

Leitlinienreport der S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"

AWMF Registernummer 007-1000L

Version 2.0 November 2012

Leitlinienreport

Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Dr. Wolff K.-D., LL-Koordinator, DGMKG

PD Dr. Nast A., Rosumeck S, Dr. Sammain A. (division of Evidence Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin)

Dr. Follmann M., MPH MSc (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Leitlinienprogramm Onkologie)

Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

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

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

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Finanzierung der Leitlinie

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

Kontakt

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
Tel.: 004989 4140-2921
Fax: 004989 4140-4993
wolff@mkg.med.tum.de
www.med.tum.de

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	10
1.1. Projektablauf	10
1.2. Weitere Leitliniendokumente.....	11
1.3. Finanzierung der Leitlinie	11
2. Geltungsbereich und Zweck	12
2.1. Adressaten.....	12
2.2. Zielsetzung	12
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
3.1. Fachgesellschaften.....	14
4. Fragestellung und Gliederung	18
5. Methodik	22
5.1. Evidenzbasierung.....	22
5.1.1. Leitlinienadaptation	25
5.1.1.1. Recherche.....	25
5.1.1.2. Auswahl der Leitlinien	26
5.1.1.3. Leitlinienbewertung	26
5.1.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen	27
5.1.1.5. Adaptierungsprozess.....	28
5.1.1.6. Weitere genutzte Leitlinien	28
5.1.2. Systematische Reviews und Meta-Analysen	28
5.1.3. de Novo	29
5.1.3.1. Recherche.....	29
5.1.3.2. Auswahl der Evidenz.....	35
5.1.3.3. Bewertung der Evidenz	36
5.1.3.4. Evidenzsynthese	37
5.2. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung	73
5.2.1. Evidenzgrade	73

5.2.2. Empfehlungsgraduierung	74
5.2.3. Formale Konsensusverfahren.....	76
5.2.4. Konsensuskonferenz	76
6. Qualitätsindikatoren.....	78
7. Externe Begutachtung und Verabschiedung	80
8. Redaktionelle Unabhängigkeit.....	81
9. Verbreitung und Implementierung	91
10. Gültigkeitsdauer der Leitlinie	92
11. Literaturverzeichnis.....	93
12. Anhänge.....	101
12.1. Literaturbeurteilungsformular.....	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
>/<	superior/inferior
>>/<<	significantly superior/inferior
+	positiv
-	negativ
5-FU	5-Fluoruracil
AAT	arm abduction test
AEK	Arbeitsgemeinschaft Experimentelle Krebsforschung
AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ANOVA	Analysis of Variance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BLD	baseline differences
BMI	Body Mass Index
C	control
CBCT	Cone-Beam CT
CE	clinical examination
CE-CT	Contrast Enhanced CT
CI	confidence interval
CK20-RT-PCR	cytokeratin 20 reverse transcription polymerase chain reaction
CND	comprehensive neck dissection
cN (pN)	clinical N-stage (pathologischer N-stage)
CT / MRI	Computed Tomography / Magnetic Resonance Imaging
cT (pT)	clinical T-stage (pathologischer T-stage)
CUP	Cancer of unknown primary
CXR	chest-X-ray
DFS	disease free survival
(DW)-MRI	diffusion-weighted magnetic resonance imaging
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich
DVSG	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen
ECS	extra capsular spread
EGF	endothelial growth factor
END	elective neck dissection
FDG	Fluorodeoxyglukose
FDG-PET	fluorodesoxy glucose-positron emission tomography
FET-PET	fluoroethyltyrosine-positron emission tomography
FN	false negative
FNB	Feinnadelbiopsie
FNR	false negative rate
FP	false positive
GTV	gross tumor volume
HE	histological staging
HGIN	high grade intraepithelial neoplasia
HN-malig.	head and neck malignancy
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Human Papilloma Virus
HR-QOL	health-related quality of life
IHC	immunohistochemistry
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k	Kappa
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
KQ	key question
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LLC	lower lip carcinoma
LN	lymph node
LNm	lymph node metastasis
LS	lymphoscintigraphy
LCR	locoregional recurrence
MIBI	methoxyisobutylisonitrile
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MM	marginal mandibulectomy
MRND	modified radical neck dissection
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MSCT	multislice computed tomography
n.a.	not applicable
NBI	narrow band imaging
NCR	neck control rate
ND	neck dissection
NHS	National Health Service
NPQ	negative probability quotient
NPV	negative predictive value
ns	not significant
OBS	observation
OCLNM	occult cervical lymph node metastasis
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
OM	occult metastasis
OOSCC	oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma
OPG	orthopantomogramm
OR	odds ratio
OS	overall survival
OSCC	oral squamous cell carcinoma
p	p-value
PET	Positronen Emissions Tomographie
PNI	peripheral nerve invasion
PPQ	positive probability quotient
PPV	positive predictive value
PR	panoramic radiography
PT	primary tumour
pt.	patient
pts.	patients
QOL	quality of life
RCT	randomised controlled trial

RND	radical neck dissection
ROC	receiver operating characteristics
RT	radiotherapy
SAN	spinal accessory nerve
SCC	squamous cell carcinoma
SCM	sternocleidomastoideus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SL/SLN/SN	sentinel lymph node
SLNB/SNB/SLB	sentinel lymph node biopsy
SM	segmental mandibulectomy
SND	selective neck dissection
SOHND/SOND	selective supraomohyoid neck dissection
SPECT	Single Photon Emissions Computed Tomographie
SPIR	spectral presaturation with inversion recovery
ss	statistically significant/statistically significant difference
SS-IHC	serial sections with immunohistochemistry
STIR	short term inversion recovery
SUV	standardized uptake value
tn	true negative
TND	therapeutic neck dissection (RND, MRND, SND)
TNM	tumor node metastasis
tp	true positive
TV	tumour volume
TYR-PET	Tyrosin Positronen Emissions Tomographie
UADT	upper aerodigestive tract (excludes parotis, skin; includes tonsils)
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultraschall
US+CAD	ultrasonographie + computer aided diagnosis
USgFNAC	ultrasonography guided fine needle aspiration cytology
UW-QOL	University of Washington Quality of Life Questionnaire
v	volume
WHO	World Health Organisation
WW	watch and wait

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 AGREE II Bewertung der SIGN–Leitlinie	26
Abbildung 2 Screeningprozess Meta–Analysen/ Systematische Reviews	29
Abbildung 3 Literaturrecherche	34
Abbildung 4 Sichtung der Abstracts	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammensetzung der LL-Gruppe	14
Tabelle 2 Arbeitsgruppeneinteilung.....	17
Tabelle 3 Initial konsentierete Schlüsselfragen	18
Tabelle 4 PICO-Schema zur Keyquestion 1	22
Tabelle 5 PICO-Schema zur Keyquestion 2	23
Tabelle 6 PICO-Schema zur Keyquestion 3	23
Tabelle 7 PICO-Schema zur Keyquestion 4	24
Tabelle 8 PICO-Schema zur Keyquestion 5	25
Tabelle 9 Beispielhafte Suchstrategie in Medline	30
Tabelle 10 Keyquestion 1	37
Tabelle 11 Keyquestion 2	45
Tabelle 12 Keyquestion 3	50
Tabelle 13 Keyquestion 4	65
Tabelle 14 Keyquestion 5	71
Tabelle 15 Evidenzgrade	73
Tabelle 16 Empfehlungsgrade	75
Tabelle 17 Konsensusstärke	76
Tabelle 18 Übersicht Interessenkonflikte	82

