angeleitet und dabei so weit wie nötig langfristig unterstützt werden.
	Starker Konsens: 100 %

Direkt nach der Operation beginnt die Anleitung des Patienten und, wo möglich, der Angehörigen, zur Tracheostoma-Pflege. Hierzu gibt es Informationsmaterial und Schulungsanleitungen, die multiprofessionell erarbeitet wurden, so z.B. die Broschüre der BVMed [353]. Die Schulung umfasst Absaugung, Kanülenwechsel, Tracheostomapflege, Kanülenreinigung und -pflege, und allgemeine Aspekte zu Körperpflege und den notwendigerweise veränderten Umgang mit Alltagssituationen. Wichtig ist die Vermittlung von Sicherheit und Selbstvertrauen in der Handhabung. Weitere Informationen stellt die Selbsthilfegruppe der Kehlkopferoperierten zur Verfügung und können aus der Patientenversion der Leitlinie entnommen werden.

Eine frühzeitige Entfernung der Trachealkanüle kann zu einer erheblichen Einengung und dadurch bedingten Atemnot führen. Auf das Tragen einer Trachealkanüle nach

Laryngektomie kann erst dann verzichtet werden, wenn keine spontane Schrumpfungstendenz des Tracheostomas mehr zu erkennen ist. Das ist für Patienten, die die Ruktusstimme erlernen, von großem Vorteil. Es muss allerdings bereits bei der Laryngektomie darauf geachtet werden, dass das Tracheostoma weit angelegt und vollständig epithelisiert wird /s.o.). Dabei ist es empfehlenswert, das Tracheostoma in einer separaten, breiten Hautinzision oberhalb des Jugulums anzulegen. Das Tracheostoma ohne Kanüle sollte mit einem speziellen Tuch geschützt werden.

### **Trachealkanülen**

Nach einer Tracheotomie halten Kanülen das neu geschaffene Tracheostoma offen [354]. Grob unterschieden werden kann zwischen blockbaren und nichtblockbaren Trachealkanülen.

Blockbare Trachealkanülen bestehen aus der eigentlichen Kanüle und dem Cuff. Bei einer Aspiration, z.B. von Speichel, wird das Aspirat durch den Cuff davon abgehalten, ungehindert in die Bronchien und Lunge zu laufen.

Blockbare Kanülen werden bei noch vorhandenem Kehlkopf eingesetzt, wenn ein vollständiger Abschluss der Trachea notwendig ist. Dies ist z.B. bei einer Beatmung oder postoperativ auf der Intensivstation der Fall, wenn der Patient seinen Speichel nicht schlucken kann und die Gefahr besteht, dass Speichel und Essen in die unteren Atemwege aspiriert wird. Geblockte Kanülen müssen oft längere Zeit bei Patienten nach Teilresektionen beibehalten werden. Sie verhindern das stimmliche Sprechen und schränken die Riech- und Geschmacksfunktion ein.

Nichtblockbare Kanülen sind meist doppelläufig. Die Kanüle beinhaltet ein Innenrohr, die sog. Seele, die zur Reinigung entnommen werden kann, ohne die gesamte Kanüle entfernen zu müssen. Diese Kanülen werden heute in den meisten Fällen aus thermoplastischen Kunststoffen hergestellt. Sprechkanülen haben in ihrem Verlauf zusätzlich eine Fensterung, so dass beim Ausatmen die Luft durch in den Larynx geleitet werden kann. Sprechventile, Ventile mit einer Klappe, werden die auf die Kanüle aufgesetzt. Diese öffnen sich beim Einatmen und ermöglichen beim Einatmen die Trachealkanüle zu benutzen („kurzer Weg“) und beim Ausatmen über den Kehlkopf zu atmen („langer Weg“) und Stimme zu produzieren.

Nach einer Laryngektomie werden im Verlauf nicht blockbare Kanülen verwendet. Die regelmäßige Nutzung von HME-Filter (Heat and Moisture Exchanger – künstliche Nase), Luftbefeuchter und Inhalationen ist notwendig. Eines der häufigsten Probleme ist die Austrocknung der Trachea mit einer Verborkung, da die Befeuchtungsfunktion der Nase entfällt [354].

### **Reinigung**

Zur Vermeidung von Komplikationen muss die Trachealkanüle täglich gereinigt und das (chirurgisch angelegte) Tracheostoma inspiziert werden.

Trachealkanülen auf Intensivstationen müssen nach den dort geltenden Regeln unter sterilen Bedingungen gewechselt werden; die Kanülen werden ausgetauscht und durch neue ersetzt. Ebenso wird bei Patienten mit Keimbeseidlung im Trachealsekret, z.B. MRSA, verfahren.

Im Alltagsgebrauch sind die gleichen hygienischen Regeln bei einer Trachealkanüle anzuwenden wie bei einer Zahnprothese. Trachealkanülen aus Kunststoff (oder Silber) werden unterlaufend Wasser mit einer Flaschenbürste gereinigt. Eine spezielle Desinfektion ist nicht täglich zwingend notwendig.

## **Absaugen**

Beim Absaugen ist darauf zu achten, dass durch das Saugen keine zusätzlichen Verletzungen an den Trachealschleimhäuten gesetzt werden. Für ein schonendes Absaugen in der Trachea sollte sich zwischen dem Saugerschlauch und dem Absaugkatheter ein sog. Finger-tip befinden, so dass es möglich ist, beim Einführen des Katheters den Sog zu entfernen und beim Herausziehen durch Verschluss des Finger-tip Sog auf den Absaugkatheter zu bringen. Der Absaugkatheter sollte nicht zu tief eingeführt werden, da er sonst auf die Carina stößt und dort zu Verletzungen führen kann. Wird blutig abgesaugt, sitzt die Kanüle u.U. nicht richtig und muss neu justiert werden.

## **Probleme/Komplikationen**

Trachealkanülen können bei guter Reinigung und Desinfektion über einen längeren Zeitraum genutzt werden. Eine Trachealkanüle muss außerhalb der vom Hersteller vorgeschriebenen Zeiträume ausgetauscht werden, wenn die Kanüle nicht mehr vollständig zu säubern ist oder ihre Funktion nicht mehr erfüllt. Kunststoffkanülen altern und können mit der Zeit hart werden. Der Kunststoff wird porös und/oder die thermoplastischen Kunststoffe verlieren ihre Elastizität. Der Zeitraum bis zum Auftreten solcher Erscheinungen ist unterschiedlich. Wird der Patient lufternotig und läuft blau an, z.B. durch eine verborkte Kanüle, muss der Patient oder die erste eintreffende Person die Erstmaßnahme, das Entfernen oder den Wechsel der Trachealkanüle durchführen. Jede Person (Arzt, Pfleger, Therapeut und Angehöriger), die mit der Betreuung von Patienten mit einer Trachealkanüle betraut ist, muss den Wechsel einer Trachealkanüle beherrschen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass es immer wieder zu Komplikationen durch die Trachealkanüle kommen kann.

## **Entzündungen**

Die häufigste Komplikation im Bereich des Tracheostomas sind Entzündungen, wenn Speichel aus dem Tracheostoma austritt und die umliegende Haut oder den Stomakanal angreift. Feuchte Kompressen sind daher regelmäßig auszutauschen.

Die Hautoberfläche um das gerötete Tracheostoma kann mit Zinksalbe gepflegt werden, die großzügig aufgetragen wird. Zusätzlich kann zur Pflege des Tracheostomakanals die Trachealkanüle mit einer schmalen Tamponade umwickelt werden. Auf diesen Salbenstreifen kann ebenfalls Zinksalbe aufgetragen werden. In schweren Fällen bedarf es einer Antibiose. Ein endgültiges Abheilen der Haut um das Tracheostoma ist erst bei einem aspirationsfreien Schluckvorgang zu erwarten.

Granulationen am Tracheostoma entstehen durch mechanische Irritationen am Tracheostomarang durch harte, unflexible Kanülen oder ein zu straff sitzendes Kanülenband. Maßnahmen sind Änderung der Trachealkanülenposition, Wechsel der Trachealkanülenart, Entfernen durch Ätzung mit Silbernitrat, Abtragung durch einen Laser oder ein Elektromesser in Lokalanästhesie.

Um Komplikationen an der Trachea wie Schäden an der Schleimhaut oder eine sich entwickelnde Trachealstenose durch eingedrückte Trachealknorpel vorzubeugen, muss die Trachea in regelmäßigen Abständen endoskopisch kontrolliert werden. Trachealstenosen treten nicht unbedingt direkt nach der Entfernung einer Trachealkanüle oder dem Verschluss des Tracheostomas auf. Entzündete Trachealspangen führen oft erst nach 3-4 Monaten zu einer klinisch relevanten Stenose. Patienten, die über zunehmende Luftnot klagen, sind umgehend auf eine klinisch relevante Trachealstenose zu untersuchen [354].

## **Reanimation bei Patienten mit Tracheostoma**

7.64.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Abteilungen und Praxen, die Patienten nach Laryngektomie behandeln und Notärzte sollten das Material zur spezifischen Beatmungssituation vorhalten und in der Anwendung geschult sein.
	Starker Konsens: 100 %

1

2

3

4

5

6

7

8

In Notfallsituationen kann in Form der Ersten-Hilfe-Leistung eine Beatmung nur in Form einer Mund-zu-Hals-Atemspende erfolgen. Einen entsprechenden Notfall-Ausweis sollte jeder Patient nach Tracheostoma-Anlage bei sich tragen. Entsprechende Hilfsmittel wie z.B. Beatmungstrichter sind in allen notärztlichen Einrichtungen (Notarztwagen, Notfallambulanzen, Notaufnahmen) und in allen medizinischen Einrichtungen, in denen tracheotomierte Patienten betreut werden (Logopädie- und Krankengymnastikpraxen, Arztpraxen) vorzuhalten.

9

### 7.9.1.2. Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Radio(Chemo)therapie

10

11

12

13

14

15

16

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

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

Weiterhin gibt es chronische Nebenwirkungen, die potentiell im Langzeitverlauf auftreten, deren Wahrscheinlichkeit aber – zumindest teilweise – durch adäquate Prophylaxe gesenkt werden kann. Dies betrifft insbesondere die Veränderungen an Zähnen und Kiefer, aber auch die chronische Xerostomie und Trismus. Hinzu kommen weitere chronische Nebenwirkungen der kombinierten Therapie wie das Lymphödem, die funktionellen Einschränkungen von Nacken- und Halsmuskulatur sowie chronisch verzögerte Wundheilung mit der Neigung zu Vernarbung und Fistelbildung. Eine Vielzahl verschiedener Veränderungen kann chronische Schluckstörungen, Aspirationen oder Heiserkeit auslösen – hier seien beispielhaft genannt die progrediente Fibrose der Schlundmuskulatur; chronische Schleimhautödeme im Bereich des Kehlkopfeingangs, der ariepiglottischen Falte und der Taschenfalten; Spätödeme im Bereich des gesamten Larynx [214]; Neuropathien und Vernarbungen der Mukosa; Knorpelnekrosen im Larynxbereich.

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

All diese Nebenwirkungen erfordern eine engmaschige Betreuung der Patienten, optimalerweise durch ein interdisziplinäres Team. Wichtig ist dabei auch die Sequenz der Maßnahmen – die Zahnsanierung muss vor Beginn der Radiotherapie erfolgen, dennoch sollte das Zeitfenster von OP zu adjuvanter Therapie nicht ohne zwingenden Grund länger als 6 Wochen betragen. Wenn die präoperative Vorstellung beim Zahnarzt stattfindet, können ggf. Zahnextraktionen während der Narkose zur Tumorsektion erfolgen. Auch hilft es bei der Adhärenz, wenn Patienten von allen mitbetreuenden Ärzten und anderen Berufsgruppen gleiche Pflegehinweise bekommen. Der Nutzen einer frühzeitigen Einbindung von Ernährungstherapie und Stimmrehabilitation wurde an anderer Stelle beschrieben. Somit ist ein koordiniertes Management erforderlich.

40

41

Einmal aufgetretene chronische Veränderungen bleiben in der Regel bestehen, ihre Häufigkeit nimmt im Langzeitverlauf zu und Literatur zu Inzidenz und Therapie gibt es

wenig. Insgesamt wird empfohlen, Patienten mit neu aufgetretenen Symptomen nach onkologischer Therapie einschließlich Radiotherapie beim Strahlentherapeuten vorzustellen, um ggf. einen Zusammenhang festzuhalten und über Therapieoptionen aufzuklären

### 7.9.1.3. Supportivtherapie bei Larynx-Karzinom aus Sicht von Zahnarzt/MKG-Chirurgie

7.65.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei geplanter Radiochemotherapie des Larynx-Karzinoms (primär oder adjuvant) sollte eine zahnärztliche Kontrolle vor Therapiebeginn erfolgen. Der Patient sollte über Prophylaxemaßnahmen informiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

Bei der Therapie eines Larynxkarzinomes spielt die Erhaltung und Sanierung eines funktionsfähigen stomatognathen Systems (Zähne, Mundhöhle, Kiefer) für die Erhaltung der Lebensqualität eine wichtige Rolle. Bei der Vorbereitung eines Larynx-Ca-Patienten zur operativen oder Strahlen-Therapie sollte eine Keimreduktion der Mundhöhle durch zahnärztliche professionelle Entfernung von weichen und harten Zahnbelägen erfolgen. Im Fall einer geplanten Strahlentherapie der Kehlkopfregion ist (abhängig von der Ausdehnung des Tumors und der befallenen Lymphabfluswege) mit einer eher geringen Strahlenbelastung am Unterkiefer und an den Zähnen zu rechnen. Daraus folgt die Einstufung dieser Patienten in die „Niedrigrisikogruppe“ nach Studer et al. [355] Dennoch sollten die empfohlenen Prophylaxemaßnahmen für das stomatognathe System wahrgenommen werden [356-360].

- Nicht erhaltbare Zähne wegen tiefer kariöser Läsionen, apikaler Beherdung, Fistelung, starkem parodontalem Abbau mit weniger als 50 % Verankerung der Wurzel im Zahnfach und teilretinierte Zähne sollen entfernt werden. Über die Erhaltbarkeit von wurzelgefüllten, parodontal nicht auffälligen Zähnen kann keine Aussage getroffen werden. Schafe Knochenkanten können vor der Strahlentherapie chirurgisch reduziert werden.
- Zum Vermeiden einer infizierten Osteoradionekrose IORN sollen diese Maßnahmen drei Wochen vor Bestrahlungsbeginn erfolgt sein, damit die Knochenwunde bis dahin epithelial überheilen kann.
- Erhaltbare kariöse Zähne sollen vor Beginn der Strahlentherapie durch Füllungstherapie (z.B. Harz-modifizierte Glasionomerzemente“ oder „Komposit-Harz“) saniert werden [361]. Bei Vorhandensein von erhaltbaren Zähnen sollen während der Strahlentherapie zwei von der Aufgabe her verschiedene weichbleibende (Silikon-)Schienen zur Anwendung kommen:
- Bei Vorhandensein von metallischen Zahnrestorationen (z.B. Kronen) sollen Schleimhautretraktoren von ca. 4 mm Dicke als Abstandshalter zur Mundschleimhaut direkt während der Strahlenapplikation verwendet werden. Diese halten Weichgewebe aus dem Rückstreubereich der Elektronen heraus und führen so zu einer Dosisreduktion von über 90 % der Sekundärstrahlung.

- Bei Vorhandensein von Zähnen und Zahnrestaurationen (z.B. Kronen) sollen Fluoridierungsschienen von ca. 2 mm Dicke zur Applikation von nicht sauren Fluoridierungsgelen bereits vor und dann während der Strahlentherapie angewendet werden. Während der Bestrahlungszeit werden diese Fluoridierungsschienen täglich abends nach Zahnreinigung vor dem Zubettgehen spärlich mit ca. 1 cm Fluoridgel gefüllt. Danach wird die Schiene eingesetzt und für ca. 5 Minuten belassen. Danach wird die Schiene entfernt, der Mund mit wenig Wasser ausgespült und es soll nichts mehr gegessen oder getrunken werden.
- Nach der Bestrahlungszeit soll diese Fluoridierung zum Vermeiden einer Strahlenkaries dreimal pro Woche lebenslang weitergeführt werden.
- Während der Bestrahlung und bei Bestehen einer strahlenbedingten Mukositis sollten herausnehmbare Zahnprothesen nicht getragen werden („Prothesenkarenz“). Empfohlen wird von einigen Autoren eine weiterdauernde Prothesenkarenz trotz intakter Mukosa insbesondere im Unterkiefer für Schleimhaut-getragenen Zahnersatz für 3-6 Monate [362].
- Prothesen können in dem Umfang getragen werden, wie es zum Vermeiden von Zahnwanderungen nötig ist, die die Prothesen unbrauchbar machen würden.
- Bei Mundtrockenheit soll ein pH neutrales Speichelersatzmittel verwendet werden. Saure polysaccharidhaltige Speichelersatzmittel sind wegen des nachgewiesenen Verlustes an Zahnhartgewebe für bezahnte Patienten nicht mehr zu empfehlen [363, 364].
- in der Nachsorge von bestrahlten Kopf-Hals-Tumor-Patienten wird auf frühe Symptome von sich anbahnender infizierter Osteoradionekrose der Kiefer geachtet, wie:
  - Zahnlockerung
  - Fötor ex ore
  - Sensibilitätsverlust der Unterlippe (Vincent-Symptom)
  - Schwellung (Ödem, Weichgewebsinduration, Fluktuation)
  - Fistel, Exsudation
  - Prothesendruckstelle
- Interventionen mit Verletzung des Zahnfleisches wie z.B. Extraktionen sollen nur unter Beachtung besonderer Kautelen wie perioperativer oraler Antibiose, atraumatischer Op-Technik und primär plastischem Verschluss der Operationswunde erfolgen.

### 7.9.2. Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Chemotherapie

Sehr häufig erfolgt die Gabe von Chemotherapie simultan zur Bestrahlung (primär oder adjuvant) und in palliativen Therapiesituation auch alleinig. Die häufigsten potentiellen Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen (Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, veränderte Blutbildung, Mucositis, PNP) werden ausführlich in der oben erwähnten S3-LL Supportivmaßnahmen in der Onkologie abgehandelt.