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Projektablauf

Um das wichtigste Therapieziel einer nachhaltigen Prognoseverbesserung und Steigerung der Lebensqualität beim Mundhöhlenkarzinom zu erreichen, soll - auch im Hinblick auf die Einführung der Kopf-Hals Module innerhalb zertifizierter onkologischer Zentren - die interdisziplinär angelegte Therapie auf das Fundament einer Evidenz-basierten Leitlinie (S3) gestellt werden. Hierzu wurde im März 2010 der Hauptantrag zur Förderung durch das LL-Programm Onkologie der DKG eingereicht und am 16.07.2010 durch den Lenkungsausschuss genehmigt. Alle Fachgruppen der Sektion B sowie alle tumororientierten AG's der Fachgesellschaften wurden zur Mitarbeit eingeladen. Bei nur wenigen Absagen setzt sich die LL-Gruppe aus 21 Fachdisziplinen, Arbeitskreisen, Vereinen oder Selbsthilfegruppen zusammen. Das "kick off"- Meeting fand am 22.11.2010 mit 37 Teilnehmern statt. Für Aufarbeitung der Literatur wurde die Expertengruppe um PD Dr. Nast, Charité Berlin, beauftragt, welche die systematische Datenbankanalyse und Evidenzaufarbeitung im August 2011 beendet hat. Konsentierete Schlüsselfragen für die de-novo Recherche betrafen bildgebende Verfahren, weiterführende Untersuchungen sowie die Radikalität der Neckdissection und der Resektion des Unterkiefers. Bei der Sichtung bereits bestehender LL erwies sich die SIGN-Leitlinie des NHS (2006) als adaptionsfähig. Es wurden 5 Schlüsselfragen definiert und darüber hinaus 43 weitere Fragen innerhalb von 14 Themenkomplexen konsentiert, deren Bearbeitung auf 8 verschiedene Gruppen unterteilt wurde, nämlich AG 1: Epidemiologie, Auslösende Faktoren, Früherkennung, AG 2: Patientenaufklärung, AG 3a: Diagnostik (Klinik und Bildgebung), Nachsorge, AG 3b: Diagnostik (Pathologie), AG 4a: Operative Therapie (Primärtumor), AG 4b: Operative Therapie (Lymphknoten), AG 5: Rekonstruktion, Rehabilitation, Logopädie, AG 6: Strahlentherapie, AG 7: Medikamentöse Therapie und AG 8: Supportivtherapie, Psychoonkologie. Insgesamt wurden bei der systematischen Literaturrecherche ca. 3000 Treffer mit ca. 250 interessierenden, aber letztlich 117 verwendbaren Studien gefunden. Hierbei zeigte sich aufgrund der Begrenzung der Fragestellungen auf das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eine oft nur geringe Fallzahl mit eingeschränkter Evidenz. Das erste Arbeitsgruppentreffen fand am 08.07.2011 in München unter Beteiligung aller 8 AG's statt. Mit Ausnahme der KQ 5 (UK-Resektion) ergab sich eine insgesamt gute Datenlage, die eine Beantwortung der anderen 4 KQ aufgrund der de-novo-Recherche ermöglicht. Es wurde deutlich, dass die übrigen konsentierten Schlüsselfragen auf Grundlage der LL-Adaptation (SIGN, 2006) [1] sowie durch Expertenkonsens beantwortet werden können. Die Erstellung des Fließtextes wurde vom LL-Koordinator in Absprache mit den AG-Leitern vorgenommen und rechtzeitig vor der nächsten Konsensuskonferenz abgeschlossen. Hierzu wurde der Ter-

min für den 01. und 02.12.2011 in Berlin festgelegt.

1.2. Weitere Leitliniendokumente

Dieser Report bezieht sich auf die Langversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, welche über folgende Seiten zugänglich ist

<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>

http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert.120884.html

<http://www.krebshilfe.de/>

<http://www.mkg-chirurgie.de>

Neben diesem Leitlinienreport gibt es folgende Dokumente:

- Langversion
- Kurzversion
- Patientenleitlinie (in Bearbeitung, Publikation ab 2013)

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressaten

Die LL gilt für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Die Patientengruppe, für welche die Leitlinie gelten soll, ist eindeutig beschrieben. Es handelt sich hierbei um alle Patienten, die aufgrund eigener Beobachtung oder durch Untersuchungen von Ärzten (MKG, HNO, Zahnarzt, Hausarzt, Dermatologie) einen wie oben beschrieben abklärungsbedürftigen Befund an der Schleimhaut der Mundhöhle bieten. Alle Altersgruppen und beide Geschlechter fallen unter die Leitlinie. Die Leitlinie bezieht sich auf alle Schweregrade (Stadien) incl. der Frühformen (in situ Karzinome) der Erkrankung. Das Vorliegen von Komorbiditäten gilt nicht als Ausschlusskriterium für die Anwendung der Leitlinie.

Anwender der Leitlinie sind Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Ärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapeuten, Onkologen, Hausärzte sowie Zahnärzte und Fachzahnärzte für Oralchirurgie, Karzinome oder Karzinometastasen aus anderen Ursprungsgeweben als der Mundschleimhaut fallen nicht unter die vorliegende Leitlinie, ebenso wie Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle bei bereits bestehendem inkurabilem Tumorleiden oder schweren Erkrankungen anderer Genese. Für die Behandlung von Karzinomen benachbarter Strukturen (Larynx, Pharynx, Lippen) liegen eigenständige Leitlinien vor.

2.2. Zielsetzung

Die Leitlinie soll für alle beteiligten Fachgruppen Orientierung und Hilfestellung zur Festlegung notwendiger diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sein, um Therapieziele zuverlässig zu erreichen. Dies sind eine bestmögliche Prognose und Lebensqualität für jede individuelle Befundkonstellation. Die Leitlinie soll den aktuellen Stand der Therapie auf dem Boden wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse darstellen und somit auch einen Beitrag zur Fortbildung leisten. Sie soll den interdisziplinären Charakter in Diagnostik, Therapie und Nachsorge herausstellen und den Beginn einer effektiven Therapie beschleunigen. Patienten und Angehörigen soll die Leitlinie Möglichkeit geben, zuverlässige und verständliche Informationen zu erhalten, um vorgeschlagene Therapiekonzepte nachvollziehen und mittragen zu können. Mit der Anwendung der Leitlinie soll die Häufigkeit vermeidbarer Komplikationen reduziert und Voraussetzungen geschaffen werden, die soziale und berufliche Integration der Patienten zu verbessern.

Wichtige allgemeine Ziele sind:

- die Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten Empfehlungen zu Versorgungsbereich übergreifenden Vorgehensweisen;
- die Bereitstellung von Lösungsvorschlägen für Nahtstellen sowohl zwischen verschiedenen Disziplinen (MKG/ HNO/ Strahlentherapie/ Onkologie/ Pathologie/ Anästhesie-Intensivmedizin u.a.) als auch verschiedenen Versorgungssektoren (primäre Prävention - sekundäre Prävention - Kuration -Rehabilitation)
- die Verbreitung von LL-basierten Qualitätsindikatoren und Patienten-Leitlinien, möglichst flächendeckende Implementierung der LL-Empfehlungen und Qualitätsindikatoren sowie
- die Berücksichtigung von LL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagement-Systemen.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Fachgesellschaften

Die LL-Gruppe setzt sich aus folgenden Teilnehmern zusammen (Tabelle 1):

Tabelle 1 Zusammensetzung der LL-Gruppe

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Wolff K.-D., Grötz K., Reinert S., Pistner H.
Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer-Gesichtsbereich (DÖSAK)	Frerich, B.
Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie	Reichert, T.
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	Schliephake, H.
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Bootz F., Westhofen M.
Bundeszahnärztekammer	Boehme, P.
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	Beck, J.
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Burkhardt A., Ihrler S.
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	Fietkau R., Budach W., Wittlinger M.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	Keilholz U., Gauler T., Eberhardt W.
Deutsche Gesellschaft für Plastische- und Wiederherstellungschirurgie	Horch R., Germann G.
Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals der Deutschen Röntgengesellschaft	Lell M.
KOK	Paradies K., Gittler-Hebestreit N.
AEK	Engers K.
Arbeitskreis Mund- und Gesichtsschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes	Schmitter M.
Arbeitsgemeinschaft für Supportive Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft ASORS	Lübbe A.
Deutsche Schmerzgesellschaft, Arbeitskreis Tumorschmerz	Wirz S.
Patientenvertretung	Mantey W.
DVSG, Nat. Zentrum für Tumorerkrankungen	Bikowski K.
Deutscher Bundesverband für Logopädie	Nusser-Müller-Busch R.
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie in der DKG e. V. (PSO)	Singer S., Danker H.

Teilnehmer der Sitzung am 22. 11. 2010 in Frankfurt ("kick-off")

Frau K. Bikowski	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen, Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg
Prof. A. Burkhardt	Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Reutlingen
Prof. K. Engers	Abteilung Experimentelle Krebsforschung, Düsseldorf
Herr R. Erdmann	Division of Evidence Based Medicine, Charité Berlin (nicht stimmberechtigt)
Prof. B. Frerich	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Rostock
Prof. T. Gauler	Deutsche Gesellschaft für Internistische Onkologie, Essen
Prof. R. Fietkau	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Erlangen
Prof. W. Budach	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Düsseldorf
Prof. K. Grötz	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Wiesbaden
Prof. H. Horch	Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Erlangen
Prof. S. Ihrler	Deutsche Gesellschaft für Pathologie, München
PD M. Lell	Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals der Deutschen Röntgengesellschaft, Erlangen
Frau W. Mantey	Patientenvertreterin, Berlin
Frau R. Nusser-Müller-Busch	Deutsche Gesellschaft für Logopädie, Frechen
Frau K. Paradies	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, Hamburg
Dr. D. Pathirana	Division of Evidence Based Medicine, Charité Berlin (nicht stimmberechtigt)
Prof. H. Pistner	Leitlinien-Beauftragter der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Erfurt
Prof. T. Reichert	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Regensburg)

Frau S. Rosumeck	Division of Evidence Based Medicine, Charité Berlin (nicht stimmberechtigt)
Prof. M. Schmitter	Arbeitsgemeinschaft Mund- und Gesichtsschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
Prof. J. Werner	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Marburg
Prof. M. Westhofen	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Aachen
Dr. S. Wirz	Arbeitsgemeinschaft Tumorschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, Essen
Dr. M. Wittlinger	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Erlangen
Prof. K.-D. Wolff	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, München - Leitlinienkoordination

Moderation und Begleitung:

Prof. I. Kopp	Leiterin des Instituts für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Marburg
Dr. M. Follmann MPH MSc	Deutsche Krebsgesellschaft, Leitlinienprogramm Onkologie, Berlin
PD Dr. A. Nast	Division of Evidence Based Medicine, Charité Berlin

Jeder Teilnehmer des im Nov. 2010 durchgeführten "kick-off" - Meetings erhielt das standardisierte Col Formular der AWMF zur Erklärung eines ggf. vorliegenden Interessenkonfliktes. Dieses Formular wurde von allen Teilnehmern ausgefüllt. Die Col-Bögen liegen dem Bericht in Kapitel 8 Redaktionelle Unabhängigkeit bei. Durch die Ausgewogenheit möglicher Interessenskonflikte konnte insgesamt eine substantielle Verzerrung für Gesamtgruppe ausgeschlossen werden. Auch wurden keine Bereiche entdeckt, die eine Enthaltung der Stimme bei einzelnen Themen erforderlich gemacht hätte.

Folgende **Arbeitsgruppeneinteilung** wurde festgelegt (Tabelle 2):

Tabelle 2 Arbeitsgruppeneinteilung

AG Name	Koordinatoren (alphabetisch)
1 Epidemiologie, Auslösende Faktoren, Früherkennung	Burkhardt A., Reichert T.
2 Patientenaufklärung	Mantey W., Wolff KD.
3a Diagnostik (Klinik und Bildgebung), Nachsorge	Frerich B., Lell M., Westhofen M.
3b Diagnostik (Pathologie)	Burkhardt A., Engers K., Ihrler S., Pistner H.,
4a Operative Therapie (Primärtumor)	Ihrler S., Wolff KD.
4b Operative Therapie (Lymphknoten)	Frerich B., Ihrler S., Reichert T.
5 Rekonstruktion, Reha, Logopädie	Bikowski K., Horch R., Nusser-Müller-Busch R., Westhofen M., Wolff KD.
6 Strahlentherapie	Budach W., Fietkau R., Gauler T., Grötz K., Wittlinger M.
7 Medikamentöse Therapie	Eberhardt W., Keilholz U.
8 Supportivtherapie, Psychoonkologie	Bikowski K., Grötz K., Schmitter M., Wirz S., Singer S.

4. Fragestellung und Gliederung

Vor der Ausarbeitung der vorliegenden Leitlinie erfolgte auf dem Kick-off-Meeting im November 2010 die Festlegung von Schlüsselfragen, anhand derer die inhaltliche Struktur der Leitlinie gestaltet wurde. Formal-strukturell war der Aufbau der Leitlinie durch das Template des Leitlinienprogramms Onkologie vorgegeben. Die Abfolge der Hauptkapitel wurde in Anlehnung an bereits bestehende und bewährte onkologische Leitlinien gewählt. Hierbei wurde das Grundprinzip der Formulierung von Statements und Empfehlungen beibehalten, an die sich jeweils ein erläuternder Fließtext mit weiter gehenden Detailinformationen anschließt.

Folgende Schlüsselfragen wurden initial konsentiert (Tabelle 3):

Tabelle 3 Initial konsentierte Schlüsselfragen

Frage	Evidenzgrundlage
1. Welche Erkrankungen der Mundhöhle stellen ein erhöhtes Risiko für das Mundhöhlenkarzinom dar?	Leitlinienadaptation
2. Welche Risikofaktoren sind mit einem erhöhten Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms assoziiert?	Leitlinienadaptation
3. Was sind prognostische Faktoren für das Mundhöhlenkarzinom?	Leitlinienadaptation
4. Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?	Leitlinienadaptation
5. Was soll im Rahmen der Patienteninformation angesprochen werden?	Leitlinienadaptation
6. Welches ist das beste bildgebende Verfahren bei der Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
7. Welches ist die beste bildgebende Diagnostik zur Feststellung der Tumorinfiltration des Unterkiefers beim Mundhöhlenkarzinom?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
8. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren empfohlen?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
9. Welche ergänzende Diagnostik sollte bei V.a. Metastasierung erfolgen?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
10. Spielt der Wächterlymphknoten (SLN) beim PECA der Mundhöhle eine Rolle?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
11. Sollte die Tiefeninvasion bei der pT-Einteilung berücksichtigt werden?	Leitlinienadaptation
12. Wie ist die Korrelation von histologischem Sicherheitsabstand und Prognose beim Mundhöhlenkarzinom?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
13. Welche Lymphknoten/LK-Regionen sollten bei der Tumoroperation entfernt werden?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
14. Welcher Sicherheitsabstand zur makroskopisch erkennbaren Tumorgrenze muss bei der Tumorsekti-	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens

on eingehalten werden?	
15. Ist die intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Schnittrandkontrolle als Routinemaßnahme grundsätzlich zu empfehlen?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
16. Ist die Kontinuitätsresektion des Unterkiefers der Kastenresektion beim Mundhöhlenkarzinom überlegen?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
17. Sollte bei Tumorlokalisierung an Zunge, Mundboden oder Unterkiefer eine Blockresektion des Karzinoms zusammen mit dem Lymphknotenpaket angestrebt werden?	Expertenkonsens
18. Haben Radikalität und Ausdehnung der Neck dissection einen Einfluss auf die Prognose?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
19. In welchen Situationen ist eine einseitige Neck dissection ausreichend?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
20. Ist bei der Resektion eines Plattenepithelkarzinom die Ausräumung der Level I-III einer radikalen Neck dissection gleichwertig, wenn ein konkreter Verdacht auf Vorliegen einer regionären Metastasierung vorliegt?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
21. Ist die Defektdeckung mit mikrovasculär anastomosierten Transplantaten beim Plattenepithelkarzinom die Methode der Wahl, wenn aufgrund der Defektgröße ein primärer Wundverschluss nicht möglich ist?	Expertenkonsens
22. Hat die primäre Rekonstruktion prognostisch einen Nachteil gegenüber der sekundären (auch knöchern)?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
23. Bei welchen Patienten besteht die Indikation zur primären Strahlentherapie?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
24. Innerhalb welchen Zeitraums nach OP muss die Strahlentherapie abgeschlossen sein?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
25. Welches Bestrahlungsprotokoll sollte angewandt werden?	Leitlinienadaptation
26. Wann ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert?	Leitlinienadaptation
27. Ist die alleinige Radio/Chemotherapie beim Zungenkarzinom der radikalen Operation bezüglich der Überlebensrate gleichwertig oder überlegen?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
28. Welche Patienten sollten eine Chemotherapie erhalten?	Leitlinienadaptation
29. Welche Schemata sollten angewendet werden?	Leitlinienadaptation
30. Verbessert eine neoadjuvante Therapie im Vergleich zu einer alleinigen operativen Therapie beim Mundhöhlenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (cT4, cN2+) das Outcome (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
31. Ist die neoadjuvante der postoperativen RCTxRadiochemotherapie beim Mundhöhlenkarzinom	Expertenkonsens

gleichwertig oder überlegen?	
32. Gibt es bei pT1/2/3 pN0 cM0 Plattenepithelkarzinom zu der operativen Therapie (gleichwertige oder überlegene) therapeutische Optionen (bezogen auf das Outcome)?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
33. Welches sind die therapeutischen Optionen für das pT4 pN0 M0 Plattenepithelkarzinom mit Infiltration des Knochens?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
34. Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?	Leitlinienadaptation
35. Unterscheiden sich die Ergebnisse von OP vs. Primärer RCTx beim T3/4 N1 PECA?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
36. Ist die Operation beim pT1-4 pN2 Plattenepithelkarzinom oder bei Kapseldurchbruch in den Lymphabflusswegen die primäre Therapieoption?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
37. Was ist die Therapie der Wahl bei aus funktionellen oder medizinischen Gründen nicht operablen Tumoren?	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens
38. Führt ein abwartendes Verhalten beim klinischen N0 - Hals zu einer Prognoseverschlechterung?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
39. Ist bei Mittellinien überschreitenden oder postmolar liegenden Tumoren eine bilaterale Neck dissection notwendig?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
40. Ist eine kurative, radikale Neck dissection mit Ausräumung der Level I-V der elektiven Neck dissection überlegen, wenn ein konkreter Verdacht einer Halslymphknotenmetastasierung aufgrund der Staginguntersuchungen (Sono, CT oder MR) vorliegt?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
41. Haben selektive und radikale Neck dissection in der pN1-Situation gleichwertige Prognosen, wenn eine Radiochemotherapie angeschlossen wird?	Leitlinienadaptation/ de novo Recherche (ab 2003)
42. Gibt es Nachsorgeschemata, welche einen Einfluss auf die Mortalität beim Mundhöhlenkarzinom haben? (bzw. Gibt es überhaupt etablierte Nachsorgeschemata mit Nachweis eines Nutzens?)	Leitlinienadaptation/ Expertenkonsens

Alle Schlüsselfragen wurden einstimmig vom Plenum verabschiedet.

Da eine evidenzbasierte Beantwortung aller hier gelisteten Schlüsselfragen im Rahmen der Erstellung der Leitlinie nicht möglich war, wurden im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz am Frühjahr 2011 fünf Keyquestions (vgl. Kapitel 5 Methodik PICO-Schema der Keyquestions) festgelegt, welche in der Leitlinie evidenzbasiert beantwortet werden sollen.

Die systematische Literaturrecherche mit Evidenzaufarbeitung wurde nach Abschluss der vertraglichen Formalitäten im Frühjahr 2011 durch die Arbeitsgruppe um PD Dr. Nast begonnen und im Juni 2011 abgeschlossen. Aus ca. 3000 relevanten Abstracts wurden ca. 250 Arbeiten identifiziert, von denen schließlich 117 für die nähere Analyse relevant waren. Hieraus erfolgte die Zusammenfassung der Literatur gemäß der Schlüsselfragen sowie die Darstellung der Ergebnisse in Form von Evidenztabelle. Ein Ausdruck der Tabellen ist im Anhang beigefügt. Ferner wurde die der zu adaptierenden SIGN-90-Leitlinie zu Grunde liegende Literatur mit den Resultaten der eigenständigen de-novo-Recherche abgeglichen, erneut bewertet und bei der Erstellung der Evidenztabelle berücksichtigt. Die Systematik und Methodik der Recherche, des Textscreenings, der Bewertung der Studien, der Erstellung der Evidenztabelle sowie der Formulierung von Empfehlungen und Hintergrundtexten werden im Folgenden dargestellt.

5. Methodik

5.1. Evidenzbasierung

In der ersten Konsensuskonferenz am 22.11.2010 wurden die folgenden fünf Key-questions (vgl. PICO-Schema der Keyquestions) festgelegt, welche in der Leitlinie evidenzbasiert beantwortet werden sollen:

1. Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors zu empfehlen?
2. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren empfohlen?
3. Welche ergänzende Diagnostik sollte bei Verdacht auf eine Metastasierung erfolgen?
4. Welche Lymphknotenregionen sollten bei der Tumoroperation entfernt werden?
5. Ist die Kontinuitätsresektion des Unterkiefers der Kastenresektion beim Mundhöhlenkarzinom überlegen?

Um eine standardisierte Suche zu ermöglichen, wurde für die fünf Schlüsselfragen zunächst ein PICO-Schema erstellt. (s. Tabelle 4-8)

Weitere Schlüsselfragen sollen zukünftig im Rahmen von Updates der Leitlinie evidenzbasiert beantwortet werden.