### 7.9.3. Nebenwirkungen und deren Behandlung bei targeted therapy

Die steigende Zahl von Patienten, die mit „targeted therapies“ behandelt werden, welche spezifische kutane Nebenwirkungen induzieren, erfordert ein gutes Management und interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Dermatologen und onkologisch Tätigen anderer Fachrichtungen, damit die Therapie wie geplant erhalten werden kann. [365]

Bei den Multikinaseinhibitoren zeigen sich bei bis zu 34 % der Patienten kutane Nebenwirkungen, bei den selektiven Kinaseinhibitoren wie EGFR-Inhibitoren und Inhibitoren von mutiertem BRAF bei bis zu 90 % und bei den Immuntherapeutika wie zum Beispiel CTLA-4-Blocker bei bis zu 68 %. Diese Nebenwirkungen können mit dem Therapieansprechen korrelieren Sie können jedoch auch aufgrund ihrer Lokalisation an sichtbaren Körperarealen oder wegen ihrer Schwere die medikamentöse Tumorthherapie limitieren [366].

Die Häufigkeit kutaner Nebenwirkungen während einer zielgerichteten Therapie erfordert die richtige und frühe Diagnosestellung und ein optimales Nebenwirkungsmanagement, da Defizite in diesem Bereich die Therapieadhärenz der Patienten und damit den Therapieerfolg gefährden können [367].

Durch bestimmte Maßnahmen kann man die Entwicklung von Nebenwirkungen an der Haut zwar nicht verhindern, man kann jedoch die Schwere beeinflussen und möglichen Komplikationen vorbeugen.

#### Folgende Ratschläge für Patienten sind allgemein akzeptiert:

- Zur Reinigung der Haut nur Wasser und seifenfreie Lotionen verwenden
- Kein unnötiges Waschen der Haut (kein langes Duschen oder Baden), nur lauwarmes Wasser verwenden
- Die Anwendung von pflegenden Lotionen oder Cremes sollte mit dem Arzt abgesprochen werden, auch wenn diese nicht verschreibungspflichtig sind. Nicht jedes Präparat ist in jeder Phase der Hautveränderungen hilfreich. Fetthaltige Salben sind nicht selten schädlich.
- Hohe Raumtemperatur vermeiden, bei trockener Haut Luftfeuchtigkeit erhöhen
- Ausreichender Lichtschutz, Vermeidung von direkter Sonneneinstrahlung
- Leichte, luftdurchlässige und nicht einengende Kleidung tragen / Weite Schuhe tragen, um Druck auf das Nagelbett zu vermeiden / Bei Hausarbeit baumwollgefüttete Handschuhe tragen
- Schonende vorsichtige Nagelpflege, Nagelhaut nicht zurückschieben

### 7.9.4. Nebenwirkungen und deren Behandlung bei Operation

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

Die geringsten funktionellen Störungen entstehen nach transoralen laserchirurgischen Resektionen von T1 Karzinomen der Stimmlippen. Die danach auftretende Dysphonie bildet sich meist nach wenigen Wochen, unterstützt durch logopädische Behandlung deutlich zurück. Nach laserchirurgischer Resektion von T2 Karzinomen, bei denen eine

Chordektomie erforderlich ist entsteht hingegen durch den größeren Gewebsdefekt eine bleibende Dysphonie, da es postoperativ nicht mehr zu einem vollständigen Glottisschluss kommen kann.

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

Ausgedehntere transorale Resektionen, insbesondere unter Einbeziehung der Ary-Region können daher zusätzlich zur Dysphonie zu einer Dysphagie mit chronischer Aspiration führen, dies ist besonders ausgeprägt bei einer transoralen horizontalen Teilresektion aufgrund des Fehlens der den Kehlkopfeingang schützenden Epiglottis. Diese Funktionsstörungen treten auch bei den Teilresektionen auf, die von außen durchgeführt werden. Bei den klassischen horizontalen Teilresektionen besteht die Gefahr der Aspiration bei gering ausgeprägter Dysphonie, wobei bei der vertikalen Teilresektion die Gefahr der Aspiration gering, jedoch die Dysphonie sehr ausgeprägt ist. Bei chronischer Aspiration nach Teilresektion, die sich trotz intensivem Training und Reha-Maßnahmen nicht bessert, kann in ausgewählten Fällen eine Laryngektomie in Erwägung gezogen werden.

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

Nach einer Laryngektomie entstehen ein Geruchsverlust aufgrund der fehlenden Nasenatmung und die Gefahr einer rezidivierenden Entzündung der Luftröhre durch den Wegfall der Nase als Filter und Luftbefeuchter. Dadurch kann sich eine verborkende Tracheitis entwickeln, die einer intensiven stationären Behandlung bedarf. Nach Laryngektomie ist ferner die Bauchpresse z.B. beim Anheben von schweren Lasten nicht möglich. Als einer der schweren Nebenwirkungen muss der Verlust der Stimme nach Laryngektomie angesehen werden, der naturgemäß durch die Entfernung des Stimmorgans sich primär nicht vermeiden lässt. Allerdings stehen verschiedene Rehabilitationsmaßnahmen zur Verfügung, wieder eine Ersatzstimme zu entwickeln.

Eine seltener zu beobachtende funktionelle Störung nach Laryngektomie besteht in der Stenose des Hypopharynx, die insbesondere nach adjuvanter Strahlentherapie auftreten und dann zu erheblicher Dysphagie, bis zur Aphonie führen kann. (siehe Kapitel 7.10.4).

Viele dieser typischen Nebenwirkungen lassen sich durch intensives Schluck- oder Stimmtraining beseitigen bzw. verringern. Eine medikamentöse oder operative Behandlung von Nebenwirkung ist in vielen Fällen nicht möglich.

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

## 7.10. Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie

7.66.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollten peri- und posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.
	Konsens: 91 %

Die Diagnose Kehlkopfkrebs ist für die meisten Patienten schockierend und kann die Lebensplanung mit einem Schlag schwerwiegend verändern. Deshalb ist es wichtig, dem Patienten Rehabilitations- und Unterstützungsmöglichkeiten durch Sozialdienst, Pflegepersonal, Logopädie, Physiotherapie, physikalische Therapie und psychosoziale Dienste und Selbsthilfegruppen aufzuzeigen [350]. Für supportive Therapie und psychoonkologische Versorgung existieren S3-Leitlinien, die auch bei der Behandlung von Patienten mit Kehlkopfkrebs ihre Gültigkeit haben (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de>).

Nach dem Schock der Krebsdiagnose und der zu erwartenden Therapie einschließlich der weiteren postoperativen Behandlungen muss der Patient die Aufklärung über die möglichen Veränderungen bezüglich Stimmbildung, Atmung und Schlucken und weiterer fazio-oraler Funktionen und stigmatisierende Veränderungen im Bereich des Halses (Stoma) verarbeiten.

Je nach OP-Verfahren, Laryngektomie oder Teilentfernung des Kehlkopfes, treten unterschiedliche Probleme auf, die mit verschiedenen rehabilitativen Maßnahmen adressiert werden können.

Chronische Nebenwirkungen nach Strahlentherapie haben ggf. Einfluss auf die Behandlungsmöglichkeiten, den langfristigen Verlauf und die funktionelle Wiederherstellung.

7.67.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Rahmen der Primärtherapie soll über die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme zu den Selbsthilfegruppen informiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

### 7.10.1. Schlucktraining

Im präoperativen Gespräch informiert der Logopäde den Patienten über die verschiedenen Rehabilitationsmaßnahmen in vorheriger Absprache mit dem behandelnden Arzt, der den geplanten Eingriff und die daraus entstehenden Möglichkeiten einer Stimmrehabilitation erläutert. Der Logopäde steht für Fragen des Patienten zur Schluckrehabilitation zur Verfügung.

Die logopädische Versorgung im stationären Bereich beginnt postoperativ so früh wie möglich. In Absprache mit den Ärzten kann bei komplikationslosem Verlauf mit der Elastizitätsförderung der Muskulatur von Hals, Nacken, Gesicht und der Sprechwerkzeuge begonnen werden [368]. Zur Optimierung der Therapieergebnisse ist

gegebenenfalls eine frühzeitige, ausreichende Schmerz- und Ernährungstherapie vorzunehmen [369].

Falls keine anschließende stationäre Anschlussheilbehandlung stattfindet, sollte die ambulante Schlucktherapie zeitnah erfolgen.

#### 7.10.1.1. Schlucktraining nach Laryngektomie

7.68.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	So früh wie möglich soll postoperativ die Schluckfunktion untersucht werden. Ziel ist die rasche orale Nahrungsaufnahme und bei Bedarf ein Schlucktraining, in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf und den eingesetzten Therapieverfahren.
	Konsens: 86 %

Im Mundraum können Sensibilitätsstörungen oder (meist einseitige) Zungenlähmungen nach Schädigungen des Nervus hypoglossus durch Neck dissection auftreten. Elastizitätsförderung der Halsmuskulatur, Schluckhilfen und dietätische Anpassung der Konsistenzen können hilfreich sein [369, 370].

Schluckstörungen in Sinne von Passagestörungen mit Retentionen (Nahrungsrückstände) im Rachen treten meist erst nach einigen Wochen oder nach Bestrahlung durch Stenosierung auf, die ärztlich abzuklären ist. Die häufigsten Ursachen sind Schleimhautschwellung, Vernarbung oder Rezidive.

Durch die Trennung von Atem- und Speiseweg ist der Kostaufbau nach Laryngektomie meist unkompliziert, sofern keine Stenosen entstanden sind.

Aspirationen sind nur bei undichtem Shunt-Ventil bekannt. Schluckstörungen in Sinne von Passagestörungen mit Retentionen (Nahrungsrückständen) im Rachen treten meist erst nach einigen Wochen oder nach Bestrahlung durch Stenosierung auf. Die häufigsten Ursachen sind Schleimhautschwellung, Vernarbung oder Rezidive, diese sind diagnostisch abzuklären.

#### 7.10.1.2. Schlucktraining nach Hemilaryngektomie

7.69.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Nach Kehlkopf-Teilresektion sollte durch frühzeitiges Atem/Schlucktraining das Aspirationsrisiko verringert werden.
	Starker Konsens: 100 %

Teilresektionen des Kehlkopfes sind grundsätzlich funktionserhaltende Maßnahmen, können aber je nach operativem Verfahren (Chordektomie partiell oder klassisch, frontoantere oder frontolaterale Teilresektion, Hemilaryngektomie oder die horizontale Teilresektion), zu Funktionsbeeinträchtigungen führen [371, 372].

Die Atem-Schluck-Koordination kann nach einer Teilresektion schwer gestört sein. Anders als bei einer totalen Laryngektomie werden Luft und Speiseweg nicht getrennt. Schluckstörungen, Aspirationen und das Tragen einer geblockten Trachealkanüle, die stimmhaftes Sprechen unmöglich macht, sind die Folge [354, 372]. Zudem beeinflusst

das regelmäßige Absaugen des aspirierten Speichels die Lebensqualität oft für längere Zeit sehr. Die Schluckrehabilitation und das Trachealkanülen-Management haben daher oft Vorrang vor der der Stimmrehabilitation.

So früh wie möglich sollte das Schlucken trainiert werden. Die Therapie beinhaltet Elemente der Elastizitätsförderung zur Verbesserung der Beweglichkeit und der Koordination der Abläufe im Atem-Schlucktrakt [354] sowie kompensatorische Verfahren (wie Kopf-Haltungsänderungen beim Schlucken, Schluckmanöver [373]. Verschiedene Studien zeigen eine Abnahme der Dysphagie bei frühzeitigem Therapiebeginn [374] sowie schlechtere Therapieergebnisse bei späterem Therapiebeginn [262]. Kulbersh et al. [263] bestätigen klinische Beobachtungen, wonach die Schluckergebnisse nach einer Radiotherapie deutlich besser ausfielen, wenn die logopädische Therapie 14 Tage vor der Radiatio begonnen wurde.

Damit der Patient den Belastungen einer Therapie standhält, ist frühzeitig eine ausreichende Schmerz- und Ernährungstherapie notwendig [369]. Die Sondenernährung sollte nach Möglichkeit nicht die ausschließliche Ernährungsform beim Patienten sein. Gillespie et al. [375] zeigten, dass sich das Schluckvermögen nach einer alleinigen Sondengabe ohne orale Ernährung nach 14 Tage verschlechterte. Während der regelmäßigen oralen Aufnahme auch kleiner Mengen werden alle am Schluckablauf beteiligten Strukturen mehrmals täglich bewegt und elastisch gehalten.

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

## 7.10.2. Stimmrehabilitation

7.70.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Schon vor Beginn der Tumor-Therapie soll die spätere Stimmfunktion bedacht werden.  Die Patienten sollten über die verschiedenen Reha-Möglichkeiten unter Einbeziehung von Logopäden und Patientenbetreuern der Selbsthilfegruppen informiert werden.
	Starker Konsens: 100 %

7.71.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Für die Entscheidung, welches Verfahren zur Stimm-Reha nach Laryngektomie eingesetzt wird, sollen die zu erwartenden anatomischen Verhältnisse nach Behandlung und die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden.
	Konsens: 86 %

Der Logopäde hat die Aufgabe, dem Patienten die Funktionsveränderungen durch die von den Ärzten vorgeschlagene(n) Art(en) der Stimmrehabilitation und Hilfsmittel wie

Erstausrüstungsset, ggf. auch epithetische Versorgung des Tracheostomas aufzuzeigen und die daraus resultierenden Fragen zu beantworten. Themen können z.B. Kommunikationsstrategien kurz nach dem Eingriff, das vorübergehende Tragen einer Trachealkanüle, die kurzzeitige künstliche Ernährung über eine Magensonde ebenso wie Möglichkeiten des Managements in der Behandlung auftretender Komplikationen sein. Dabei wird der Logopäde auf die emotionale Situation des Patienten und seiner Angehörigen eingehen, wenn es erforderlich ist. Für die Patienten ist es beruhigend zu wissen, wer sie postoperativ bei der Rehabilitation unterstützt und für Fragen zur Seite stehen wird. Falls noch nicht präoperativ geschehen, werden auch Kontaktmöglichkeiten zu Vertretern der Selbsthilfegruppen, dem Sozialdienst, dem psychoonkologischen Dienst, Hilfsmittelfirmen usw. aufgezeigt. Den Sprechtherapeuten kommt hier eine wichtige Lotsenfunktion zu [350, 376].

Die drei häufigsten Methoden der Stimmgebung nach Laryngektomie sind das Sprechen mit einer elektronischen Sprechhilfe, die Ösophagusersatzstimme und das Sprechen über ein Stimmventil [350, 370, 377]. In etwa 20 % der Fälle kann keine geeignete Ersatzstimme erlernt werden, so dass die Patienten sich nur mittels Gesten und Pseudoflüstern verständigen können [378].

#### **Pseudoflüstern**

Direkt nach der OP werden zur Verständigung das relativ leicht zu erlernende Pseudoflüstern (= Flüstern mit akzentuierter Artikulation), Schrifftafeln und Mimik/Gestik genutzt. Für die Stimmrehabilitation ist eine gute Eigenwahrnehmung notwendig. Daher muss frühzeitig auch an eine Hörgeräteversorgung bei vorliegender Hörschädigung gedacht werden.

#### **Stimmventil - Tracheo-ösophageale Fistel**

Es wird peri- oder postoperativ eine Verbindung zwischen Luftröhre und Ösophagus geschaffen, in die das Einwegventil mit Klappe aus Kunststoff (Silikon) eingesetzt wird. Die Ausatemluft setzt über dieses Stimmventil die Schleimhaut am oberen Speiseröhrensphinkter in Schwingungen. Dadurch entsteht der Ton. Die Halsöffnung muss bei Stimmgebung entweder mit dem Finger verschlossen oder mit einem gut angepassten Tracheostomafilter verschlossen werden („freehand“). Postoperativ wird der Patient noch mit Trachealkanüle versorgt, bis die Halsöffnung verheilt und stabil ist. Der Patient muss in der Handhabung und Reinigung des Stimmventils unterwiesen und angeleitet werden [350].

Ist das Ventil durch eine Verunreinigung verstopft, ist die Stimmgebung nicht möglich. Ist es undicht, können Flüssigkeit oder Essensresten in die Luftröhre eintreten (Aspiration). Das Ventil muss dann gewechselt werden. Eine seltenere Komplikation ist der Verlust des Ventils durch Verschlucken in den Magen oder Aspiration in die Luftwege. Im letzteren Fall muss das Ventil aus den unteren Atemwegen entfernt werden.

Komplikationen sind bei circa 30 % der Patienten beschrieben, die aber durch die regelmäßige Betreuung im Rahmen der onkologischen Nachsorge in der Regel leicht und risikofrei zu beheben sind [379].

#### **Neoglottis – körpereigener Shunt**

Beim Sprechen mit einer „Neoglottis“, einem chirurgisch angelegten körpereigenen Shunt, erzeugt die Ausatemluft Töne im Bereich des dann schwingenden Speiseröhrensphinkters. Komplikationen wie das Zuwachsen der Öffnung erfordern einen neuerlichen operativen Eingriff.

#### **Ösophagusersatzstimme (Ruktus-, Rülpsstimme)**

Mit aus der Speiseröhre aufgestoßener Luft wird die Schleimhaut am oberen Speiseröhrensphinkter zur Tongebung in Schwingungen versetzt. Das Erlernen erfordert Geduld und einen längeren Therapieprozess. Trotzdem ist es sinnvoll, dass Patienten diese Methode zumindest im Ansatz erlernen, um sich im Alltag mit kurzen Aussagen mitteilen zu können, besonders auch als Überbrückung, wenn ein Shunt-Ventil seine Funktion nicht mehr erfüllt. Der Vorteil liegt darin, dass keine Hilfsmittel wie Stimmventil oder elektronische Sprechhilfe notwendig sind.

### **Elektronische Sprechhilfe**

Das Sprechen mit einer elektronischen Sprechhilfe ist schnell zu erlernen und kann besonders in der Anfangszeit eine Hilfe und später eine Ergänzung sein, z.B. beim Telefonieren, wenn die Ösophagusersatzstimme nicht erlernt wird oder das Stimmventil nicht funktioniert. Voraussetzung sind gute Artikulationsbewegungen und eine freie Hand zur Bedienung des Geräts. Probleme können durch einen technischen Defekt, eine leere Batterie oder durch mangelnde Bewegungskoordination des Patienten auftreten. Auch können durch langfristige Gewebsveränderungen (V.a. radiogene Fibrose, wenn adjuvante Radiotherapie erfolgt, oder ausgepr. Lymphödem nach OP +/- RT) Ankopplungsprobleme entstehen.

### **Zusammenfassung Ersatzstimmarten**

Beim Vergleich der Ersatzstimmarten hat sich gezeigt, dass das Sprechen mit Stimmventilen im Allgemeinen am besten verstanden wird [378]. Um bei Bedarf flexibel zu sein, ist jedoch der Einsatz aller drei Möglichkeiten (Stimmventil, Ruktus und elektronische Sprechhilfe) die beste Option. Der Einsatz einer Stimmprothese muss mit dem Patienten ausführlich besprochen werden, wobei die Möglichkeit der Shuntinsuffizienz mit nachfolgender Aspiration erwähnt werden muss. Beim Erlernen der Ösophagusersatzstimme ist es grundsätzlich möglich, eine Stimmprothese wieder zu entfernen, jedoch mit dem relativ hohen Risiko, insbesondere nach adjuvanter Bestrahlung, dass sich die Öffnung nicht mehr spontan verschließt. Die verschiedenen Verfahren der Stimmrehabilitation werden von Vertretern der Selbsthilfegruppen gerne dem Patienten prä- oder postoperativ demonstriert.

1 **Tabelle 8: Methoden der Stimmgebung nach Laryngektomie in Anlehnung an Dicks [350]**

	Verfügbar	Sprechqualität	Besonderheiten	Komplikationen
<b>Elektronische Sprechhilfe</b>	sofort bis innerhalb von Tagen	„künstlich“, abgehackt, roboterhaft	immer einsatzbereites Hilfsmittel, z.B. wenn Shuntventil nicht funktionstüchtig, Hand-/Armfunktion erforderlich, geringer Pflegebedarf	leere Batterie, technischer Defekt, mangelnde Bewegungskoordination des Patienten
<b>Shunt-Ventil-Stimmgebung</b>	innerhalb Wochen	heisere, sonst natürliche Sprechweise, 160 Wörter / Minute	von außen nicht sichtbarer Fremdkörper, Stomaabdichtung mit Finger oder mit Filter „freehand“; täglicher Pflegebedarf	Verunreinigung des Ventils, ambulanter Wechsel bei Undichtigkeit (Aspirationsgefahr), sehr selten: Ventil aspirieren oder verschlucken
<b>Neoglottis (körper-eigener Shunt)</b>	innerhalb Wochen	veränderter, „heiserer“ Stimmklang, natürliche Sprechweise	kein Pflegebedarf	chirurgische Öffnung bei Zuwachsen - meist ambulant
<b>Ösophagus-Stimme</b>	Lernprozess ca. 1 Jahr, Ausdauer erforderlich	Rülpsen gewöhnungsbedürftig, mit der Zeit gut modulierbar; 120 Wörter / Minute	körpereigen, „fingerfrei“, auch als Überbrückung jederzeit einsetzbar – z.B. wenn kein anderes Hilfsmittel verfügbar	Würgen, Reflux, Magendruck

2

3 In der Akutphase Verständigung mit Mimik/Gestik, Schrifttafeln und Pseudoflüstern,  
 4 das nach kurzer Anleitung einsetzbar ist. Um bei Bedarf flexibel zu sein, ist das  
 5 Erlernen aller drei Möglichkeiten (Stimmventile, Ruktus und elektronische  
 6 Sprechhilfen), die beste Option.

7

## 7.10.3. Psychosoziale Rehabilitation

### 7.10.3.1. Berufliche Rehabilitation

7.72.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die berufliche Rehabilitation ist nach Kehlkopfkrebs durch die funktionellen Einschränkungen eine besondere Herausforderung und sollte von Therapiebeginn an bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.
	Starker Konsens: 100 %

Für Patienten im erwerbsfähigen Alter von  $\leq 60$  Jahren ist es nach Laryngektomie sehr wichtig oder extrem wichtig, nach der Diagnose und der onkologischen Behandlung wieder ins Berufsleben zurückkehren zu können [380].

Eine systematische Literaturrecherche zur beruflicher Rehabilitation nach Laryngektomie [380] erbrachte, dass Wiedereinstellungszahlen nach der Operation stark variieren, je nachdem, in welchem Land der Patient lebt und wann die Studie durchgeführt wurde: Spanien, 1990er Jahre, 11 % [381], USA, 1970er Jahre, 26 % [382], Sowjetunion, 1980er Jahre, 27 % [383], Frankreich, 1980er Jahre, 50 % [384], Sowjetunion, 1960er Jahre, 51 % [385] und Norwegen, 1970er Jahre, 63 % [386] aller Patienten. Bezieht man sich nur auf diejenigen, die vor der Operation erwerbstätig waren, lagen die Wiedereingliederungsraten bei 20 % im Deutschland der 1980er Jahre [387], 32 % im Deutschland der 1960 Jahre [388] und 41,5 % in den USA während der 1970er Jahre [382].

Für Deutschland liegen nur wenige entsprechende Daten vor. In der mitteldeutschen LE-Studie [380] waren 38 % der Patienten  $\leq 60$  Jahren vor Laryngektomie erwerbstätig, ein Jahr nach der Laryngektomie nur noch 13 %, zwei Jahre nach LE 15 % und 3 Jahre nach LE 14 %. Die meisten Patienten (65 %) erhielten Erwerbsminderungsrente. Von allen Patienten, die vor der LE erwerbstätig waren, hatten 27 % nach der LE noch eine Arbeit.

In einer registerbasierten Studie im Freistaat Thüringen gaben dreiviertel der befragten Kopf-Hals-Tumorkranken (mindestens 2 Jahre nach Diagnose,  $\leq 60$  Jahre alt) an, vor der Diagnose erwerbstätig gewesen zu sein, zum Befragungszeitpunkt waren es nur noch ein Drittel.

Erfolgreiche berufliche Wiedereingliederung hängt nicht nur mit einem besseren sozialen und finanziellen Status der Betroffenen zusammen, sondern auch mit besserem psychischen Befinden [389, 390].

Aus diesem Grund ist es ein wichtiges Ziel des sozialen und sozialrechtlichen Beratungsangebots, die materielle und wirtschaftliche Existenz sowie die Teilhabe am Arbeitsleben zu sichern und einen Zugang zu sozialstaatlichen Leistungen zu ermöglichen.

Das psychosoziale Beratungsangebot der Sozialdienste sollte niederschwellig sein, dh. dass Patienten mit einem Larynxkarzinom im stationären Kontext eine onkologische Erstberatung durch die Sozialarbeiter der Akutkrankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen erhalten sollten. So kann gewährleistet werden, dass Betroffene und Angehörige eine psychosoziale Grundinformation erhalten, wie z.B. Informationen zum Sozialrecht, Beratung zu medizinischen und beruflichen

Rehabilitationsmöglichkeiten, Hilfestellung bei Anträgen, psychosoziale Beratung in Konfliktsituationen oder zur Krankheitsverarbeitung und bei Bedarf erste Interventionen möglich sind.

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

### 7.10.3.2. Psychoonkologische Versorgung

7.73.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die sofortige und langfristige bedarfsorientierte psychoonkologische Versorgung sollte sichergestellt sein [391].
	Starker Konsens: 100 %

Etwa 30 % aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren leiden unter starken psychischen Belastungen [392-397], und auch ihre Angehörigen leiden häufig unter Ängsten und Depressionen [396].

Häufig werden diese psychischen Belastungen von den Patienten nicht aktiv mitgeteilt, so dass sie vom behandelnden Arzt nicht bemerkt werden und daher unbehandelt bleiben [398, 399].

Bei Kopf-Hals-Tumorpatienten verschlechtert sich im Verlauf der Zeit das psychische Befinden häufiger als bei anderen Krebspatienten [400], was vermutlich damit zusammenhängt, dass sie seltener soziale Unterstützung erbitten und daher auch weniger Unterstützung erfahren. Es ist deshalb hier besonders wichtig, dass sich der Arzt und das behandelnde Team aktiv und wiederholt nach der psychischen Belastung des Patienten erkundigt [401]. Dies kann in persönlichen Gesprächen erfolgen und/oder mit Hilfe eines computer-basierten Routine-Screenings in der Nachsorge [402].

Psychoonkologische Versorgung hilft nachweislich, das psychische Befinden von Krebspatienten zu verbessern und die Lebensqualität zu erhöhen [403]. Allen Patienten mit erhöhter psychischer Belastung sollte deshalb ein solches Angebot gemacht werden, zum Beispiel mit direkter Überweisung an einen Psycho-Onkologen. Die psychoonkologische Versorgung sollte nicht nur während der stationären Behandlung des Patienten angeboten, sondern auch in der Nachsorge in Erwägung gezogen werden. Sie sollte sich an der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Therapie“ [391] orientieren.

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

Zu den Belastungen gehören u.a.:

- familiäre und soziale Belastungen (z.B. Partnerschaftskonflikte, Konflikte im Umgang mit der Erkrankung und den krankheitsfolgen, Pflegebedarf des Betroffenen oder auch unversorgte Angehörige, Verlust von sozialen Kontakten im Freundeskreis oder Verein)

- berufliche Veränderungen (Probleme am Arbeitsplatz, eingeschränkte und unzureichende berufliche Leistungsfähigkeit bis zum Verlust der Erwerbsfähigkeit und des Arbeitsplatzes, Schwierigkeiten bei der Suche nach einem neuen Arbeitsplatz)
- finanzielle Belastungen (z.B. durch vermindertes Einkommen, Zuzahlungen zu Gesundheitsleistungen, Fahrtkosten)

### 7.10.3.3. Sozialrechtliche Unterstützung

7.74.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten und Angehörigen sollen bereits im Rahmen der Primärtherapie über mögliche psychosoziale Folgen und ggf. Hilfen informiert werden.
	Konsens: 92 %

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

Bei der initialen, wie oben beschrieben als Prozess stattfindenden Aufklärung über die Tumorerkrankung, die Therapiemöglichkeiten und den zeitlichen Verlauf sollen auch diese nicht-medizinischen Aspekte und Belastungen berücksichtigt werden. Dazu gehört insbesondere der Hinweis des Arztes auf die zusätzlichen Ansprechpartner der verschiedenen Bereiche und das breite Spektrum von Hilfsmöglichkeiten.

### 7.10.3.4. Medizinische Rehabilitation

7.75.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten mit Larynxkarzinom sollen darüber informiert werden, dass sie sozialrechtlichen Anspruch auf Anschlussheilbehandlung (AHB) haben. Die AHB sollte ärztlicherseits empfohlen werden. Außerdem können Heilverfahren sowie ambulante Reha-Maßnahmen empfohlen werden.
	Konsens: 95 %

7.76.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Larynxkarzinompatienten sollen in entsprechend spezialisierten Einrichtungen rehabilitiert werden.
	Konsens: 95 %

7.77.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollten peri- und posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.
	Konsens: 91 %

In Abhängigkeit vom Rehabilitationsbedarf und der Rehabilitationsfähigkeit und -bereitschaft des Patienten soll nach der Primärtherapie eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) erfolgen. Zu behandeln sind die Folgen einer meist multimodalen Therapie bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie und weiterer medikamentöser Therapieverfahren.

Ziel der medizinischen Rehabilitation ist es, die selbstbestimmte Teilhabe der Patienten im Sinne eines unabhängigen und eigenverantwortlichen sozialen Lebens trotz gesundheitlicher und funktionaler Einschränkungen zu fördern und eine Reintegration in das Berufsleben zu ermöglichen.

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

Larynxkarzinompatienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, sollten frühestens sechs Wochen nach Bestrahlungsende mit der Rehabilitationsmaßnahme beginnen. Es vermindern sich zwar kurz nach der Bestrahlung die akuten Hautveränderungen, aber es entwickelt sich zunehmend ein Lymphödem in der Haut und Schleimhaut des Kopf-Hals-Bereichs, das nach sechs Wochen voll ausgebildet ist und durch Lymphdrainage behandelt werden muss. Auf Grund dessen ist die Frist zum Antritt der AHB nach Strahlentherapie auf bis zu 10 Wochen verlängert.

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

#### 7.10.4. Ernährung

Die Ernährung muss an das Therapieverfahren und die daraus resultierende Funktion des Schluckaktes angepasst werden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass Sensibilitätsstörungen im Mundraum nach Schädigungen des Nervus hypoglossus oder eine Mukositis nach Radiatio die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen können. Kompensatorische Schlucktechniken und diätetische Anpassung der Konsistenzen können hilfreich sein [369, 370].

##### 7.10.4.1. Ernährungsaspekte nach Kehlkopf-Teilresektion

Aspiration von Speichel, Flüssigkeiten und Nahrung sind zu Beginn in den ersten Wochen typische Folgen. Es dauert, bis sich kompensatorische Ersatzstrategien zur Herstellung neuer Verschlüsse entwickeln. So können sich bei horizontaler Teilresektion nach einigen Wochen einseitige Hyperplasien des Zungengrundes und des kontralateralen Aryknorpels bilden, die den neuen Verschluss bilden. In dieser Zeit ist eine künstliche Ernährungsform, nasogastale Sonde oder PEG indiziert. Bei gutem Verlauf kann dann im oralen Training, evtl. mit tropfenweise Wasser und kleinsten Mengen Kartoffelbrei begonnen werden.

#### 1 7.10.4.2. PEG

7.78.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine PEG-Anlage sollte nur erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass eine Sondenernährung über einen längeren Zeitraum erforderlich ist.
	Starker Konsens: 100 %

Nach ausgedehnten Teillaryngektomien und nach totaler Laryngektomie ist in der postoperativen Heilungsphase die Anlage einer nasogastralen Sonde notwendig. Eine primäre Versorgung mit einer PEG ist in der Regel in diesen Fällen ebenso wie bei der Rettungschirurgie (Salvage Surgery) nicht anzustreben. Treten nach der Heilungsphase und nach intensivem Schlucktraining weiterhin Dysphagie und insbesondere Aspiration auf, sollte die nasogastrale Sonde durch eine PEG ersetzt werden.

Die nasogastrale Sonde wird beim Schlucken immer mitbewegt und kann die Motilität der pharyngealen Strukturen und das Schlucktraining sekundär beeinträchtigen. Neben dem Fremdkörpergefühl und der Schluckvermeidung, sind der velo-pharyngeale Verschluss und der Verschluss des oberen Ösophagusphinkters nicht mehr physiologisch gegeben. Dadurch können die intrapharyngealen Drücke beim Schlucken verändert und nasale Penetration, Regurgieren von Magensaft möglich werden. Eine PEG mindert diese sekundären Symptome und verbessert die Voraussetzungen für das weitere Schlucktraining.

Auch der prätherapeutische Ernährungs-, Allgemeinzustand, die Adhärenz des Patienten müssen bei der Wahl der künstlichen Ernährung mitberücksichtigt werden. Dies schließt insbesondere die Anlage einer PEG bei schlechtem Ernährungs- und Allgemeinzustand schon vor Beginn einer Radio(Chemo)therapie mit ein.

### 7.11. Palliative Therapie

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen [404]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen [405].

Palliative (Tumor-)Therapien sind gegen die Grunderkrankung gerichtete, medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Patienten mit einer nicht heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und/oder Symptomkontrolle (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) und/oder Verbesserung der Lebensqualität. Sie beziehen sich auf die Tumorbilogie und sind somit tumorspezifisch.

Palliativmedizin/ Palliativversorgung verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu verbessern oder zu erhalten. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich [406]. Palliativmedizin/Palliativversorgung bejaht das

Leben und sieht das Sterben als natürlichen Prozess; weder beschleunigt sie ihn, noch zögert sie den Tod hinaus [407].

Palliativmedizin und Palliativversorgung werden als Oberbegriff für alle Aktivitäten zur Verbesserung der Lebensqualität verwendet, die für Menschen mit nicht heilbaren, lebensbedrohlichen (Krebs-)Erkrankungen gelten und betonen den interdisziplinären und multiprofessionellen besonderen Charakter dieses Versorgungsbereichs. Palliativmedizin wird demnach nicht auf den medizinischen und/oder ärztlichen Beitrag reduziert, sondern umfassend im Sinne der multiprofessionellen Palliativversorgung verstanden.

Begleitet werden Patienten am Ende ihres Lebens sowie deren Angehörige – zu Hause, in palliativmedizinischen Tageskliniken und in stationären Hospizen.

Multiprofessionelle Teams arbeiten zusammen, um eine Betreuung zu bieten, die sich an den individuellen Bedürfnissen und Entscheidungen orientiert und hierbei Würde, Frieden und Ruhe anstrebt [404, 407].

#### **Palliative systemische medikamentöse Behandlung**

7.79.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei ausreichendem Allgemeinzustand (= ECOG 0 bis 2) sollten Patienten mit Rezidiv oder Metastasierung nach Ausschöpfung lokoregionärer kurativer Therapieoptionen (Operation oder Strahlentherapie) eine palliative Systemtherapie erhalten.
	Starker Konsens: 100 %

7.80.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Als palliative Chemotherapie sollte Platin (möglichst Cisplatin) und 5-FU in Kombination mit Cetuximab bei gutem Allgemeinzustand (= ECOG 0 bis 1) in der Erstlinientherapie gegeben werden.
	Starker Konsens: 100 %

7.81.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	In der Erstlinientherapie kann ab ECOG 2 eine systemische Monotherapie gegeben oder Best-Supportive-Care angeboten werden.
	Konsens: 91 %

Bei ECOG 2 sollte eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden [408].

7.82.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	In der Zweitlinientherapie sollte eine Therapie mit einem PD-1 Inhibitoren angeboten werden.
	Starker Konsens: 100 %

Die Entwicklung der systemischen Therapie unterliegt derzeit einer hohen Dynamik mit aktuell mehr als 30 laufenden Phase 2 und Phase 3 Studien. Die wichtigsten wirksamen Substanzen sind Cisplatin, 5-FU, Methotrexat, Docetaxel, Paclitaxel, Cetuximab sowie Antikörper gegen PD1 bzw. PD-L1. Signaltransduktionsinhibitoren (Afatinib und Bortezomib) sind ebenfalls wirksam, aber nicht zugelassen.

Es liegen keine spezifischen Studien zum Larynxkarzinom vor, sondern nur Sammelstudien für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen aller Kopf-Hals-Lokalisationen mit Ausnahme des Nasopharynx. Mit der Monotherapie zytotoxischer Substanzen liegen die Ansprechraten unter 20 %. Durch Kombination lässt sich die Ansprechraten bis 30 % steigern, aber nicht die mediane Überlebenszeit verbessern. Mit der Kombination von Platinsalzen, 5-FU und Cetuximab wurde eine Ansprechraten von 36 % erreicht (bei Verwendung von Cisplatin 38 %). Die mediane progressionsfreie Zeit konnte durch die Zugabe von Cetuximab zur Chemotherapie von 3,3 auf 5,6 Monate verbessert werden und die mediane Überlebenszeit von 7,4 auf 10,1 Monate [409]. Die 2-Jahre-Überlebensrate blieb jedoch unter 20 %. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ist die palliative Chemotherapie mit Platin (möglichst Cisplatin) und 5-FU in Kombination mit Cetuximab der derzeitige Standard in der Erstlinientherapie. Eine Kombination von Platin, Docetaxel und Cetuximab erreicht ähnliche Ergebnisse, Ergebnisse randomisierter Studien stehen aus.