PICO-Schema der Keyquestions

Keyquestion 1: Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors zu empfehlen? (Tabelle 4)

Tabelle 4 PICO-Schema zur Keyquestion 1

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	- human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	- Head and Neck Neoplasms, Mouth Neoplasms - cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma + Lokalisation	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	- palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs-intervention	- CT, MRT, OPG, DVT, Isotopes, PET, Sonography, Echography, Ultrasound	

Outcomes		x
Studiendesign	- SIGN-Filter: o RCT, Observational Studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	- ab 2003	
Sprache	- deutsch, englisch	

Keyquestion 2: Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren empfohlen? (Tabelle 5)

Tabelle 5 PICO-Schema zur Keyquestion 2

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	- human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	- Head and Neck Neoplasms, Mouth Neoplasms - cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma + Lokalisation	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	- palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs-intervention	- Endoskopie, Panendoskopie, Bronchoskopie, ÖGD, CT-Thorax, PET, Staging, secondary primary	
Outcomes		x
Studiendesign	- SIGN-Filter: o RCT, Observational Studies, , Diagnostic Studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	- ab 2003	
Sprache	- deutsch, englisch	

Keyquestion 3: Welche ergänzende Diagnostik sollte bei V. a. Metastasierung erfolgen? (Tabelle 6)

Tabelle 6 PICO-Schema zur Keyquestion 3

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	- human, adults	
Problem / Krankheit 1	- Head and Neck Neoplasms, Mouth Neoplasms	

Erkrankung	- cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma + Lokalisation	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	- palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs-intervention	- CT-Thorax, Szintigraphie, PET-CT, Sonography, Echography, Ultrasound, Feinnadelbiopsie, Feinnadelaspirationsbiopsie, Staging, secondary primary	
Outcomes		x
Studiendesign	- SIGN-Filter: o RCT, Observational Studies, , Diagnostic Studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	- ab 2003	
Sprache	- deutsch, englisch	

Keyquestion 4: Welche Lymphknotenregionen sollten bei der Tumoroperation entfernt werden? (Tabelle 7)

Tabelle 7 PICO-Schema zur Keyquestion 4

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	- human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	- Head and Neck Neoplasms, Mouth Neoplasms - cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma + Lokalisation	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	- palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs-intervention	- Selective Lymphknoten-Dissektion, Lymphknoten-Dissektion, Neck Dissection, Modified Neck Dissection, Radikale Neck Dissection, Lymphknotenausräumung	
Outcomes		x
Studiendesign	- SIGN-Filter: o RCT, Observational Studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	- ab 2003	
Sprache	- deutsch, englisch	

Keyquestion 5: Ist die Kontinuitätsresektion des Unterkiefers der Kastenresektion beim Mundhöhlenkarzinom überlegen? (Tabelle 8)

Tabelle 8 PICO-Schema zur Keyquestion 5

PICO-Aspekt	Beschreibung	Nicht relevant für Suchstrategie
Patient / Population	- human, adults	
Problem / Krankheit 1 Erkrankung	- Head and Neck Neoplasms, Mouth Neoplasms - cancer, tumor, tumour, carcinoma, neoplasm, metastasis, metastases, squamous cell carcinoma + Lokalisation	
Problem / Krankheit 2 Lokalisation	- palate, tongue, mouth mucosa, mouth floor, uvula, gingival, lips	
Intervention / Vergleichs-intervention	- Mandibular surgery, Segmental resection, Rim resection, Block resection	
Outcomes		x
Studiendesign	- SIGN-Filter: o RCT, Observational Studies	
Gesundheitsökonomie		x
Gesundheitssystem / geographischer Bezug		x
Relevanter Zeitraum	- ab 2003	
Sprache	- deutsch, englisch	

5.1.1. Leitlinienadaptation

5.1.1.1. Recherche

Letztmalig im März 2011 fanden orientierende Recherchen zu bereits publizierten Leitlinien auf den Seiten des Guideline International Network (GIN, www.g-i-n.net), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF e. V., www.awmf.org), dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, www.sign.ac.uk) und der Tripdatabase (www.tripdatabase.com) statt.

Die verwendeten Such-terms waren: ((guideline* or recommendation* or review*) AND (("head and neck") OR "oral cavity" OR mouth OR tongue) AND ("squamous cell carcinoma") OR carcinoma* OR cancer*))).

Hiermit konnten 28 Treffer erzielt werden.

5.1.1.2. Auswahl der Leitlinien

Die gefundenen Arbeiten wurden in Hinblick auf die thematische Relevanz (Einschlusskriterium) geprüft. Aufgrund dessen konnte die SIGN-Leitlinie 90 „Diagnosis and management of head and neck cancer“ [1] eingeschlossen werden.

Ausschlusskriterien waren die Sprache (nicht englisch, französisch oder deutsch), die Inhalte (nicht die Diagnostik, die Therapie oder die Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms betreffend). Weiterhin wurden nur Leitlinien berücksichtigt, deren Veröffentlichung nach dem Jahre 2000 stattfand.

So beschäftigten sich weitere, nicht genauer bewertete Leitlinien mit speziellen Fragestellungen oder nicht zur Mundhöhle passenden anatomischen Lokalisationen, so dass sie für die Erstellung der vorliegenden Leitlinie als Gesamtvorlage nicht in Frage kamen. Weitere Leitlinien waren seit langer Zeit abgelaufen. Aufgrund ihrer umfangreichen Darstellung der Kopf-Hals-Karzinome mit allen Aspekten in Diagnostik, Therapie und Nachsorge, der systematischen Literaturrecherche mit gut dokumentierter Evidenzprüfung und dem nachvollziehbaren Konsentierungsprozess fiel die Entscheidung zur Adaptation der SIGN Leitlinie (GIN 170), die im Oktober 2008 publiziert wurde.

5.1.1.3. Leitlinienbewertung

In der ersten Konsensuskonferenz am 22.11.2010 wurde beschlossen, basierend auf der AGREE II Bewertung, die SIGN-Leitlinie als Basis der Evidenz zu verwenden. Eine Beurteilung der Leitlinie mittels AGREE II liegt bereits von „Canadian Partnership Against Cancer“ [2] vor (Abbildung 1):

AGREE II – Quality of Reporting Assessment

Number of Reviewers: 2

Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5	Domain 6
Scope and Purpose:	Stakeholder Involvement:	Rigor:	Clarity Presentation:	Applicability:	Editorial Independence:
72.2%	72.2%	85.4%	91.7%	68.8%	91.7%

Abbildung 1 AGREE II Bewertung der SIGN-Leitlinie

Die Bewertung durch die „Canadian Partnership Against Cancer“ erfolgte durch 2 unabhängige Reviewer. In allen 6 Domänen konnten hohe Scores erreicht werden, insbesondere in Domäne 3 (Rigour of Development). Neben der Aktualität der Leitlinie führte dies dazu, dass diese Leitlinie als Basis für die deut-

schen Leitlinien „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ herangezogen wurde.

5.1.1.4. Leitliniensynopsen / Extraktionen

Themenrelevante Empfehlungen und Statements aus der SIGN-Leitlinie wurden übersetzt und unter Angabe der Literatur direkt übernommen. Ebenfalls wurde das Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN in die vorliegende Leitlinie übernommen (s. 5.2.1 Evidenzgrade).

5.1.1.5. Adaptierungsprozess

Die Empfehlungen, die sich aus der Leitlinienadaptation ergeben, basieren auf den relevanten Empfehlungen der SIGN-Leitlinie aus den Kapiteln 3: Referral and diagnosis, 4: Histopathology reporting, 5: Overview of the treatment of the primary tumour, 7: Treatment: surgery as the major treatment modality sowie Kapitel 14: Oral Cavity Cancer.

5.1.1.6. Weitere genutzte Leitlinien

Eine Adaptation weiterer Leitlinien ist nicht erfolgt. Bei speziellen weitergehenden Fragestellungen erfolgten Querverweise auf entsprechende bereits bestehende Leitlinien.