Eine Monotherapie mit dem PD1-Antikörper Nivolumab wurde in einer gegen eine freie Vergleichstherapie (Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab Monotherapie) randomisierten Studie untersucht. Hier wurden Patienten mit platinrefraktären Plattenepithelkarzinomen eingeschlossen, zumeist als Zweitlinientherapie nach Cisplatin, 5-FU und Cetuximab, aber auch nach anderen Vorthérapien, oder direkt nach Radiochemotherapie. Die Ansprechraten betrug in dieser gemischten Patientenpopulation 13,3 % gegenüber 5,8 % mit Vergleichstherapie, die mediane progressionsfreie Zeit 2,0 vs. 2,3 Monate und die mediane Überlebenszeit 7,5 vs. 5,1 Monate [408]. Entscheidend für die Zulassung von Nivolumab war die von 16,6 % auf 36,0 % erhöhte 1 Jahres-Überlebensrate mit der Andeutung eines Plateaus sowie der signifikant verbesserten Gesamtüberleben (OS) Hazard Ratio (0,70, p=0,01). Ähnliche Ergebnisse wurden in zwei Studien mit dem ebenfalls gegen PD1-gerichteten Antikörper Pembrolizumab erreicht [410, 411].

Gegenwärtige Studien testen weitere Antikörper gegen PD1 und PD-L1 sowie unterschiedlichste Kombinationen von zytotoxischen Substanzen, Cetuximab, PD1/PD-L1-Antikörpern und zahlreichen weiteren immunmodulatorischen Molekülen mit dem Ziel, die Remissionsrate und die Langzeitergebnisse ohne relevante Erhöhung der Toxizität zu verbessern.

## 8. Nachsorge und Rehabilitation

### 8.1. Klinisch-anamnestische Untersuchung

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten mit einem Larynxkarzinom soll eine regelmäßige Nachsorge angeboten werden.
	Starker Konsens: 100 %

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Im Vordergrund der Nachsorge soll die klinische Untersuchung einschließlich Endoskopie stehen.
	Konsens: 91 %

Wesentlicher Bestandteil der gesamten Therapie ist eine regelmäßige Tumornachsorge, die bei Bedarf interdisziplinär mit dem mitbetreuenden Radioonkologen sowie in Kommunikation mit dem niedergelassenen betreuenden Fachkollegen erfolgen sollte. Die Bedeutung der Tumornachsorge wird aus der Tatsache erkennbar, dass es bei ca. einem Fünftel der Patienten mit einem Larynxkarzinom zu einem lokalen Tumorrezidiv kommt, welches in meist innerhalb der ersten zwei Jahre auftritt; auch im dritten Jahr nach abgeschlossener Primärbehandlung entwickeln sich in wenigen Fällen noch Rezidive [412]. Hauptziel der Tumornachsorge ist somit die sorgfältige Untersuchung des Kehlkopfes und des Halses zum Ausschluss erneut wachsender Tumore, die nach den Ergebnissen einer retrospektiven Studie nur in 61 % zu Symptomen führen, also von 39 % der Patienten nicht bemerkt werden [413]. Ein weiterer Nutzen der Tumornachsorge ist die Erkennung metachroner Zweittumoren im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes und der Lunge, die mit einem ähnlichen Risikoprofil wie das Larynxkarzinom einhergehen und in 4-33 % der Patienten auftreten.

Weiterhin ist die Beurteilung des funktionellen Folgezustandes (Sprech- und Schluckfunktion), des Schmerzstatus und der Notwendigkeit rehabilitativer (Logopädie, Schlucktraining) oder supportiver Maßnahmen (Schmerztherapie, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Lymphdrainage) Aufgabe der Tumornachsorge. Insbesondere bei Patienten mit inkurablem Tumorleiden, aber auch bei funktionellen oder ästhetischen Beeinträchtigungen ist zu prüfen, ob die Notwendigkeit einer psychosozialen Betreuung gegeben ist. Wenn im Rahmen der Tumorresektion auf primäre rekonstruktive Maßnahmen verzichtet wurde und Behinderungen der Sprech-, Schluckfunktion bestehen, kann während der Nachsorgesprechstunde die Möglichkeit einer sekundären Rekonstruktion erörtert werden, sofern kein Anhalt eines aktiven Tumorgeschehens besteht.

Auch die allgemeine Lebensqualität der Patienten und ihre psychosoziale Verfassung sollte während der gesamten Nachsorge beachtet werden [391]. Aufgrund der psychologischen Belastungen und auch der Tatsache, dass Funktionen wie Essen, Trinken, Sprechen, Speichelfluss, Geschmack, Geruch sowie auch das Sexualleben

deutliche Einschränkungen im Vergleich zu vor der Erkrankung haben können, benötigen die Patienten nicht selten soziale und psychologische Unterstützung [414].

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

Die bei jedem Nachsorgetermin notwendigen Untersuchungen sind die sorgfältige und systematische Inspektion des Kehlkopfes, wobei auch benachbarte Regionen wie die gesamte Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx miteingeschlossen werden sollten, um evtl. auftretende metachrone Zweitkarzinome rechtzeitig entdecken zu können [125]. Zusätzlich ist eine Untersuchung des Halses durch Palpation und Ultraschall notwendig. Einfach zu erhebende und nützliche Hinweise auf das eventuelle Vorliegen eines Tumorrezidivs sind auch durch Erfragen von Schmerzen und Gewichtsverlust eruierbar.

## 8.2. Bildgebung in der Nachsorge

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Verdacht auf oder Nachweis eines Lokalrezidivs oder bei metastasenverdächtigen Symptomen sollte eine Schnittbildgebung durchgeführt werden.
	Starker Konsens: 100 %

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei operierten Patienten sollte bei Verdacht auf oder Nachweis eines Lokalrezidivs oder bei metastasenverdächtigen Symptomen eine Schnittbildgebung durchgeführt werden.
	Bei Patienten mit primärer Strahlen/-Chemotherapie ist eine Schnittbildgebung zum Ausschluss eines Residualtumors bzw. Residualmetastase 8-12 Wochen nach Abschluss der Therapie zu empfehlen.
	Mehrheitliche Zustimmung: 75 %

8.5.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	In der Nachsorge sollten die Bildgebung und deren zeitliche Untersuchungsintervalle abhängig von der Größe und Lokalisation des Primärtumors sowie der Therapieform indiziert werden.
	Starker Konsens: 100 %

Die Bildgebung spielt in der Nachsorge des Larynxkarzinoms eine bedeutende Rolle und ist neben der Endoskopie (Mikrolaryngoskopie) ein wichtiger Bestandteil der

Nachsorgeuntersuchung. Dies betrifft insbesondere Karzinome, die größer als T1 waren mit para- oder supraglottischen Ausdehnung. Bei kleinen glottischen Karzinomen ist die Endoskopie der Bildgebung überlegen, da sich kleinere Veränderungen an der Schleimhautoberfläche nicht darstellen lassen. Die hochauflösende CT ist im Bereich des Kehlkopfes sehr sensitiv und das Verfahren der ersten Wahl. In gleicher Sitzung können die Lymphabflusswege des Halses dargestellt werden um Metastasen aufzudecken bzw. auszuschließen. Die MRT kann bei der Frage der Knorpelinfiltration Vorteile bringen. In Abhängigkeit von der initialen Tumor-Kategorie ist das zeitliche Intervall der Nachsorge durch Bildgebung festzulegen. Bei größeren Tumoren ( $\geq T3$ ) wird die erste Bildgebung nach 3 Monaten nach Beendigung der Therapie empfohlen. Bei erhöhtem Risiko einer Fernmetastasierung muss zusätzlich eine CT Thorax und Abdomen in der Nachsorgeuntersuchung, evtl. PET-CT vorgenommen werden [415, 416].

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

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

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

## 8.3. Wertigkeit der Kontroll-Mikrolaryngoskopie

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
<b>2b</b>	<p>Bei verzögertem Heilungsverlauf oder klinischem Verdacht auf Rezidiv in der Laryngoskopie bzw. Videolaryngostroboskopie bei Z.n. Larynx-Teilresektion sollte eine Mikrolaryngoskopie durchgeführt werden.</p> <p>Die Mikrolaryngoskopie sollte außerdem erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wenn sich suspekte Befunde in Form von Granulationen, Erosionen, Keratosen und Dysplasien nicht zurückbilden oder nach anfänglicher Verkleinerung wieder vergrößern oder</li> <li>b) bei knappen Resektionsrändern in der vorderen Kommissur.</li> </ul>
	[417-419]
	Starker Konsens: 100 %

Bei verzögertem Heilungsverlauf mit klinischem Verdacht auf Rezidiv in der Videolaryngostroboskopie ist eine Kontroll-Mikrolaryngoskopie bei endolaryngeal resezierten Tumoren durch Chordektomie Typ I bis VI nach ELS-Kriterien [420, 421] indiziert. Wiederholte Resektionen bei T1 und T2-Karzinom können wie die Erstoperation mit dem CO<sub>2</sub>-Laser durchgeführt werden [417, 422].

Der Verdacht besteht, wenn sich suspekte Befunde in Form von Granulationen, Erosionen, Keratosen und Dysplasien nicht zurückbilden oder nach anfänglicher Verkleinerung wieder vergrößern [423, 424]. Eine vordere Synechie mit hochgradiger Heiserkeit bis Aphonie kann auch bei glatter narbiger Epitheloberfläche als verdächtig betrachtet werden.

Die Beurteilung des Ergebnisses wiederholter Resektionen mit dem CO<sub>2</sub>-Laser bei T1 und T2-Karzinom erfolgt wie bei der Erstoperation mit Randschnitten bzw. Randbeurteilung [418, 422, 425]. Bei wiederholtem Karzinombefund in den Reoperationen sinkt die Überlebensrate signifikant [417].

Bei primär lasermikrochirurgisch behandelten T1 Karzinomen liegt der Organerhalt bei über 97 %, auch wenn bis zu drei Rezidive auftreten. Überleben oder Larynxerhalt hängen nicht ab vom zeitlichen Auftreten des Rezidivs, z. B. in den ersten drei Jahren, auch nicht von der Tumorausdehnung innerhalb der Kategorie T1, der Tiefe der Infiltration, dem Befall des Proc. vocalis oder der Notwendigkeit weiterer chirurgischer Maßnahmen [419].

Bei verzögertem Heilungsverlauf mit klinischem Verdacht auf Rezidiv in der Videolaryngostroboskopie ist eine Kontroll-Mikrolaryngoskopie bei endolaryngeal resezierten Tumoren durch Chordektomie Typ I bis VI nach ELS-Kriterien indiziert. Die Kontroll-Mikrolaryngoskopie ist durchzuführen, wenn sich suspekte Befunde in Form von Granulationen, Erosionen, Keratosen und Dysplasien nicht zurückbilden oder nach anfänglicher Verkleinerung wieder vergrößern. Bei vorderer Synechie mit hochgradiger Heiserkeit bis Aphonie ist eine Kontroll-Mikrolaryngoskopie auch bei glatter narbiger Epitheloberfläche ratsam.

## 8.4. Molekulare Diagnostik in der Nachsorge

8.7.	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Es existieren keine etablierten Tumormarker für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge von Patienten mit einem Larynxkarzinom.
	Konsens: 95 %

Aktuell existieren keine etablierten Tumormarker für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge von Patienten mit einem Larynxkarzinom, welche durch ausreichend große retrospektive und prospektive Studien validiert wurden.

Ansätze für die nichtinvasive, molekulare Diagnostik in Bezug auf Therapieansprechen und frühzeitiges Erkennen eines Tumorprogresses konzentrieren sich derzeit auf die Analyse von zellfreier Tumor-DNS in Speichel- oder Blutproben [426]. Die Detektion von Tumor-DNS ist ein sensitiver und spezifischer Biomarker für zahlreiche Tumorentitäten, inklusive Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion (HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), und ist häufig unabhängig vom Nachweis zirkulierender Tumorzellen im Blut [427].

Das Potential des Nachweises von Tumor-DNS in Speichel- und Blutproben wurde in einer Studie mit 93 HNSCC-Patienten (davon n=10 mit einem Larynxkarzinom) getestet [426]. Dabei wurde Tumor-DNA über die Detektion viraler DNA (HPV16 und HPV18) oder häufig auftretender somatischen Mutationen beim HNSCC definiert. Tumor-DNS wurde in 76 % der Speichelproben und 87 % der Blutproben nachgewiesen. In einer Subgruppe, für die sowohl Speichel- und Blutproben vorhanden waren, lag der Anteil an Patienten mit positivem Tumor-DNS Befund bei 96 %. In Bezug auf die molekulare Diagnostik in der Nachsorge wurde im Rahmen der Studie Speichel- und Blutproben von neun Patienten nach erfolgter Tumorresektion entnommen und auf Tumor-DNS überprüft. Tumor-DNS konnte in drei Patienten (davon ein Patient mit einem Larynxkarzinom) mehrere Monate vor einem klinischen Befund eines Tumorprogresses nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten ohne Tumorprogress keine Tumor-DNS in Speichel- oder Blutproben detektiert.

In einer weiteren Studie zu Resistenzmechanismen bei Behandlung mit Cetuximab wurde Tumor-DNS aus Blutproben von 20 HNSCC-Patienten (vorwiegend aus der Mundhöhle und dem Oropharynx) untersucht [428]. Die Daten zeigen eine Anreicherung von aktivierenden RAS Mutationen bei Patienten mit einem Progress im Therapieverlauf. Dabei wurde in der Hälfte der Patienten RAS Mutationen bereits vor der Diagnose eines klinischen Progresses nachgewiesen.

Eine Alternative für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge beim Larynxkarzinom stellt der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs, circulating tumor cells) in Blutproben dar. Der Nachweis von CTCs im Verlauf oder nach Behandlung kann ein hohes Risiko für Therapieversagen und Tumorprogress anzeigen. Eine Metaanalyse publizierter Studien zum HNSCC belegt, dass der Nachweis von CTCs im Blut eine hohe Spezifität aber nur geringe Sensitivität als diagnostischer Biomarker aufweist und mit schlechten progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist [429]. In einer prospektiven Studie wurden CTCs in Blutproben von 53 HNSCC-Patienten (davon 15 mit einem Larynxkarzinom) mit Lokalrezidiv bzw. Fernmetastase vor und nach systemischer Therapie untersucht [430]. CTCs konnten in 30 % der Patienten detektiert werden und waren signifikant mit der Prognose sowie Therapieeffizienz korreliert.

Inwieweit die Detektion von Tumor-DNS bzw. CTCs in Blutproben konventionelle Bildgebungsverfahren in der Nachsorge beim Larynxkarzinom komplementieren können, muss über umfangreichere, prospektive Studien validiert werden und kann aufgrund der aktuellen Datenlage noch nicht abschließend beurteilt werden.

## 8.5. Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die sozialrechtliche und psychosoziale Beratung sollte Bestandteil der Langzeitbetreuung von Patienten mit Larynxkarzinom sein.
	Starker Konsens: 100 %

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

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

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

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

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

## 9. Versorgungsstrukturen

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Interdisziplinäre Betreuung und Vernetzung aller an der Versorgung beteiligten Fachrichtungen und Disziplinen sollen sichergestellt sein.
	Starker Konsens: 100 %

Der Patient soll entsprechend dem aktuellen Stand medizinischen Wissens bestmöglich versorgt werden. Um ein in Bezug auf Funktionserhalt, Lebensqualität und Lebensdauer entsprechend dem medizinisch Möglichen optimales Resultat zu erzielen, ist das Zusammenwirken unterschiedlicher Experten erforderlich. Dies setzt voraus, dass der Patient durch hochqualifizierte Zentren betreut wird, in denen er über die Möglichkeiten von Larynxchirurgie, Radiotherapie und internistischer Onkologie umfassend aufgeklärt werden kann und in denen bzw. unter deren Koordination die gewählte Therapie und Rehabilitation umgesetzt werden kann.

Es besteht aber ebenso das nachvollziehbare Bedürfnis des Patienten, auch mit dieser schweren Erkrankung durch vertraute Ärzte in seinem näheren Wohnumfeld versorgt zu werden. Grundversorgende HNO-Ärzte und Hausärzte entsprechend der jeweiligen Krankheitsphase in die Betreuung einzubeziehen, ist daher für eine optimale Versorgung unerlässlich.

Der Wunsch des Patienten nach optimaler Versorgung kann nur durch Vernetzung aller in die Versorgung des Patienten einbezogenen Strukturen erfüllt werden. Dies beginnt bereits mit dem schnellen Einsatz zielgerichteter Diagnostik bei Erkrankungsverdacht und setzt sich bei nachgewiesenem Larynxkarzinom fort mit der Aufklärung über Behandlungsstrategien, mit der Therapiewahl und Therapiedurchführung bis hin zu Rehabilitation und Nachsorge einschließlich der Vorbereitung auf das Leben nach der Behandlung der Erkrankung. Alle in die Versorgung des Patienten involvierten Berufsgruppen sollten im Rahmen von Netzwerkstrukturen zusammenwirken, durch die der Patient geleitet wird, um entsprechend seiner jeweiligen Krankheitsphase die geeignete Betreuung zu erhalten. Diese Netzwerkstrukturen sind regional unterschiedlich und die Verfügbarkeit von Zentren der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung ortsnahe nicht immer vorhanden, so dass der Koordination der Patientenversorgung durch die primär behandelnde Klinik große Bedeutung zukommt. Auch Patientenselbsthilfegruppen sollten einbezogen werden.

Die Vernetzung der verschiedenen betreuenden Strukturen erfordert eine umfassende und schnelle Informationsübermittlung zwischen allen Beteiligten über alle betreuungsrelevanten Umstände. Informationsverluste bei der Überleitung aus einem Versorgungsbereich in einen anderen lassen sich so vermeiden.

## 10. Qualitätsindiatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [431]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [432]. Die Grundlage für die Erstellung der Qualitätsindikatoren waren alle starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der Leitlinie, sowie eine Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Für den Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „AG Qualitätsindikatoren“. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt. Nach 1 Präsenzsitzung und 1 Telefonkonferenz dieser AG wurden 6 Indikatoren angenommen (siehe Tabelle 9). Zusätzlich zu den abgeleiteten QI´s hat die AG QI als Bereich mit Verbesserungspotential die Zeit zwischen Operation und Ende der Strahlentherapie identifiziert. Da die zugrundeliegende Empfehlung (Nr. 69) als „sollte“-Empfehlung entsprechend der Methodik des Leitlinienprogramms nicht für die Ableitung der QI´s genutzt werden kann, regt die AG QI an, dass

1. über die Krebsregister eine Auswertung erstellt werden soll, in der der Zeitraum OP bis Ende Strahlentherapie, wenn möglich bundesweit, dargestellt wird.
2. für die Zertifizierungskommission der KHT-Zentren eine entsprechende Kennzahl eingebracht wird:

**Zähler:** Anzahl der Pat. mit Abschluss Strahlentherapie innerhalb von 77d nach OP

**Nenner:** Alle Pat. mit Erstdiagnose Larynxkarzinom und postoperativer Strahlentherapie

**Tabelle 9: Qualitätsindikatoren**

Hinweise:

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 1,2, 4 und 6 können nicht mit dem Aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Stand: 12.02.2014) berechnet werden.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

**QI 1: Befundbericht nach Tumorresektion und Lymphknotenentfernung**

<b>Zähler:</b> Anzahl Patienten mit Befundberichten mit Angabe von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlokalisierung (ICD-O-3 Topographie) und -größe (in mm),</li> <li>• histologischer Tumortyp (WHO-Klassifikation),</li> <li>• lokale Tumorausdehnung u infiltrierte Strukturen (cT/pT),</li> <li>• Lymphknotenmetastasen (cN/pN) nach Level und Seite getrennt:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der untersuchten LK,</li> <li>• Anzahl der befallenen LK,</li> <li>• größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen</li> <li>• kapselüberschreitendes Tumorwachstum</li> </ul> </li> <li>• Lymph-/Veneninvasion und perineurale Invasion (L, V, Pn),</li> <li>• Vorhandensein einer in situ Komponente (cTis/pTis, mit mm-Größe),</li> <li>• Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema (G1-4)</li> <li>• Abstand zu den lateralen</li> </ul>	Empfehlung 4.4. Folgende Parameter sollen angegeben werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlokalisierung und -größe,</li> <li>• histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation,</li> <li>• lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen,</li> <li>• Lymphknotenmetastasen nach Level und Seite getrennt:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der untersuchten LK,</li> <li>○ Anzahl der befallenen LK,</li> <li>○ größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen,</li> <li>○ kapselüberschreitendes Tumorwachstum</li> </ul> </li> <li>• Lymph-/Veneninvasion und perineurale Invasion,</li> <li>• Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe),</li> <li>• Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema</li> <li>• Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsänder sowie für die invasive und die in situ-Komponente.</li> </ul>	Starker Konsens, EK <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig vollständige Befundberichte nach Tumorresektion und Lymphknotenentfernung
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
<p>und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsråder sowie für die invasive und die in situ-Komponente (Angabe: ja/nein)</p> <p><b>Nenner:</b></p> <p>Alle Patienten mit Larynxkarzinom und Tumorresektion und Lymphknotenentfernung</p>		

**QI 2: Durchführung Panendoskopie**

<p><b>Zähler:</b></p> <p>Anzahl Patienten mit Panendoskopie</p> <p><b>Nenner:</b></p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Larynxkarzinom</p>	<p><b>Empfehlung 6.7.</b></p> <p>Die Panendoskopie soll bei Patienten mit Larynxkarzinom durchgeführt werden.</p>	<p>Konsens, EK</p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst häufig Durchführung der Panendoskopie bei Erstdiagnose Larynxkarzinom</p>
---	---	--

**QI 3: Prätherapeutische Tumorkonferenz**

<p><b>Zähler:</b></p> <p>Anzahl Patienten, die prätherapeutisch in der TK besprochen wurden</p> <p><b>Nenner:</b></p> <p>Alle Patienten mit Larynxkarzinom</p>	<p><b>Empfehlung 7.1.7.1.</b></p> <p>Die Behandlung des Larynxkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, medizinische Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.</p>	<p>Starker Konsens, EK</p> <p><b>Qualitätsziel:</b></p> <p>Möglichst häufig Vorstellung der Patienten in der prätherapeutischen Tumorkonferenz</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

**QI 4: Postoperative Radiochemotherapie**

<b>Zähler:</b> Anzahl Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Larynxkarzinom und Resektion mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resektionsrändern &lt;5mm oder</li> <li>• R1 oder</li> <li>• extrakapsulärem LK-Wachstum (pN3b)</li> </ul>	Empfehlung 7.38.  Eine postoperative Radiochemotherapie soll <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei R1 oder Resektionsrand &lt;5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder</li> <li>• bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten</li> </ul> erfolgen.	EG A, LoE 1b  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig postoperative Radiochemotherapie bei Resektionsrand <5mm oder R1 oder pN3b
--	---	--

**QI 5: R0-Resektion**

<b>Zähler:</b> Anzahl Patienten mit finalem Op-Ergebnis R0  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Larynxkarzinom und Resektion	Empfehlung 7.54.  Ziel der chirurgischen Maßnahme soll eine R0-Resektion sein.  Falls eine R0-Resektion nicht möglich erscheint, soll keine primärchirurgische Therapie erfolgen. Bei R1 soll eine Nachresektion angestrebt werden.	Konsens, EK  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig R0 als finales Resektionsergebnis nach Resektion
---	---	---

**QI 6: Beratung durch Logopäde/Sprachwissenschaftler**

<b>Zähler:</b> Anzahl Pat. mit Beratung durch Logopäden/Sprechwissenschaftler  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Larynxkarzinom und Therapie	Empfehlung 7.70.  Schon vor Beginn der Tumor-Therapie soll die spätere Stimmfunktion bedacht werden.  Die Patienten sollten über die verschiedenen Reha-Möglichkeiten unter Einbeziehung von Logopäden und Patientenbetreuern der Selbsthilfegruppen informiert werden.	Starker Konsens, EK  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Beratung durch Logopäden/Sprechwissenschaftler vor Therapie
---	---	--

1  
2

## 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die drei Regionen des Kehlkopfes [60] .....	28
Abbildung 2: Halslevel nach Robbins [72].....	33
Abbildung 3: Übersicht Standards der Therapie des Larynxkarzinoms [184] .....	56

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, sowie MandatsträgerIn.....	7
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und Mitglieder .....	10
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis .....	12
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009) .....	17
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung .....	19
Tabelle 6: Konsensusstärke .....	19
Tabelle 7: Stadien / T-, N- und M-Kategorien .....	30
Tabelle 8: Methoden der Stimmgebung nach Laryngektomie in Anlehnung an Dicks [350].....	108
Tabelle 9: Qualitätsindikatoren.....	124

## 13. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 2013 09.12.]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). *Datenbankabfrage zur Inzidenz von Kehlkopftumoren. Datenstand Mai 2017*. 2017; Available from: <http://www.gekid.de>.
3. Pantel, M. and O. Guntinas-Lichius, *Larynxkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. [Laryngeal carcinoma: epidemiology, risk factors and survival]*. HNO, 2012. **60**(1): p. 32-40.
4. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten, and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe*. 2015, Berlin: RKI.
5. Chatenoud, L., et al., *Laryngeal cancer mortality trends in European countries*. Int J Cancer, 2016. **138**(4): p. 833-42.
6. Wiegand, S., *Evidenz und Evidenzlücken zur Chirurgie des Larynxkarzinoms. [Evidence-Based Review of Laryngeal Cancer Surgery]*. Laryngorhinootologie, 2016. **95** Suppl 1: p. S192-216.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. April 2015*. 2015; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
8. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
9. Peller, M., et al., *Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998-2011*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016. **273**(6): p. 1481-7.
10. National Cancer Institute (NCI). *Cancer Stat Facts: Laryngeal Cancer*. 2017; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>.
11. Talamini, R., et al., *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study*. Cancer Causes Control, 2002. **13**(10): p. 957-64.
12. Altieri, A., et al., *Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer*. Br J Cancer, 2002. **87**(11): p. 1227-9.
13. Corrao, G., et al., *Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis*. Addiction, 1999. **94**(10): p. 1551-73.
14. Ramroth, H., A. Dietz, and H. Becher, *Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control study from Germany*. Methods Inf Med, 2004. **43**(5): p. 499-504.
15. Maier, H., et al., *Kehlkopfkarzinom und Berufstätigkeit - Ergebnisse der Heidelberger Kehlkopfkrebsstudie. [Laryngeal cancer and occupation - results of the Heidelberg laryngeal cancer study]*. HNO, 1992. **40**(2): p. 44-51.
16. Bayer, O., et al., *Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016. **273**(1): p. 9-20.
17. Huebbers, C.U., et al., *Integration of HPV6 and downregulation of AKR1C3 expression mark malignant transformation in a patient with juvenile-onset laryngeal papillomatosis*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e57207.
18. Omland, T., et al., *Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e99114.
19. Kreimer, A.R., et al., *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(2): p. 467-75.
20. Castellsague, X., et al., *HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(6): p. djv403.
21. Mooren, J.J., et al., *P16(INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias*. Int J Cancer, 2014. **134**(9): p. 2108-17.
22. Gultekin, S.E., et al., *P16(INK 4a) and Ki-67 expression in human papilloma virus-related head and neck mucosal lesions*. Invest Clin, 2015. **56**(1): p. 47-59.
23. Halec, G., et al., *Biological evidence for a causal role of HPV16 in a small fraction of laryngeal squamous cell carcinoma*. Br J Cancer, 2013. **109**(1): p. 172-83.
24. Mork, J., et al., *Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2001. **344**(15): p. 1125-31.
25. Anantharaman, D., et al., *Human papillomavirus infections and upper aero-digestive tract cancers: the ARCA study*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(8): p. 536-45.

26. Bosetti, C., et al., *Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. 12(10): p. 1091-4.
27. Bosetti, C., et al., *Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer?* Br J Cancer, 2002. 87(11): p. 1230-3.
28. Levi, F., et al., *Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer*. Eur J Clin Nutr, 2000. 54(6): p. 487-9.
29. Oreggia, F., et al., *Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay*. Oral Oncol, 2001. 37(2): p. 141-5.
30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al. *Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 2.0. AWMF-Register-Nr.: 007-100OL*. 2012; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>.
31. Bosetti, C., et al., *Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk*. Ann Oncol, 2003. 14(6): p. 907-12.
32. Uzcudun, A.E., et al., *Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain*. Head Neck, 2002. 24(9): p. 830-40.
33. Franceschi, S., et al., *Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx*. Br J Cancer, 1999. 80(3-4): p. 614-20.
34. De Stefani, E., et al., *Tomatoes, tomato-rich foods, lycopene and cancer of the upper aerodigestive tract: a case-control in Uruguay*. Oral Oncol, 2000. 36(1): p. 47-53.
35. Bosetti, C., et al., *Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland*. Int J Cancer, 2002. 100(3): p. 355-60.
36. Tavani, A., et al., *n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland*. Int J Cancer, 2003. 105(1): p. 113-6.
37. Elahi, A., et al., *The human OGG1 DNA repair enzyme and its association with orolaryngeal cancer risk*. Carcinogenesis, 2002. 23(7): p. 1229-34.
38. Elahi, A., et al., *Detection of UGT1A10 polymorphisms and their association with orolaryngeal carcinoma risk*. Cancer, 2003. 98(4): p. 872-80.
39. Cheng, L., et al., *Expression of nucleotide excision repair genes and the risk for squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer, 2002. 94(2): p. 393-7.
40. Zheng, Y., et al., *Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study*. Carcinogenesis, 2001. 22(8): p. 1195-9.
41. Zheng, Z., et al., *Tobacco carcinogen-detoxifying enzyme UGT1A7 and its association with orolaryngeal cancer risk*. J Natl Cancer Inst, 2001. 93(18): p. 1411-8.
42. Gale, N., et al., *Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx*. Histopathology, 2009. 54(6): p. 639-56.
43. Gale, N., et al., *Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions: An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment*. Adv Anat Pathol, 2016. 23(2): p. 84-91.
44. van Hulst, A.M., et al., *Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions*. Head Neck, 2016. 38 Suppl 1: p. E2284-90.
45. International Agency for Research on Cancer (IARC), et al., *WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth edition*. 2017, Lyon: WHO.
46. Slootweg, P.J. and J.R. Grandis, *Tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space.*, in *WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth Edition*, International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO), Editors. 2017, WHO: Lyon. p. 77-104.
47. Neid, M. and A. Tannapfel, *Intraepitheliale Plattenepithelneoplasie (WHO 2005). Präkanzeröse Läsion im Kopf-Hals-Bereich. [Squamous intraepithelial neoplasia (WHO 2005). Precancerous lesions of the head and neck region]*. HNO, 2009. 57(2): p. 181-7; quiz 188.
48. Macfarlane, G.J., P. Boyle, and C. Scully, *Oral cancer in Scotland: changing incidence and mortality*. BMJ, 1992. 305(6862): p. 1121-3.
49. Department of Dental Services, *Screening for oral cancer*. 1994, London: Royal College of Surgeons of England.
50. British Dental Association (BDA), *Opportunistic oral cancer screening. BDA occasional paper*. 2000, London: BDA.
51. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) and Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), *Diagnostik und Management von Mundschleimhautveränderungen, insbesondere von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. S2k-Leitlinie*. 2010, Berlin: AWMF.
52. Brandstorp-Boesen, J., et al., *Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer*. PLoS One, 2017. 12(7): p. e0179371.

53. van Dijk, B.A., et al., *Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010*. Int J Cancer, 2014. **134**(3): p. 674-81.
54. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth Edition*. 2016, Chichester: John Wiley & Sons.
55. Ndiaye, C., et al., *HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1319-31.
56. Lassen, P., et al., *Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer*. Radiother Oncol, 2014. **113**(3): p. 310-6.
57. Young, R.J., et al., *Frequency and prognostic significance of p16(INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma*. Br J Cancer, 2015. **112**(6): p. 1098-104.
58. Cancer Genome Atlas Network, *Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas*. Nature, 2015. **517**(7536): p. 576-82.
59. Kostareli, E., et al., *Gene promoter methylation signature predicts survival of head and neck squamous cell carcinoma patients*. Epigenetics, 2016. **11**(1): p. 61-73.
60. Bundesverband Deutscher Pathologen and Deutsche Gesellschaft für Pathologie, *S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches*. 2017, Berlin: BDP.
61. Agaimy, A. and W. Weichert, *Grading von Tumoren der Kopf-Hals-Region. [Grading of head and neck neoplasms]*. Pathologe, 2016. **37**(4): p. 285-92.
62. Byers, R.M., et al., *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?* Head Neck, 1998. **20**(2): p. 138-44.
63. Coatesworth, A.P. and K. MacLennan, *Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically NO neck*. Head Neck, 2002. **24**(3): p. 258-61.
64. Brasilino de Carvalho, M., *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx*. Head Neck, 1998. **20**(1): p. 16-21.
65. Tankere, F., et al., *Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases*. Laryngoscope, 2000. **110**(12): p. 2061-5.
66. Woolgar, J.A., et al., *Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread*. Oral Oncol, 2003. **39**(2): p. 130-7.
67. Suoglu, Y., et al., *Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002. **111**(5 Pt 1): p. 447-54.
68. Greenberg, J.S., et al., *Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer*. Cancer, 2003. **97**(6): p. 1464-70.
69. Esposito, E.D., et al., *Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **124**(3): p. 253-7.
70. Enepekides, D.J., et al., *Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **120**(5): p. 713-7.
71. Ferlito, A., et al., *Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review*. Acta Otolaryngol, 2001. **121**(6): p. 660-5.
72. Robbins, K.T., et al., *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **134**(5): p. 536-8.
73. Ansarin, M., et al., *Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **135**(4): p. 385-90.
74. Lucioni, M., et al., *CO(2) laser surgery in elderly patients with glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses of results*. Head Neck, 2012. **34**(12): p. 1804-9.
75. Alicandri-Ciufelli, M., et al., *Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'?* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(10): p. 2603-9.
76. Langendijk, J.A., et al., *Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy*. Cancer, 2005. **104**(7): p. 1408-17.
77. Gallo, A., et al., *Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **131**(7): p. 620-5.
78. Thurnher, D., et al., *Challenging a dogma--surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(6): p. 692-8.
79. Steiner, W., *Krebsvorsorge und -früherkennung in den oberen Luft- und Speisewegen. Ergebnisse und Folgerungen aus drei Feldstudien*. MD GBK, 1988. **53**: p. 25-31.
80. Shuman, A.G., et al., *Demographics and efficacy of head and neck cancer screening*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **143**(3): p. 353-60.

81. Lohler, J., et al., *Incidence and localization of abnormal mucosa findings in patients consulting ENT outpatient clinics and data analysis of a cancer registry*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014. **271**(5): p. 1289-97.
82. Arens, C., et al., *Fortschritte der endoskopischen Diagnostik von Dysplasien und Karzinomen des Larynx. [Advances in endoscopic diagnosis of dysplasia and carcinoma of the larynx]*. HNO, 2012. **60**(1): p. 44-52.
83. Unger, J., et al., *A noninvasive procedure for early-stage discrimination of malignant and precancerous vocal fold lesions based on laryngeal dynamics analysis*. Cancer Res, 2015. **75**(1): p. 31-9.
84. Regeling, B., et al., *Hyperspectral Imaging Using Flexible Endoscopy for Laryngeal Cancer Detection*. Sensors (Basel), 2016. **16**(8).
85. Kraft, M., et al., *Fluoreszenzbildgebung in der Laryngologie: Physikalische Grundlagen, klinische Anwendung und Studienergebnisse. [Fluorescence imaging in laryngology: Physical principles, clinical applications and study results]*. HNO, 2016. **64**(1): p. 4-12.
86. Gogarty, D.S., et al., *Conceiving a national head and neck cancer screening programme*. J Laryngol Otol, 2016. **130**(1): p. 8-14.
87. Breau, R.L. and J.Y. Suen, *Management of the N(0) neck*. Otolaryngol Clin North Am, 1998. **31**(4): p. 657-69.
88. Redaelli de Zinis, L.O., et al., *The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications*. Head Neck, 2002. **24**(10): p. 913-20.
89. Banko, B., et al., *Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in preoperative evaluation of patients with laryngeal tumors*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2011. **268**(11): p. 1617-23.
90. Barbosa, M.M., et al., *Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis*. Laryngoscope, 2005. **115**(4): p. 724-30.
91. Hu, Q., et al., *Assessment of glottic squamous cell carcinoma: comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. J Ultrasound Med, 2011. **30**(11): p. 1467-74.
92. Lim, J.Y., et al., *Potential pitfalls and therapeutic implications of pretherapeutic radiologic staging in glottic cancers*. Acta Otolaryngol, 2011. **131**(8): p. 869-75.
93. Zbaren, P., M. Becker, and H. Lang, *Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1997. **254 Suppl 1**: p. S117-22.
94. Piazza, C., et al., *Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010. **267**(3): p. 409-14.
95. Li, B., et al., *Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation*. Br J Radiol, 2011. **84**(997): p. 64-9.
96. Verikas, A., et al., *Advances in laryngeal imaging*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(10): p. 1509-20.
97. Blitz, A.M. and N. Aygun, *Radiologic evaluation of larynx cancer*. Otolaryngol Clin North Am, 2008. **41**(4): p. 697-713, vi.
98. Lell, M.M., et al., *Multiplanar functional imaging of the larynx and hypopharynx with multislice spiral CT*. Eur Radiol, 2004. **14**(12): p. 2198-205.
99. Jager, E.A., et al., *GTV delineation in supraglottic laryngeal carcinoma: interobserver agreement of CT versus CT-MR delineation*. Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 26.
100. Banko, B., et al., *MRI in evaluation of neoplastic invasion into preepiglottic and paraglottic space*. Auris Nasus Larynx, 2014. **41**(5): p. 471-4.
101. Ryu, I.S., et al., *Clinical implication of computed tomography findings in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. **272**(10): p. 2939-45.
102. Becker, M., et al., *Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation*. Radiology, 1995. **194**(3): p. 661-9.
103. Fernandes, R., et al., *Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans*. J Laryngol Otol, 2006. **120**(10): p. 857-60.
104. Xia, C.X., et al., *Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma*. Br J Radiol, 2013. **86**(1030): p. 20130343.
105. Kinshuck, A.J., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosing thyroid cartilage and thyroid gland invasion by squamous cell carcinoma in laryngectomy patients*. J Laryngol Otol, 2012. **126**(3): p. 302-6.
106. Becker, M., et al., *Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging*. Radiology, 2008. **249**(2): p. 551-9.