5.1.2. Systematische Reviews und Meta-Analysen

Eine systematische Recherche zu bereits vorhandenen Meta-Analysen und systematischen Reviews in Medline und Embase (über OvidSP) erfolgte letztmalig am 09.06.2011. Die thematische Relevanzprüfung, basierend auf Titel und Abstract der erzielten 72 Treffer, erfolgte von zwei unterschiedlichen Beurteilern (DP und AS vgl. Abbildung 2). Letztendlich sind 2 Reviews für die Keyquestions relevant und wurden zur weiteren Beurteilung im Volltext beschafft [3, 4]. In beiden Artikeln wurden Literaturrecherchen durchgeführt, die sich zeitlich mit der Recherche der SIGN Leitlinie „Diagnosis and management of head and neck cancer“ überschneiden, zum einen bis Februar 2005 [3] und zum anderen von 1970 bis 2007 [4]. Die Referenzen der gefundenen Artikel wurden deshalb per Hand nach relevanten Studien, publiziert in oder nach 2003, durchsucht. Dies führt zum Einschluss von 4 weiteren Studien [5-8].

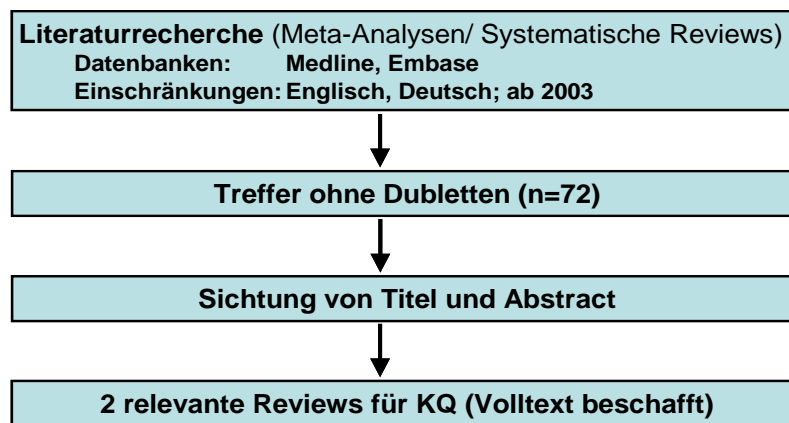


Abbildung 2 Screeningprozess Meta-Analysen/ Systematische Reviews

IQWiG-Report

Im Rahmen des Treffens der Arbeitsgruppen wurde festgelegt, die eingeschlossenen Studien im IQWiG-Report auf ihre Relevanz hin zu überprüfen. Daraus resultierend wurden die Studien Hafidh et al. 2006 und Wax et al. 2003 [9, 10] zur weiteren Beurteilung eingeschlossen.

5.1.3. de Novo

5.1.3.1. Recherche

Aufbauend auf dem Stand der Literatur der SIGN Leitlinie „Diagnosis and management of head and neck cancer“ wurde eine adaptierte Suchstrategie für die Zeit ab 2003 erstellt. Diese überlappt sich um ein Jahr mit der Strategie der SIGN-Leitlinie, da die SIGN-Recherche den Zeitraum von 1998 bis ca. 2004 abdeckt.

Die primäre systematische de novo Recherche erfolgte in Medline und Embase am 26.01.2011 über die Plattform OvidSP. Eine exemplarische Suchstrategie ist nachfolgend aufgeführt (

Tabelle 9):

Tabelle 9 Suchstrategie in Medline

Medline Suchstrategie Stand 26.01.2011	
SIGN Filter Randomized controlled trials	
1.	Randomized Controlled Trials as Topic/
2.	randomized controlled trial/
3.	Random Allocation/
4.	Double-Blind Method/
5.	Single Blind Method/
6.	clinical trial/
7.	clinical trial, phase I.pt.
8.	clinical trial, phase II.pt.
9.	clinical trial, phase III.pt.
10.	clinical trial, phase IV.pt.
11.	controlled clinical trial.pt.
12.	randomized controlled trial.pt.
13.	multicenter study.pt.
14.	clinical trial.pt.
15.	exp Clinical Trials as topic/
16.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17.	(clinical adj trial\$.tw.
18.	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
19.	Placebos/
20.	placebo\$.tw.
21.	randomly allocated.tw.
22.	(allocated adj2 random\$.tw.
23.	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24.	16 or 23
25.	case report.tw.
26.	letter/
27.	historical article/
28.	25 or 26 or 27
29.	24 not 28
SIGN Filter Observational studies	
30.	Epidemiologic studies/
31.	exp case control studies/
32.	exp cohort studies/
33.	Case control.tw.
34.	(cohort adj (study or studies)).tw.
35.	Cohort analy\$.tw.
36.	(follow up adj (study or studies)).tw.
37.	(observational adj (study or studies)).tw.
38.	Longitudinal.tw.
39.	Retrospective.tw.
40.	Cross sectional.tw.

41.	Cross-sectional studies/
42.	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
SIGN Filter Diagnostic studies	
43.	exp "Sensitivity and Specificity"/
44.	sensitivity.tw.
45.	specificity.tw.
46.	((pre-test or pretest) adj probability).tw.
47.	post-test probability.tw.
48.	predictive value\$.tw.
49.	likelihood ratio\$.tw.
50.	43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
51.	29 or 42
52.	29 or 42 or 50
Mundhöhlenkarzinom-Stamm	
53.	"Head and Neck Neoplasms"/
54.	exp Mouth Neoplasms/
55.	53 or 54
56.	(cancer* or tumor* or carcinoma* or neoplasm* or metastas?s or squamous cell carcinoma).tw.
57.	squamous cell carcinoma/
58.	neoplasms, squamous cell/
59.	56 or 57 or 58
60.	(palate or palatal).tw.
61.	palate/
62.	tongue*.tw.
63.	tongue/
64.	((oral or buccal or mouth or cheek\$) adj (mucous or (mucosa adj membrane\$))).tw.
65.	mouth mucosa/
66.	(mouth adj3 (bottom or floor)).tw.
67.	mouth floor/
68.	uvula.tw.
69.	uvula/
70.	(gingival or gum\$).tw.
71.	gingiva/
72.	(lip or lips).tw.
73.	lip/
74.	60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73
75.	59 and 74
76.	55 or 75
77.	51 and 76
Keyquestion 1	
78.	Tomography, X-Ray Computed/
79.	"comput\$ tomograph\$.tw.
80.	(comput\$ adj (axial or assisted) adj tomograph\$).tw.