- 1 107. Taha, M.S., et al., *Diffusion-weighted MRI in diagnosing thyroid cartilage invasion in laryngeal*  
2 *carcinoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014. **271**(9): p. 2511-6.
- 3 108. Chaturvedi, P., et al., *Prospective study of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology*  
4 *and sentinel node biopsy in the staging of clinically negative T1 and T2 oral cancer*. Head  
5 Neck, 2015. **37**(10): p. 1504-8.
- 6 109. Tibbetts, K.M. and M. Tan, *Role of Advanced Laryngeal Imaging in Glottic Cancer: Early*  
7 *Detection and Evaluation of Glottic Neoplasms*. Otolaryngol Clin North Am, 2015. **48**(4): p.  
8 565-84.
- 9 110. Allegra, E., et al., *Early glottic cancer: role of MRI in the preoperative staging*. Biomed Res Int,  
10 2014. **2014**: p. 890385.
- 11 111. Ha, P.K., et al., *The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in*  
12 *the management of early-stage and advanced-stage primary head and neck squamous cell*  
13 *carcinoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(1): p. 12-6.
- 14 112. Haerle, S.K., et al., *The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in*  
15 *high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Oral Oncol, 2011. **47**(7): p.  
16 653-9.
- 17 113. Scott, A.M., et al., *PET changes management and improves prognostic stratification in patients*  
18 *with head and neck cancer: results of a multicenter prospective study*. J Nucl Med, 2008.  
19 **49**(10): p. 1593-600.
- 20 114. Connell, C.A., et al., *Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in*  
21 *head and neck mucosal squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2007. **29**(11): p. 986-95.
- 22 115. Kyzas, P.A., et al., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical*  
23 *node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis*. J  
24 Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 712-20.
- 25 116. Godeny, M., et al., *Impact of 3T multiparametric MRI and FDG-PET-CT in the evaluation of*  
26 *occult primary cancer with cervical node metastasis*. Cancer Imaging, 2016. **16**(1): p. 38.
- 27 117. Moller, A.K., et al., *A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to*  
28 *identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary*  
29 *site*. Oncologist, 2012. **17**(9): p. 1146-54.
- 30 118. Lee, C.I., et al., *Comparative effectiveness of combined digital mammography and*  
31 *tomosynthesis screening for women with dense breasts*. Radiology, 2015. **274**(3): p. 772-80.
- 32 119. Mehanna, H., et al., *PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck*  
33 *Cancer*. N Engl J Med, 2016. **374**(15): p. 1444-54.
- 34 120. Richard, C., et al., *Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*  
35 *and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N*  
36 *staging?* Acta Otolaryngol, 2010. **130**(12): p. 1421-4.
- 37 121. Minovi, A., et al., *Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck*  
38 *squamous cell carcinoma?* Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2007. **17**(6): p. 324-8.
- 39 122. Ozer, E., et al., *The value of PET/CT to assess clinically negative necks*. Eur Arch  
40 Otorhinolaryngol, 2012. **269**(11): p. 2411-4.
- 41 123. Davidson, J., et al., *The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck*  
42 *malignancy-a prospective evaluation*. Head Neck, 2000. **22**(5): p. 449-54; discussion 454-5.
- 43 124. Di Martino, E., et al., *Zur Problematik multipler primärer Karzinome bei Patienten mit Kopf-*  
44 *Hals-Malignomen. [Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies]*.  
45 Laryngorhinootologie, 2000. **79**(12): p. 711-8.
- 46 125. Haughey, B.H., et al., *Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the*  
47 *case for an endoscopic screening protocol*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992. **101**(2 Pt 1): p.  
48 105-12.
- 49 126. Kim, M.K., D.G. Deschler, and R.E. Hayden, *Flexible esophagoscopy as part of routine*  
50 *panendoscopy in ENT resident and fellowship training*. Ear Nose Throat J, 2001. **80**(1): p. 49-  
51 50.
- 52 127. Rodriguez-Bruno, K., M.J. Ali, and S.J. Wang, *Role of panendoscopy to identify synchronous*  
53 *second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell*  
54 *carcinoma*. Head Neck, 2011. **33**(7): p. 949-53.
- 55 128. Sjogren, E.V., et al., *Second malignant neoplasia in early (T1S-T1) glottic carcinoma*. Head Neck,  
56 2006. **28**(6): p. 501-7.
- 57 129. Stoeckli, S.J., R. Zimmermann, and S. Schmid, *Role of routine panendoscopy in cancer of the*  
58 *upper aerodigestive tract*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **124**(2): p. 208-12.
- 59 130. Thompson, C.F., et al., *Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck*  
60 *cancer: a meta-analysis*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(7): p. 2115-22.
- 61 131. Yoshimoto, S., et al., *Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell*  
62 *carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan*. Auris Nasus Larynx, 2012. **39**(1): p.  
63 65-70.

- 1 132. Lawson, G., et al., *Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic*  
2 *laryngeal cancer*. Laryngoscope, 2010. **120**(11): p. 2213-7.
- 3 133. Werner, J.A., et al., *Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx*. Br J Cancer,  
4 2002. **87**(7): p. 711-5.
- 5 134. Werner, J.A., et al., *Das Sentinel-Node-Konzept bei Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft-*  
6 *und Speisewege - eine kritische Analyse an 100 Patienten. [The sentinel node concept in head*  
7 *and neck squamous cell carcinoma - a critical analysis in 100 patients]*. Laryngorhinootologie,  
8 2002. **81**(1): p. 31-9.
- 9 135. Parzeller, M., et al., *Aufklärung und Einwilligung bei ärztlichen Eingriffen*. Dtsch Arztebl, 2007.  
10 **104**(9): p. A-576-86.
- 11 136. Gaissmaier, W. and G. Gigerenzer, *Statistical illiteracy undermines informed shared decision*  
12 *making*. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 2008. **102**(7): p. 411-3.
- 13 137. Gigerenzer, G., et al., *Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics*. Psychol Sci  
14 Public Interest, 2007. **8**(2): p. 53-96.
- 15 138. Foote, R.L., et al., *Informed consent in advanced laryngeal cancer*. Head Neck, 2007. **29**(3): p.  
16 230-5.
- 17 139. *Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20. Februar 2013*;  
18 Available from:  
19 [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/Patientenrechtsgesetz](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Patientenrechtsgesetz_BGBI.pdf)  
20 [z\\_BGBI.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Patientenrechtsgesetz_BGBI.pdf).
- 21 140. Schenck, D.P., *Ethical considerations in the treatment of head and neck cancer*. Cancer  
22 Control, 2002. **9**(5): p. 410-9.
- 23 141. Hall, G.L., et al., *Tissue banking in head and neck cancer*. Oral Oncol, 2008. **44**(2): p. 109-15.
- 24 142. Sheng, X., et al., *[Meta-analysis on the risk factors for stomal recurrence after total*  
25 *laryngectomy]*. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2013. **27**(18): p. 995-9.
- 26 143. Zbaren, P., R. Greiner, and M. Kengelbacher, *Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis*  
27 *of risk factors*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1996. **114**(4): p. 569-75.
- 28 144. Basheeth, N., et al., *Oncologic outcomes of total laryngectomy: impact of margins and*  
29 *preoperative tracheostomy*. Head Neck, 2015. **37**(6): p. 862-9.
- 30 145. Imauchi, Y., et al., *Stomal recurrence after total laryngectomy for squamous cell carcinoma of*  
31 *the larynx*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **126**(1): p. 63-6.
- 32 146. Esteller, E., et al., *Stomal recurrence in head and neck cancer patients with temporary*  
33 *tracheostomy*. Auris Nasus Larynx, 2014. **41**(5): p. 467-70.
- 34 147. Onakoya, P.A., et al., *Stomal recurrence post laryngectomy in University College Hospital,*  
35 *Ibadan*. Afr J Med Med Sci, 2004. **33**(1): p. 65-8.
- 36 148. Schariatzadeh, R., et al., *Does airway intervention before primary nonsurgical therapy for*  
37 *T3/T4 laryngeal squamous cell carcinoma impact on oncological or functional outcomes?* Swiss  
38 Med Wkly, 2015. **145**: p. w14213.
- 39 149. Hilgers, F.J., et al., *Development and clinical assessment of a heat and moisture exchanger*  
40 *with a multi-magnet automatic tracheostoma valve (Provox FreeHands HME) for vocal and*  
41 *pulmonary rehabilitation after total laryngectomy*. Acta Otolaryngol, 2003. **123**(1): p. 91-9.
- 42 150. Ackerstaff, A.H., et al., *Long-term compliance of laryngectomized patients with a specialized*  
43 *pulmonary rehabilitation device: Provox Stomafilter*. Laryngoscope, 1998. **108**(2): p. 257-60.
- 44 151. Dong, P., et al., *Modified frontolateral partial laryngectomy without tracheotomy*. Otolaryngol  
45 Head Neck Surg, 2009. **141**(1): p. 70-4.
- 46 152. Alajmo, E., et al., *Conservation surgery for cancer of the larynx in the elderly*. Laryngoscope,  
47 1985. **95**(2): p. 203-5.
- 48 153. Clayburgh, D.R., et al., *Factors associated with supracricoid laryngectomy functional outcomes*.  
49 Head Neck, 2013. **35**(10): p. 1397-403.
- 50 154. Naudo, P., et al., *Complications and functional outcome after supracricoid partial*  
51 *laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **118**(1): p.  
52 124-9.
- 53 155. Decotte, A., et al., *Respiratory complications after supracricoid partial laryngectomy*. Eur Arch  
54 Otorhinolaryngol, 2010. **267**(9): p. 1415-21.
- 55 156. Schindler, A., et al., *Supracricoid laryngectomy: age influence on long-term functional results*.  
56 Laryngoscope, 2009. **119**(6): p. 1218-25.
- 57 157. Alterio, D., et al., *What is the price of functional surgical organ preservation in local-regionally*  
58 *advanced supraglottic cancer? Long-term outcome for partial laryngectomy followed by*  
59 *radiotherapy in 32 patients*. Tumori, 2013. **99**(6): p. 667-75.
- 60 158. Thomas, L., et al., *Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: a systematic*  
61 *review of English language literature*. Cancer Treat Rev, 2012. **38**(3): p. 203-11.
- 62 159. Goeleven, A., et al., *Swallowing and functional outcome after partial laryngectomy: a literature*  
63 *review*. B-ENT, 2005. **1**(4): p. 165-72.

- 1 160. Schröder, U., *Offene horizontale Kehlkopfteilresektion und Cricohyoidoglottopexie*, in *Kopf-Hals-Tumoren - Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts*, A. Dietz, Editor. 2010, Uni-Med: Bremen. p. 93-99.
- 2
- 3 161. Lips, M., et al., *Supracricoid laryngectomy and dysphagia: A systematic literature review*. Laryngoscope, 2015. **125**(9): p. 2143-56.
- 4
- 5 162. Birchall, M., *EaStER - early stage glottic cancer: endoscopic excision for radiotherapy: a feasibility study*. National Research Register N0212194189. 2005.
- 6
- 7 163. Warner, L., et al., *Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(12): p. CD002027.
- 8
- 9
- 10 164. Ogoltsova, E.S., *[Comparative evaluation of the efficacy of radiotherapy, surgery and combined treatment of stage I-II laryngeal cancer (T1-2N0M0) on the basis of co-operative studies]*. Vestn Otorinolaringol, 1990. **3**: p. 3-7.
- 11
- 12 165. Yoo, J., et al., *Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review*. Head Neck, 2014. **36**(12): p. 1807-19.
- 13
- 14 166. Higgins, K.M., et al., *Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **38**(6): p. 603-12.
- 15
- 16 167. Abdurehim, Y., et al., *Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer*. Head Neck, 2012. **34**(1): p. 23-33.
- 17
- 18 168. Feng, Y., B. Wang, and S. Wen, *Laser surgery versus radiotherapy for T1-T2N0 glottic cancer: a meta-analysis*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2011. **73**(6): p. 336-42.
- 19
- 20 169. Greulich, M.T., et al., *Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. **152**(5): p. 811-9.
- 21
- 22 170. Coman, W.B., et al., *Laser Surgery for early glottis cancer*. Head Neck Surg ANZ J Surg, 2003. **73**(Suppl. 1): p. A57.
- 23
- 24 171. Hamilton, D.W., et al., *The recruitment of patients to trials in head and neck cancer: a qualitative study of the EaStER trial of treatments for early laryngeal cancer*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(8): p. 2333-7.
- 25
- 26 172. Arens, C., *Transorale Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Tumoren. [Transoral treatment strategies in head and neck tumors]*. Laryngorhinootologie, 2012. **91 Suppl 1**: p. S86-101.
- 27
- 28 173. Stoeckli, S.J., et al., *Early glottic carcinoma: treatment according patient's preference?* Head Neck, 2003. **25**(12): p. 1051-6.
- 29
- 30 174. Mo, H.L., et al., *Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Lasers Med Sci, 2017. **32**(2): p. 461-467.
- 31
- 32 175. Canis, M., et al., *Results of transoral laser microsurgery for supraglottic carcinoma in 277 patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(8): p. 2315-26.
- 33
- 34 176. Ambrosch, P., et al., *Die transorale Lasermikrochirurgie des Larynxkarzinoms. Eine retrospektive Analyse von 657 Patientenverläufen*. Onkologe, 2001. **7**: p. 505-512.
- 35
- 36 177. Grant, D.G., et al., *Transoral laser microsurgery for carcinoma of the supraglottic larynx*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **136**(6): p. 900-6.
- 37
- 38 178. Iro, H., et al., *Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(11): p. 1245-50.
- 39
- 40 179. Ambrosch, P. and A. Fazel, *Funktionserhaltende Therapie des Kehlkopf- und des Hypopharynxkarzinoms. [Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer]*. Laryngorhinootologie, 2011. **90 Suppl 1**: p. S83-109.
- 41
- 42 180. Motta, G., et al., *CO2 laser treatment of supraglottic cancer*. Head Neck, 2004. **26**(5): p. 442-6.
- 43
- 44 181. Pantazis, D., et al., *Glottic and supraglottic pT3 squamous cell carcinoma: outcomes with transoral laser microsurgery*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. **272**(8): p. 1983-90.
- 45
- 46 182. Breda, E., R. Catarino, and E. Monteiro, *Transoral laser microsurgery for laryngeal carcinoma: Survival analysis in a hospital-based population*. Head Neck, 2015. **37**(8): p. 1181-6.
- 47
- 48 183. Seiwert, T.Y. and E.E. Cohen, *State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1341-8.
- 49
- 50 184. Dietz, A., et al., *Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC)*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(15\_suppl): p. 6025-6025.
- 51
- 52 185. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol, 2009. **92**(1): p. 4-14.
- 53
- 54 186. Blanchard, P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site*. Radiother Oncol, 2011. **100**(1): p. 33-40.
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62

- 1 187. Forastiere, A.A., et al., *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in*  
2 *advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(22): p. 2091-8.
- 3 188. Forastiere, A.A., et al., *Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical*  
4 *treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer*. J  
5 Clin Oncol, 2013. **31**(7): p. 845-52.
- 6 189. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study, G., et al., *Induction chemotherapy plus*  
7 *radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. N  
8 Engl J Med, 1991. **324**(24): p. 1685-90.
- 9 190. Stojan, P., et al., *Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and*  
10 *neck cancer: A systematic review*. Head Neck, 2016. **38 Suppl 1**: p. E2151-8.
- 11 191. Budach, V., et al., *Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with*  
12 *concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head*  
13 *and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial*. Int J Radiat  
14 Oncol Biol Phys, 2015. **91**(5): p. 916-24.
- 15 192. Budach, V., et al., *Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-*  
16 *mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation*  
17 *therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy*  
18 *cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized*  
19 *Trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(6): p. 1125-35.
- 20 193. Bourhis, J., et al., *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or*  
21 *without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-*  
22 *02): an open-label phase 3 randomised trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(2): p. 145-53.
- 23 194. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck*  
24 *cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-*  
25 *induced rash and survival*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 21-8.
- 26 195. Budach, W., et al., *Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus*  
27 *concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell*  
28 *carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials*. Radiother  
29 Oncol, 2016. **118**(2): p. 238-43.
- 30 196. Lefebvre, J.L., et al., *Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or*  
31 *bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study*. J Clin  
32 Oncol, 2013. **31**(7): p. 853-9.
- 33 197. Janoray, G., et al., *Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction*  
34 *Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, +/- Docetaxel for Larynx Preservation*. J Natl  
35 Cancer Inst, 2016. **108**(4).
- 36 198. Brizel, D.M., et al., *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for*  
37 *locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 1998. **338**(25): p. 1798-804.
- 38 199. Adelstein, D.J., et al., *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and*  
39 *two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell*  
40 *head and neck cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(1): p. 92-8.
- 41 200. Budach, W., et al., *A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and*  
42 *combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous*  
43 *cell carcinoma of the head and neck*. BMC Cancer, 2006. **6**: p. 28.
- 44 201. Bonner, J., et al., *Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the*  
45 *Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA  
46 Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **142**(9): p. 842-9.
- 47 202. Bourhis, J., et al., *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a*  
48 *meta-analysis*. Lancet, 2006. **368**(9538): p. 843-54.
- 49 203. Winkist, E., C. Cripps, and C. Agbassi, *Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted*  
50 *therapy in stage III and IV head and neck cancer*. Evidence-Based Series No. 5-12, Version 2.1.  
51 2011, Toronto: Cancer Care Ontario (CCO).
- 52 204. Nutting, C.M., et al., *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in*  
53 *head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial*. Lancet  
54 Oncol, 2011. **12**(2): p. 127-36.
- 55 205. Marta, G.N., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic*  
56 *review and meta-analysis*. Radiother Oncol, 2014. **110**(1): p. 9-15.
- 57 206. Nuyts, S., et al., *Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell*  
58 *carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT).*  
59 *Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity*. Radiother Oncol, 2013. **109**(2): p. 323-9.
- 60 207. Peters, L.J., et al., *Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck*  
61 *cancer: first report of a prospective randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **26**(1):  
62 p. 3-11.

208. Withers, H.R., L.J. Peters, and J.M. Taylor, *Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(2): p. 353-9.
209. Dische, S., et al., *A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer*. Radiother Oncol, 1997. **44**(2): p. 123-36.
210. Nguyen-Tan, P.F., et al., *Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity*. J Clin Oncol, 2014. **32**(34): p. 3858-66.
211. Ghadjar, P., et al., *Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(2): p. 524-31.
212. Bensadoun, R.J., et al., *French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(4): p. 983-94.
213. Blanchard, P., et al., *Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(9): p. 985-92.
214. Dietz, A., et al., *Das chronische Larynxödem als Spätreaktion nach Radiochemotherapie. [Chronic laryngeal edema as a late reaction to radiochemotherapy]*. HNO, 1998. **46**(8): p. 731-8.
215. Mancuso, A.A., et al., *Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 631-7.
216. Pfreundner, L., et al., *Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin and CT-based 3D radiotherapy in patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas--a possibility for organ preservation*. Radiother Oncol, 2003. **68**(2): p. 163-70.
217. Gregoire, V., et al., *Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck*. Radiother Oncol, 2006. **79**(1): p. 15-20.
218. Gregoire, V., et al., *Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines*. Radiother Oncol, 2014. **110**(1): p. 172-81.
219. Brouwer, C.L., et al., *CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines*. Radiother Oncol, 2015. **117**(1): p. 83-90.
220. Lefebvre, J.L., et al., *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): p. 890-9.
221. Lefebvre, J.L., et al., *Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891*. Ann Oncol, 2012. **23**(10): p. 2708-14.
222. Terrell, J.E., S.G. Fisher, and G.T. Wolf, *Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(9): p. 964-71.
223. Grover, S., et al., *Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **92**(3): p. 594-601.
224. Lefebvre, J.L., K.K. Ang, and P. Larynx Preservation Consensus, *Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary*. Head Neck, 2009. **31**(4): p. 429-41.
225. Lefebvre, J.L., K.K. Ang, and P. Larynx Preservation Consensus, *Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(5): p. 1293-303.
226. Pointreau, Y., et al., *Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(7): p. 498-506.
227. Blanchard, P., et al., *Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group*. J Clin Oncol, 2013. **31**(23): p. 2854-60.
228. Timmermans, A.J., et al., *Trends in treatment and survival for advanced laryngeal cancer: A 20-year population-based study in The Netherlands*. Head Neck, 2016. **38** Suppl 1: p. E1247-55.

229. Sanabria, A., et al., *Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials*. *Auris Nasus Larynx*, 2017. **44**(1): p. 18-25.
230. Forastiere, A.A., R.S. Weber, and A. Trotti, *Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(29): p. 3262-8.
231. Hurst, N.J., Jr., et al., *Intratumoral lymphatic vessel density as a predictor of progression-free and overall survival in locally advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer*. *Head Neck*, 2016. **38** **Suppl 1**: p. E417-20.
232. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
233. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
234. Fietkau, R., 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**(18\_suppl): p. 5507-5507.
235. Bernier, J., et al., *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. *Head Neck*, 2005. **27**(10): p. 843-50.
236. Kao, J., et al., *Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(2): p. 362-70.
237. Tupchong, L., et al., *Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. **20**(1): p. 21-8.
238. Langendijk, J.A., et al., *Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Oral Oncol*, 2010. **46**(8): p. 577-85.
239. Mohr, C., et al., *Preoperative Radiochemotherapy and Radical Surgery of Advanced Head and Neck Cancers - Results of a Prospective Multicenter DÖSAK Study*, in *Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx*, H.D. Pape, U. Ganzer, and G. Schmitt, Editors. 1994, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 155-163.
240. Cooper, S.L., J.K. Russo, and S. Chin, *Definitive chemoradiotherapy for esophageal carcinoma*. *Surg Clin North Am*, 2012. **92**(5): p. 1213-48.
241. Bernier, J. and J.C. Horiot, *Altered-fractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer*. *Curr Opin Oncol*, 2012. **24**(3): p. 223-8.
242. Huang, J., et al., *Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(3): p. 555-63.
243. Marshak, G., et al., *Is the delay in starting postoperative radiotherapy a key factor in the outcome of advanced (T3 and T4) laryngeal cancer?* *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. **131**(4): p. 489-93.
244. Suwinski, R., et al., *Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(2): p. 399-412.
245. Christianen, M.E., et al., *Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning*. *Radiation Oncol*, 2011. **101**(3): p. 394-402.
246. Nawka, T. and W. Hosemann, [Voice disorder. *Surgical procedures*]. *Laryngorhinootologie*, 2005. **84** **Suppl 1**: p. S201-12.
247. Arens, C., et al., *Positionspapier der DGHNO und der DGPP - Stand der klinischen und endoskopischen Diagnostik, Evaluation und Therapie von Schluckstörungen bei Kindern und Erwachsenen*. [Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatrics and Pediatric Audiology - current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults]. *Laryngorhinootologie*, 2015. **94** **Suppl 1**: p. S306-54.
248. Langmore, S.E., *Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders*. 2000, New York: Thieme.
249. Murray, J., *The laryngoscopic evaluation of swallowing or fees*, in *Manual of Dysphagia Assessment in Adults*, J. Murray, Editor. 1998, Singular Publishing: Norwich. p. 153-190.
250. Wichmann, G., et al., *Induction chemotherapy followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle induction chemotherapy by a score based on clinical evaluation, computed tomography-based volumetry and (18)F-FDG-PET/CT*. *Eur J Cancer*, 2017. **72**: p. 144-155.
251. Trotti, A., et al., *TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(7): p. 613-24.

252. Machtay, M., et al., *Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: An RTOG analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(18\_suppl): p. 5500-5500.
253. Petkar, I., et al., *Dysphagia-optimised Intensity-modulated Radiotherapy Techniques in Pharyngeal Cancers: Is Anyone Going to Swallow it?* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. **29**(7): p. e110-e118.
254. Zbaren, P., et al., *Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas*. Head Neck, 2007. **29**(1): p. 26-32.
255. Langendijk, J.A., et al., *Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy*. J Clin Oncol, 2008. **26**(22): p. 3770-6.
256. Machtay, M., et al., *Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3582-9.
257. Rosenthal, D.I., et al., *Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey*. Cancer, 2015. **121**(10): p. 1608-19.
258. Dietz, A., et al., *Organerhalt beim fortgeschrittenen Larynx- bzw. Hypopharynxkarzinom durch primäre Radiochemotherapie. Ergebnisse einer multizentrischen Phase-II-Studie. [Organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinoma by primary radiochemotherapy. Results of a multicenter phase II study]*. HNO, 2002. **50**(2): p. 146-54.
259. Dietz, A., et al., *Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial)*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(8): p. 1291-300.
260. Rosenthal, D.I., J.S. Lewin, and A. Eisbruch, *Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(17): p. 2636-43.
261. Tolep, K., C.L. Getch, and G.J. Criner, *Swallowing dysfunction in patients receiving prolonged mechanical ventilation*. Chest, 1996. **109**(1): p. 167-72.
262. Waters, T.M., et al., *Beyond efficacy and effectiveness: conducting economic analyses during clinical trials*. Dysphagia, 2004. **19**(2): p. 109-19.
263. Kulbersh, B.D., et al., *Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life*. Laryngoscope, 2006. **116**(6): p. 883-6.
264. Curtin, H.D., *Imaging of the larynx: current concepts*. Radiology, 1989. **173**(1): p. 1-11.
265. Yamazaki, Y., et al., *Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer*. Ann Nucl Med, 2008. **22**(3): p. 177-84.
266. Ferlito, A., C.E. Silver, and A. Rinaldo, *Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with NO supraglottic and glottic squamous carcinoma*. Laryngoscope, 2008. **118**(4): p. 676-9.
267. Ghouri, A.F., et al., *Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model*. Laryngoscope, 1994. **104**(10): p. 1280-4.
268. Johnson, J.T., et al., *Outcome of open surgical therapy for glottic carcinoma*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1993. **102**(10): p. 752-5.
269. Ramadan, H.H. and G.C. Allen, *The influence of elective neck dissection on neck relapse in NO supraglottic carcinoma*. Am J Otolaryngol, 1993. **14**(4): p. 278-81.
270. Deganello, A., et al., *Effectiveness and pitfalls of elective neck dissection in NO laryngeal cancer*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2011. **31**(4): p. 216-21.
271. Howell-Burke, D., et al., *T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(7): p. 830-5.
272. Samant, S. and K.T. Robbins, *Evolution of neck dissection for improved functional outcome*. World J Surg, 2003. **27**(7): p. 805-10.
273. Bocca, E., et al., *Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research*. Laryngoscope, 1984. **94**(8): p. 1086-90.
274. Erdag, T.K., et al., *Is elective neck dissection necessary for the surgical management of T2N0 glottic carcinoma?* Auris Nasus Larynx, 2013. **40**(1): p. 85-8.
275. Fein, D.A., et al., *Neck failure in T2N0 squamous cell carcinoma of the true vocal cords: the Fox Chase experience and review of the literature*. Am J Clin Oncol, 1997. **20**(2): p. 154-7.
276. Gallo, O., et al., *Evolution of elective neck dissection in NO laryngeal cancer*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2006. **26**(6): p. 335-44.

277. Mendenhall, W.M., et al., *Is elective neck treatment indicated for T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx?* Radiother Oncol, 1989. **14**(3): p. 199-202.
278. Spector, J.G., et al., *Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery.* Head Neck, 1999. **21**(2): p. 116-23.
279. Terhaard, C.H., et al., *T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 1992. **17**(5): p. 393-402.
280. Yang, C.Y., et al., *Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile?* Laryngoscope, 1998. **108**(7): p. 1006-8.
281. Gallo, O., I. Fini-Storchi, and L. Napolitano, *Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3).* Head Neck, 2000. **22**(4): p. 386-92.
282. Hilly, O., et al., *Elective neck dissection during salvage total laryngectomy--a beneficial prognostic effect in locally advanced recurrent tumours.* Clin Otolaryngol, 2015. **40**(1): p. 9-15.
283. Pantel, M., et al., *Diversity of treatment of T2N0 glottic cancer of the larynx: lessons to learn from epidemiological cancer registry data.* Acta Otolaryngol, 2011. **131**(11): p. 1205-13.
284. Schröder, U., *Aktueller Stellenwert der offenen Larynxteilresektion unter besonderer Berücksichtigung der suprakrikoidalen Teilresektionen. [Current value of open-preservation surgery with special emphasis given to the supracricoid laryngectomy].* Laryngorhinootologie, 2007. **86**(7): p. 490-9.
285. Sparano, A., et al., *Extending the inferior limits of supracricoid partial laryngectomy: a clinicopathological correlation.* Laryngoscope, 2005. **115**(2): p. 297-300.
286. Schröder, U., B. Wollenberg, and K.L. Bruchhage, *Stellenwert der suprakrikoidalen Teilresektion beim moderat fortgeschrittenen Glottiskarzinom (T3-T4a). [The value of supracricoid partial laryngectomy in moderately advanced laryngeal cancer (T3-T4a)].* HNO, 2015. **63**(11): p. 741-6.
287. Dietz, A., *Kopf-Hals-Tumoren - Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts.* 2008, Bremen: UNI-MED.
288. Kleinsasser, O., *Tumoren des Larynx und des Hypopharynx.* 1987, Stuttgart, New York: Thieme.
289. Bootz, F. and S. Keiner, *Rekonstruktionsverfahren zum Wiederaufbau des Hypopharynx nach Tumorexstirpation. [Reconstructive procedures for restoring the hypopharynx after tumor excision].* HNO, 1998. **46**(2): p. 87-9.
290. Remmert, S., G. Müller, and H. Weerda, *Revaskularisierte überlange Jejunumsegmente in der einzeitigen Wiederherstellung von Stimm- und Schluckfunktion nach totaler Laryngopharyngektomie. [Revascularized over-long jejunum segments in single stage reconstruction of voice and deglutition function after total laryngopharyngectomy].* HNO, 1993. **41**(10): p. 485-90.
291. Remmert, S., et al., *Die Stimmrehabilitation mit dem Jejunumsprechsiphon: Der Biventerzugel, eine Modifikation zur Vermeidung von Aspirationen. [Voice rehabilitation with the jejunum speech siphon: the biventer rein, a modification for prevention of aspiration].* Laryngorhinootologie, 1994. **73**(2): p. 84-7.
292. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET) PET / Computertomographie (CT) bei Kopf-Hals-Tumoren vom 16. März 2017.* 2017, Berlin: G-BA.
293. van der Putten, L., et al., *Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome.* Oral Oncol, 2011. **47**(4): p. 296-301.
294. Viani, L., P.M. Stell, and J.E. Dalby, *Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma.* Cancer, 1991. **67**(3): p. 577-84.
295. Santoro, R., et al., *Salvage surgery after unsuccessful radiotherapy in early glottic cancer.* B-ENT, 2014. **10**(2): p. 113-20.
296. de Vincentiis, M., et al., *Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: Emerging role of supracricoid partial laryngectomy.* Head & Neck, 2015. **37**(1): p. 84-91.
297. Pukander, J., et al., *Endoscopic laser surgery for laryngeal cancer.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2001. **258**(5): p. 236-9.
298. Steiner, W., et al., *Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy.* Head Neck, 2004. **26**(6): p. 477-84.
299. Piazza, C., et al., *Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **133**(10): p. 1037-43.

300. Roedel, R.M., et al., *Transoral laser microsurgery for recurrence after primary radiotherapy of early glottic cancer*. *Auris Nasus Larynx*, 2010. **37**(4): p. 474-81.
301. Ramakrishnan, Y., et al., *Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radio recurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature*. *Head Neck*, 2014. **36**(2): p. 280-5.
302. Paleri, V., et al., *Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radio recurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature*. *Cancer*, 2011. **117**(12): p. 2668-76.
303. Laccourreye, O., et al., *Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy*. *Laryngoscope*, 1996. **106**(4): p. 495-8.
304. Leon, X., et al., *Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007. **264**(7): p. 809-14.
305. Marionni, G., et al., *The role of supracricoid laryngectomy for glottic carcinoma recurrence after radiotherapy failure: a critical review*. *Acta Otolaryngol*, 2006. **126**(12): p. 1245-51.
306. Mooney, W.W., et al., *Salvage vertical partial laryngectomy for radiation failure in early glottic carcinoma*. *ANZ J Surg*, 2002. **72**(10): p. 746-9.
307. Nichols, R.D. and S.A. Mickelson, *Partial laryngectomy after irradiation failure*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1991. **100**(3): p. 176-80.
308. Pellini, R., V. Manciooco, and G. Spriano, *Functional outcome of supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy: radiation failure vs previously untreated cases*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. **132**(11): p. 1221-5.
309. Pellini, R., et al., *Supracricoid partial laryngectomies after radiation failure: a multi-institutional series*. *Head Neck*, 2008. **30**(3): p. 372-9.
310. Strauss, M., *Hemilaryngectomy rescue surgery for radiation failure in early glottic carcinoma*. *Laryngoscope*, 1988. **98**(3): p. 317-20.
311. Toma, M., et al., *Partial laryngectomy to treat early glottic cancer after failure of radiation therapy*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002. **128**(8): p. 909-12.
312. Watters, G.W., S.G. Patel, and P.H. Rhys-Evans, *Partial laryngectomy for recurrent laryngeal carcinoma*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2000. **25**(2): p. 146-52.
313. Grant, D.G., et al., *Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal and pharyngeal cancer*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008. **138**(5): p. 606-13.
314. Quer, M., et al., *Endoscopic laser surgery in the treatment of radiation failure of early laryngeal carcinoma*. *Head Neck*, 2000. **22**(5): p. 520-3.
315. Agra, I.M., et al., *Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. **129**(12): p. 1317-21.
316. Ganly, I., et al., *Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. **132**(1): p. 59-66.
317. Goodwin, W.J., Jr., *Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means?* *Laryngoscope*, 2000. **110**(3 Pt 2 Suppl 93): p. 1-18.
318. Holsinger, F.C., et al., *Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer*. *Head Neck*, 2006. **28**(9): p. 779-84.
319. Liang, J.W., et al., *Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors*. *Auris Nasus Larynx*, 2015. **42**(5): p. 353-9.
320. Putten, L., et al., *Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review*. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2015. **35**(3): p. 162-72.
321. Dedititis, R.A., et al., *Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy*. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2007. **27**(1): p. 2-5.
322. Khan, N.A., et al., *Fistula rates after salvage laryngectomy: comparing pectoralis myofascial and myocutaneous flaps*. *Laryngoscope*, 2014. **124**(7): p. 1615-7.
323. Patel, U.A., et al., *Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. **139**(11): p. 1156-62.
324. Aires, F.T., et al., *Efficacy of stapler pharyngeal closure after total laryngectomy: A systematic review*. *Head Neck*, 2014. **36**(5): p. 739-42.
325. Jing, S.S., T. O'Neill, and J.J. Clibbon, *A comparison between free gracilis muscle flap and pedicled pectoralis major flap reconstructions following salvage laryngectomy*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014. **67**(1): p. 17-22.
326. Paleri, V., et al., *Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: a systematic review*. *Laryngoscope*, 2014. **124**(8): p. 1848-53.
327. Sayles, M. and D.G. Grant, *Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis*. *Laryngoscope*, 2014. **124**(5): p. 1150-63.

328. Schwaab, G., et al., *Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy*. Am J Surg, 1994. **168**(5): p. 474-5.
329. Shah, J.P., T.R. Loree, and L. Kowalski, *Conservation surgery for radiation-failure carcinoma of the glottic larynx*. Head Neck, 1990. **12**(4): p. 326-31.
330. Haraf, D.J., R.R. Weichselbaum, and E.E. Vokes, *Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease*. Ann Oncol, 1996. **7**(9): p. 913-8.
331. Pomp, J., P.C. Levendag, and W.L. van Putten, *Reirradiation of recurrent tumors in the head and neck*. Am J Clin Oncol, 1988. **11**(5): p. 543-9.
332. Stevens, K.R., Jr., A. Britsch, and W.T. Moss, *High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. **29**(4): p. 687-98.
333. Emami, B., et al., *Reirradiation of recurrent head and neck cancers*. Laryngoscope, 1987. **97**(1): p. 85-8.
334. Dawson, L.A., et al., *Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **50**(2): p. 377-85.
335. Ohizumi, Y., et al., *Complications following re-irradiation for head and neck cancer*. Am J Otolaryngol, 2002. **23**(4): p. 215-21.
336. Aaltonen, L.M., et al., *Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **90**(2): p. 255-60.
337. Spielmann, P.M., S. Majumdar, and R.P. Morton, *Quality of life and functional outcomes in the management of early glottic carcinoma: a systematic review of studies comparing radiotherapy and transoral laser microsurgery*. Clin Otolaryngol, 2010. **35**(5): p. 373-82.
338. Cohen, S.M., et al., *Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. **115**(8): p. 581-6.
339. Singh, A., et al., *Multidimensional assessment of voice after vertical partial laryngectomy: a comparison with normal and total laryngectomy voice*. J Voice, 2008. **22**(6): p. 740-5.
340. Biacabe, B., et al., *Phonatory mechanisms after vertical partial laryngectomy with glottic reconstruction by false vocal fold flap*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001. **110**(10): p. 935-40.
341. Denk, D.M., *Funktionelle Therapie oropharyngealer Dysphagien nach Kopf-Hals-Tumoren*, in *Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen, Band 2: Therapie*, G. Böhme, Editor. 2006, Urban & Fischer: München. p. 402-422.
342. Laccourreye, O., et al., *Vertical partial laryngectomy versus supracricoid partial laryngectomy for selected carcinomas of the true vocal cord classified as T2N0*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000. **109**(10 Pt 1): p. 965-71.
343. Davis, R.K., et al., *Endoscopic supraglottic laryngectomy with postoperative irradiation*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2004. **113**(2): p. 132-8.
344. Peretti, G., et al., *Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. **115**(11): p. 827-32.
345. Rodrigo, J.P., et al., *Transoral laser surgery for supraglottic cancer*. Head Neck, 2008. **30**(5): p. 658-66.
346. Prades, J.M., et al., *Extended and standard supraglottic laryngectomies: a review of 110 patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2005. **262**(12): p. 947-52.
347. Sevilla, M.A., et al., *Supraglottic laryngectomy: analysis of 267 cases*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008. **265**(1): p. 11-6.
348. Wiskirska-Woznica, B., et al., *Voice estimation in patients after reconstructive subtotal laryngectomy*. Head Neck Oncol, 2011. **3**: p. 46.
349. Benito, J., et al., *Aspiration after supracricoid partial laryngectomy: Incidence, risk factors, management, and outcomes*. Head Neck, 2011. **33**(5): p. 679-85.
350. Dicks, P., *Laryngektomie: Logopädische Therapie bei Kehlkopflosigkeit*. 2007, Idstein: Schulz-Kirchner.
351. Ackerstaff, A.H., et al., *Improvements in respiratory and psychosocial functioning following total laryngectomy by the use of a heat and moisture exchanger*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1993. **102**(11): p. 878-83.
352. Balle, V.H., L. Rindso, and J. Thomsen, *Speech rehabilitation by Provox voice prosthesis combined with heat and moisture exchange filters*. Acta Otolaryngol Suppl, 1997. **529**: p. 251-3.
353. Bundesverband Medizintechnologie (BVMed), *Empfehlung für die Versorgung von laryngektomierten Patienten. Informationsbroschüre*. 2014, Berlin: BVMed.
354. Seidl, R.O. and R. Nusser-Müller-Busch, *Trachealkanülen: Segen und Fluch*, in *Die Therapie des Facio-Oralen Trakts. F.O.T.T. nach Kay Coombes. 4. Auflage*, R. Nusser-Müller-Busch, Editor. 2015, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 201-219.

355. Studer, G., et al., *Empfehlung für die Zahnsanierung vor intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT). UniversitätsSpital Zurich (USZ)-Richtlinien-Anpassung. [Recommendations for dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Adaptation of the University Hospital Zurich (USZ) guidelines]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2007. **117**(6): p. 637-47.
356. Grötz, K.A., *Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich*. 2001, Berlin: Quintessenz.
357. Grötz, K.A., *Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn, Mund- und Kieferheilkunde, Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Medizinische Physik und Strahlenbiologie Abstimmung mit dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltungskunde [Dental care for patients with antineoplastic radiotherapy of the head and neck]*. Strahlenther Onkol, 2003. **179**(4): p. 275-8.
358. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) and Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). *Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie. S2e-Leitlinien, Version 1.2. AWMF-Register-Nr.: 052/014*. 2015; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/052\\_014\\_S2e\\_Radioonkologie\\_Supportive\\_Massnahmen\\_2015-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/052_014_S2e_Radioonkologie_Supportive_Massnahmen_2015-11.pdf).
359. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 1.1. AWMF-Register-Nr.: 032/054OL*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.
360. Ludwig, E., *Zahnärztliche Betreuung bei Tumortherapie der Kopf-Hals-Region. Teil 1: Radiatio. [Dental care in case of head and neck cancer--Part I: Radiotherapy]*. Laryngorhinootologie, 2008. **87**(12): p. 885-97; quiz 898-902.
361. De Moor, R.J., et al., *Two-year clinical performance of glass ionomer and resin composite restorations in xerostomic head- and neck-irradiated cancer patients*. Clin Oral Investig, 2011. **15**(1): p. 31-8.
362. Aitasalo, K., et al., *A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible*. Head Neck, 1998. **20**(5): p. 411-7.
363. Kielbassa, A.M. and H. Meyer-Lueckel, *Die Auswirkungen von Speichersatzmitteln und Mundspülösungen auf Dentin. [Effects of saliva substitutes and mouthwash solutions on dentin]*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2001. **111**(9): p. 1060-6.
364. Kielbassa, A.M., S.P. Shohadai, and J. Schulte-Monting, *Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel*. Support Care Cancer, 2001. **9**(1): p. 40-7.
365. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al. *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 0.3.0 (Konsultationsfassung). AWMF-Register-Nr.: 032/024OL*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
366. Kähler, K.C. and A. Hauschild, *Hautveränderungen durch „targeted therapies“*. best practice onkologie, 2009. **4**(1): p. 42-49.
367. Gutzmer, R., et al., *Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(8): p. 133-40.
368. Nusser-Müller-Busch, R. and R. Horst, *Die Manuelle Schlucktherapie – Reset the brain*. FORUM Logopädie, 2011. **25**(3): p. 6-13.
369. Seidl, R.O. and R. Nusser-Müller-Busch, *Schluckrehabilitation nach moderner Tumortherapie im Kopf-Hals-Bereich. [Posttreatment rehabilitation of swallowing in patients with head and neck cancer]*. Laryngorhinootologie, 2007. **86**(12): p. 846-52.
370. Motzko, M., U. Mlynckzak, and C. Prinzen, *Stimm- und Schlucktherapie nach Larynx- und Hypopharynxkarzinomen*. 2004, München: Elsevier.
371. Bindewald, J., et al., *Lebensqualität und Sprachverständlichkeit bei Patienten mit Kehlkopfkarzinom - Relevanz des "Zufriedenheitsparadoxes". [Quality of life and voice intelligibility in laryngeal cancer patients--relevance of the "satisfaction paradox"]*. Laryngorhinootologie, 2007. **86**(6): p. 426-30.
372. Meyer, A., et al., *Schluckstörungen nach Kehlkopfteilresektion. Auftretshäufigkeit und Prädiktoren. [Swallowing disorders after partial laryngectomy. Prevalence and predictors]*. HNO, 2012. **60**(10): p. 892-900.
373. Bartolome, G. and H. Schröter-Morasch, *Schluckstörungen: Diagnostik und Rehabilitation. 5. Auflage*. 2013, München: Elsevier.
374. Lazarus, C.L., et al., *Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy*. Laryngoscope, 1996. **106**(9 Pt 1): p. 1157-66.
375. Gillespie, M.B., et al., *Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment*. Laryngoscope, 2004. **114**(8): p. 1362-7.

376. Wollbruck, D., et al., *Psychoonkologie für Logopäden und Sprechwissenschaftler: Begründung und Konzeption des Kurses PSYKOL. [Psycho-oncology for speech therapists: establishment and conception of the course PSYKOL]*. HNO, 2013. **61**(12): p. 1026-31.
377. Perry, A.R., M.A. Shaw, and S. Cotton, *An evaluation of functional outcomes (speech, swallowing) in patients attending speech pathology after head and neck cancer treatment(s): results and analysis at 12 months post-intervention*. J Laryngol Otol, 2003. **117**(5): p. 368-81.
378. Singer, S., et al., *Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy--update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I*. Head Neck, 2013. **35**(9): p. 1331-8.
379. Neumann, A. and H.J. Schultz-Coulon, *Management von Komplikationen nach prothetischer Stimmrehabilitation. [Management of complications after prosthetic voice rehabilitation]*. HNO, 2000. **48**(7): p. 508-16.
380. Singer, S., et al., *Berufliche Rehabilitation nach Laryngektomie. [Vocational rehabilitation after total laryngectomy]*. Laryngorhinootologie, 2013. **92**(11): p. 737-45.
381. Herranz, J. and J. Gavilan, *Psychosocial adjustment after laryngeal cancer surgery*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999. **108**(10): p. 990-7.
382. Sako, K., et al., *Speech and vocational rehabilitation of the laryngectomized patient*. J Surg Oncol, 1974. **6**(3): p. 197-202.
383. Laptchenko, S.N., et al., *[Medico-social and economic aspects of the rehabilitation of patients with laryngeal cancer]*. Vestn Otorinolaringol, 1990: p. 11-14.
384. Schraub, S., et al., *[Surveillance and rehabilitation of cancers of upper respiratory and digestive tracts]*. Rev Prat, 1995. **45**(7): p. 861-4.
385. Lazo, V.V., *[Possibilities of vocational rehabilitation after laryngectomy for cancer]*. Zh Ushn Nos Gori Bolezn, 1976(1): p. 29-34.
386. Natvig, K., *Study No. 4: Social, occupational and personal factors related to vocational rehabilitation*. J Otolaryngol, 1983. **12**(6): p. 370-6.
387. Bremerich, A. and W. Stoll, *Die Rehabilitation nach Laryngektomie aus der Sicht der Betroffenen. [Rehabilitation following laryngectomy from the viewpoint of the affected patients]*. HNO, 1985. **33**(5): p. 220-3.
388. Matzker, J. and J. Genschow, *Wie lebt der Laryngektomierte? Ergebnisse einer Befragung von 90 Laryngektomierten. [How does the patient with laryngectomy live? Results of a survey of 90 patients]*. Z Laryngol Rhinol Otol, 1970. **49**(5): p. 290-300.
389. Mehnert, A., *Employment and work-related issues in cancer survivors*. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. **77**(2): p. 109-30.
390. Singer, S., et al., *Co-morbid mental health conditions in cancer patients at working age--prevalence, risk profiles, and care uptake*. Psychooncology, 2013. **22**(10): p. 2291-7.
391. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), and Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 1.1. AWMF-Register-Nr.: 032/051OL*. 2014; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>.
392. Singer, S., et al., *Comorbid mental disorders in laryngectomees*. Onkologie, 2005. **28**(12): p. 631-6.
393. Singer, S., et al., *Häufigkeit psychischer Begleiterkrankungen und der Wunsch nach psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten im Akutkrankenhaus. [Prevalence of concomitant psychiatric disorders and the desire for psychosocial help in patients with malignant tumors in an acute hospital]*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132**(40): p. 2071-6.
394. Mehnert, A., et al., *Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities*. J Clin Oncol, 2014. **32**(31): p. 3540-6.
395. Kugaya, A., et al., *Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer*. Cancer, 2000. **88**(12): p. 2817-23.
396. Meyer, A., et al., *Psychological distress and need for psycho-oncological support in spouses of total laryngectomized cancer patients--results for the first 3 years after surgery*. Support Care Cancer, 2015. **23**(5): p. 1331-9.
397. Katz, M.R., et al., *Screening for depression in head and neck cancer*. Psychooncology, 2004. **13**(4): p. 269-80.
398. Keller, M., et al., *Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach*. Ann Oncol, 2004. **15**(8): p. 1243-9.
399. Singer, S., et al., *Identifying tumor patients' depression*. Support Care Cancer, 2011. **19**(11): p. 1697-703.
400. Singer, S., et al., *Predictors of emotional distress in patients with head and neck cancer*. Head Neck, 2012. **34**(2): p. 180-7.

- 1 401. Tschiesner, U., et al., *Entwicklung eines ICF-basierten Leitfadens für die Beurteilung*  
2 *funktioneller Aspekte bei Kopf-Hals-Tumoren. [Development of an ICF-based clinical practice*  
3 *guideline for the assessment of function in head and neck cancer]*. Laryngorhinootologie,  
4 2013. **92**(5): p. 314-25.
- 5 402. Zebralla, V., et al., *Vorstellung des Screeningsystems (OncoFunction) für Funktionsstörungen*  
6 *im Kopf-Hals-Tumor-Follow-up. [Introduction of the Screening Tool OncoFunction for Functional*  
7 *Follow-up of Head and Neck Patients]*. Laryngorhinootologie, 2016. **95**(2): p. 118-24.
- 8 403. Faller, H., et al., *Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of*  
9 *life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2013.  
10 **31**(6): p. 782-93.
- 11 404. Penner, H., et al., *Logopädisches Vorgehen bei Dysphagien im Rahmen der Palliativmedizin*.  
12 Palliativmedizin, 2010. **11**(02): p. 61-75.
- 13 405. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al.  
14 *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Version*  
15 *1.1. AWMF-Register-Nr.: 128/001OL. 2015; Available from: [http://www.leitlinienprogramm-](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/)*  
16 *onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/*.
- 17 406. World Health Organization (WHO), *Palliative Care. Cancer control: Knowledge into Action. WHO*  
18 *guide for effective programmes. Module 5. 2007, Geneva: WHO.*
- 19 407. Radbruch, L., S. Payne, and European Association for Palliative Care (EAPC), *White Paper on*  
20 *standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1*. European Journal of  
21 Palliative Care, 2009. **16**(6): p. 278-289.
- 22 408. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. N  
23 Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1856-1867.
- 24 409. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*.  
25 N Engl J Med, 2008. **359**(11): p. 1116-27.
- 26 410. Seiwert, T.Y., et al., *Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or*  
27 *metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label,*  
28 *multicentre, phase 1b trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(7): p. 956-965.
- 29 411. Bauml, J., et al., *Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck*  
30 *Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(14): p. 1542-1549.
- 31 412. Haas, I., U. Hauser, and U. Ganzer, *The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients*.  
32 Eur Arch Otorhinolaryngol, 2001. **258**(4): p. 177-83.
- 33 413. Boysen, M., et al., *The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the*  
34 *head and neck*. Eur J Cancer, 1992. **28**(2-3): p. 426-30.
- 35 414. Bjordal, K., et al., *A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part*  
36 *II: Longitudinal data*. Laryngoscope, 2001. **111**(8): p. 1440-52.
- 37 415. Gao, S., et al., *18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck*  
38 *cancer after definitive treatment. A meta-analysis*. Oral Oncol, 2014. **50**(3): p. 163-7.
- 39 416. Fukuhara, T., et al., *Usefulness of chest CT scan for head and neck cancer*. Auris Nasus Larynx,  
40 2015. **42**(1): p. 49-52.
- 41 417. Jackel, M.C., et al., *Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper*  
42 *aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery*. Laryngoscope, 2007. **117**(2): p. 350-  
43 6.
- 44 418. Preuss, S.F., et al., *Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients*  
45 *after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer*. Acta Otolaryngol, 2009. **129**(8): p. 881-5.
- 46 419. Canis, M., et al., *Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases*.  
47 Head Neck, 2015. **37**(6): p. 889-95.
- 48 420. Remacle, M., et al., *Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working*  
49 *Committee, European Laryngological Society*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000. **257**(4): p. 227-  
50 31.
- 51 421. Remacle, M., et al., *Proposal for revision of the European Laryngological Society classification*  
52 *of endoscopic cordectomies*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. **264**(5): p. 499-504.
- 53 422. Shenoy, A.M., et al., *The utility of second look microlaryngoscopy after trans oral laser*  
54 *resection of laryngeal cancer*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **64**(2): p. 137-41.
- 55 423. Motta, G., et al., *[Microlaryngoscopy treatment of laryngeal dysplasia with CO2 laser]*. Acta  
56 Otorhinolaryngol Ital, 2001. **21**(1): p. 32-43.
- 57 424. Motta, G., et al., *[Use of CO2 laser in conservative surgery of glottic tumors]*. Acta  
58 Otorhinolaryngol Ital, 1991. **11**(1): p. 25-34.
- 59 425. Piazza, C., et al., *Atypical carcinoid tumour of the larynx treated with CO2 laser excision: case*  
60 *report*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2003. **23**(1): p. 43-6.
- 61 426. Wang, Y., et al., *Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients*  
62 *with head and neck squamous cell carcinomas*. Sci Transl Med, 2015. **7**(293): p. 293ra104.

- 1 427. Bettgowda, C., et al., *Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human*  
2 *malignancies*. Sci Transl Med, 2014. 6(224): p. 224ra24.
- 3 428. Braig, F., et al., *Liquid biopsy monitoring uncovers acquired RAS-mediated resistance to*  
4 *cetuximab in a substantial proportion of patients with head and neck squamous cell*  
5 *carcinoma*. Oncotarget, 2016. 7(28): p. 42988-42995.
- 6 429. Wu, X.L., et al., *Diagnostic and Prognostic Value of Circulating Tumor Cells in Head and Neck*  
7 *Squamous Cell Carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2016. 6: p. 20210.
- 8 430. Grisanti, S., et al., *Circulating tumor cells in patients with recurrent or metastatic head and*  
9 *neck carcinoma: prognostic and predictive significance*. PLoS One, 2014. 9(8): p. e103918.
- 10 431. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten*  
11 *Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
- 12 432. *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das*  
13 *Leitlinienprogramm Onkologie*. 2017, Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche  
14 Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der  
15 Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).

16