81.	((ct or cat) adj scan\$.tw.
82.	exp isotopes/
83.	isotope\$.tw.
84.	exp Magnetic Resonance Imaging/
85.	magnetic resonance imaging.tw.
86.	mri.tw.
87.	(mr adj (imaging or exam\$)).tw.
88.	diagnostic imaging/
89.	Radiography, Panoramic/
90.	op\$g.tw.
91.	exp Tomography, Emission-Computed/
92.	positron emission tomography.tw.
93.	pet.tw.
94.	exp Cone-Beam Computed Tomography/
95.	digital volume tomography.tw.
96.	ultrasonography/
97.	ultrasonics/
98.	(ultrasound\$ or ultra sound\$ or ultrason\$).tw.
99.	echograph*.tw.
100.	78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99
101.	77 and 100
102.	limit 101 to (yr="2003 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (english or german) and humans)
103.	52 and 76
Keyquestion 2	
104.	bronchoscopy/
105.	bronchoscopy.tw.
106.	Endoscopy, Digestive System/
107.	endoscopy.tw.
108.	esophagoscopy.tw.
109.	laryngoscopy/
110.	laryngoscopy.tw.
111.	panendoscopy.tw.
112.	Tomography, X-Ray Computed/
113.	comput\$ tomograph\$.tw.
114.	(comput\$ adj (axial or assisted) adj tomograph\$).tw.
115.	((ct or cat) adj scan\$.tw.
116.	positron emission tomography.tw.
117.	pet.tw.
118.	104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117
119.	119. 103 and 118
120.	limit 119 to (yr="2003 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (english or german)

	man) and humans)
Keyquestion 3	
121.	Tomography, X-Ray Computed/
122.	comput\$ tomograph\$.tw.
123.	(comput\$ adj (axial or assisted) adj tomograph\$.tw.
124.	((ct or cat) adj scan\$.tw.
125.	positron emission tomography.tw.
126.	pet.tw.
127.	pet-ct.tw.
128.	Radionuclide Imaging/
129.	\$scintigraphy.tw.
130.	ultrasonography/
131.	ultrasonics/
132.	(ultrasound\$ or ultra sound\$ or ultrason\$.tw.
133.	echograph*.tw.
134.	Biopsy, Needle/
135.	fine needle aspiration.tw.
136.	fna.tw.
137.	((aspiration or puncture) adj biopsy).tw.
138.	neoplasm staging/
139.	staging.tw.
140.	secondary primary.tw.
141.	121 or 122 or 123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134 or 135 or 136 or 137 or 138 or 139 or 140
142.	103 and 141
143.	limit 142 to (yr="2003 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (english or german) and humans)
Keyquestion 4	
144.	exp Lymph Node Excision/
145.	exp lymph nodes/
146.	lymphadenectomy.tw.
147.	node negative.tw.
148.	node positive.tw.
149.	("lymph node" adj (excision or resection)).tw.
150.	((n0 or cn0 or n1 or n2 or n2a or n2b or n2c or n3) and neck).tw.
151.	supraomohyoid neck dissection.tw.
152.	radical neck dissection.tw.
153.	modified radical neck dissection.tw.
154.	selective neck dissection.tw.
155.	extended neck dissection.tw.
156.	144 or 145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155
157.	77 and 156
158.	limit 157 to (yr="2003 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (english or german) and humans)

	man) and humans)
Keyquestion 5	
159.	Mandible/su [Surgery]
160.	rim resection.tw.
161.	bloc resection.tw.
162.	segmental resection.tw.
163.	marginal resection.tw.
164.	mandibular resection.tw.
165.	159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164
166.	77 and 165
167.	limit 166 to (yr="2003 -Current" and "all adult (19 plus years)" and (english or german) and humans)
168.	102 or 120 or 143 or 158 or 167

Neben den SIGN-Filtern (vgl. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>, letzter Zugriff am 31.01.2011) für „Randomized controlled trials“ und „Observational studies“ wurden bei Keyquestion 2 und 3 zudem der Filter für „Diagnostic studies“ verwendet. Abbildung 3 Literaturrecherche zeigt die erzielten Hits der Recherchen je Keyquestion sowie die 3014 letztendlich zu sichtenden Abstracts.

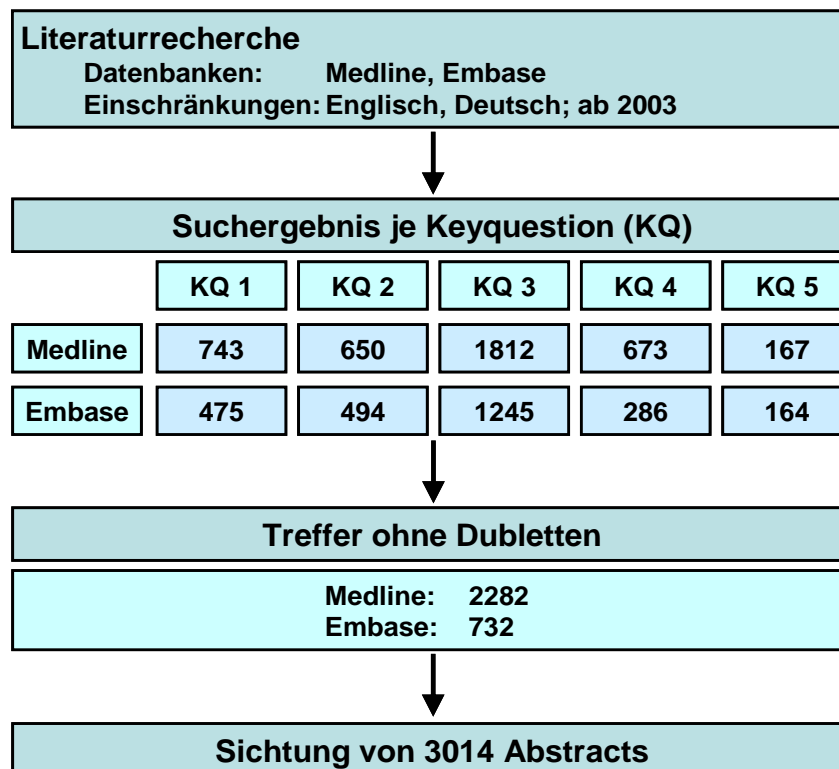


Abbildung 3 Literaturrecherche

Handsearch

Zudem wurde die Studie Mucke et al., 2011 [11] von den Experten als weitere Literaturquelle zur Evaluation eingebracht.

5.1.3.2. Auswahl der Evidenz

Screening nach Title und Abstract

Die thematische Relevanzprüfung (Einschlusskriterium, entsprechend den PICO-Schemata), basierend auf Titel und Abstract der erzielten 3014 Treffer, erfolgte von zwei unabhängigen Beurteilern (DP und BS). Bei Unstimmigkeit zur Einschätzung der Relevanz eines Abstracts erfolgte eine Diskussion bzw. eine dritte unabhängige Beurteilung (AN).

Nach der Sichtung der Abstracts verblieben insgesamt 246 relevante Literaturstellen (vgl. Abbildung 4), die in einer EndNote-Datenbank zum Zweck der Literaturverwaltung erfasst, als Volltext beschafft und mittels standardisiertem GIN-Bogen ausgewertet wurden (vgl. 12.1 Literaturbeurteilungsformular).

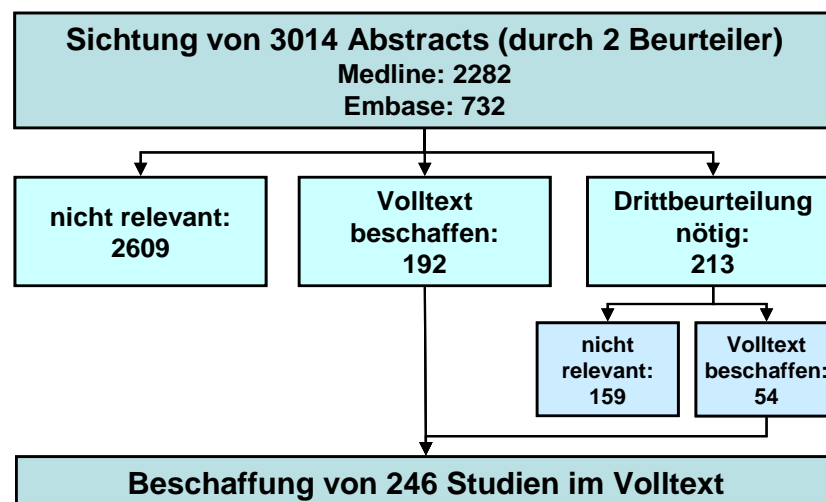


Abbildung 4 Sichtung der Abstracts

Volltextscreening

Die 246 im Volltext beschafften Artikel wurden zunächst auf Ein- und Ausschluss hinsichtlich ihrer Eignung beurteilt. Dies erfolgte jeweils von zwei unabhängigen Beurteilern (DP, BS), mit entsprechendem Abgleich der Ergebnisse, Diskussion der Unterschiede und ggf. Hinzuziehung eines dritten Beurteilers (AN). Die entsprechenden Ausschlusskriterien hierbei waren:

- a) Sprache (nicht Englisch oder Deutsch)
- b) Kein passender Studientyp (Fall-Kontroll, Krebsregisterdaten)
- c) Falsches Thema/Intervention
- d) Keine Originaldaten
- e) Surrogatparameter (durch Beschreibung für die LL nicht relevanter Ergebnisse)
- f) Kein (definiertes) Mundhöhlen-CA / (<50% Mundhöhlen-CA bzw. keine Aussage zur Lokalisation im Head and Neck Bereich)
- g) Baseline differences (Gruppen nicht vergleichbar)
- h) < 10 Patienten pro Studienarm
- i) Keine relevanten Wirksamkeitsdaten
- j) Sonstiges (mit Angabe des Grundes)
- k) Volltext nicht zu beschaffen

5.1.3.3. Bewertung der Evidenz

Von den 246 im Volltext beschafften Artikeln konnten insgesamt 117 Studien als relevant zur Beantwortung der fünf Keyquestions in die Leitlinie aufgenommen werden (inkl. Handsearch). 129 Studien wurden in diesem Schritt von der weiteren Evaluation ausgeschlossen.

Es erfolgte eine systematische Daten-Extraktion der gefundenen Studien mittels Literaturbeurteilungsformular des Guidelines International Network (GIN, <http://www.g-i-n.net>). Hierzu wurde entweder das Template für Diagnostik-Studien oder für Interventions-Studien angewandt. Dies erfolgte jeweils von zwei unabhängigen Beurteilern (AS, SS), mit entsprechendem Abgleich der Ergebnisse, Diskussion der Unterschiede und ggf. Hinzuziehung eines dritten Beurteilers (AN). Die Bewertungsbögen können auf Wunsch bei der Division of Evidence Based Medicine eingesehen werden.

5.1.3.4. Evidenzsynthese

Tabelle 10 Keyquestion 1

Welche bildgebenden Verfahren sind im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors zu empfehlen?										
Erstautor	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Abler 2005 [12]	Retrospektive	152	CT	1) Sensitivity 2) Specificity	1) 59 2) 83	Insbesondere in den Stadien T1 und T2 war die Anzahl falschpositiver Befunde beim präoperativen Staging unerwartet groß; hier müssen neue Untersuchungstechniken wie beispielsweise die PET oder PET/CT für eine exaktere Diagnostik sorgen.	OSCC cT1-4 cN0/+ cM?	Szinti-graphie > CT	3	KQ 5
			Szintigraphie	for bone invasion	1) 80 2) 81					
Babin 2008 [13]	Prospektive	17	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV	1) 33 2) 100 3) 100 4) 87	PET/CT fusion shows sensitivity of 100% with specificity of 85%. This result encourages the use of PET/CT when assessing mandibular invasion.	18F-FDG PET RS poorly described OOSCC (10 OSCC) cT1-4 cN? cM0	PET/CT > CT	3	
			PET/CT	for bone invasion	1) 100 2) 85 3) 60 4) 100					
Baek 2008 [14]	Retrospektive	64	CT	1) Estimated PT-volume (cm ³)	1) 3,6 2) 10,7 3) .0063 4) 75,0 * ***	For pts. with OCC with dental artefacts on the conventional imaging, PET/CT could provide useful clinical information about the PT, particularly in cases with advanced tumors.	18F-FDG PET *p=.0016; **p=.54; ***p=1; ****SUV=3.5 OSCC (with dental artefacts) cT1-4 cN? cM?	PET/CT >> CT * PET/CT > MRI ** CT = MRI ***	3	
			MRI (n=27)	2) Pathologic volume (cm ³) 3) Difference 1 vs. 2 (p-value)	1) 5,1 2) 12,5 3) .049 4) 85,2 ** ***					
			PET/CT	4) PT detection rate	1) 10,8 2) 9,2 3) .60 **** 4) 95,3* **					

Bolzoni 2004 [15]	Prospective	43	MRI	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for mandibular invasion	1) 93 2) 93 3) 93 4) 96 5) 87,5	MRI is commonly considered the technique of choice for treatment planning in advanced OOSCC because of its accuracy in depicting soft-tissue involvement. This study demonstrates the additional diagnostic value of MRI in detecting bone invasion	OOSCC (29 OSCC) cT1-4 cN? cM? (DN / RD)	n.a.	2*	
Brockenbrough 2003 [16]	Retrospective	36	DentaScan Software-CT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) PPV 4) NPV for bone invasion	1) 952) 793) 874) 92	DentaScan is an accurate method of preoperative evaluation for mandibular invasion in pts. with OSCC.	In-/exclusion poorly addressed; no data for comparator OSCC (fixed to mandible) cT1-T4 cN? cM? (DN/RD)	n.a.	3	
Dammann 2005 [17]	Prospective	64	CT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy for PT detection	1) 61 *** 2) 100 3) 66	MRI is recommended as the method of choice in the preoperative evaluation of OSCC and the oropharynx-SCC. PET can provide relevant diagnostic information in case of equivocal findings by MRI or CT. Routine use of PET, however, does not appear to be necessary if optimized MRI is available.	18F-FDG PET * p < .0001; ** p < .0007 OOSCC (55 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1 (DN)	MRI >> CT* PET >> CT** MRI = PET	2*	KQ 3
			MRI		1) 92 * 2) 63 3) 88					
			PET		1) 87 ** 2) 63 3) 84					
Ekberg 2007 [18]	Retrospective	80	PET	1) Sensitivity 2) Specifity 3) PPV 4) NPV for PT staging / occult PT detection / recurrent PT detection / reur-rency detection during follow up (no suspicion) / overall 5) Mean SUV in TN vs. TP	1) 95/78/90/100/91 2) 100/89/75/77/80 3) 100/88/86/25/90 4) 33/80/82/100/82 5) 3,98 vs. 7,17*	The results suggest an important role for PET in staging, on suspicion of RD, and for detecting occult PT. For reasons of economy PET for follow-up might have to be reserved for pts. with a high risk of RD. A prospective study might further clarify how best to select pts. for PET.	18F-FDG PET * p < .05 no RS, BLD (i.e. tumor, stage) HNSCC (40 OSCC) cT1-4c N0/+ cM0-1 (DN / RD)	n.a.	3	

Goerres 2003 [19]	Retrospective	34	PET	1) Sensitivity for PT detection 2) Treatment change by adding PET to CT + X-ray	1) 97 2) 15	Whole body PET provides relevant additional information to a standard CS procedure in patients with OSCC. The detection of distant metastases and 2 nd PT can have a great impact on pts. management.	18F-FDG PET RS inhomogeneous OSCC CT1-4 cN0-3 cM0 (DN)	n.a.	3	
Goerres 2005 [20]	Prospective	34	PET/CT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for bone invasion	1) 100 2) 91 3) 94 4) 86 5) 100	The assessment of cortical erosion with CE-CT and the CT information from PET/CT are the most reliable methods for detecting bone invasion in pts. with oral cavity carcinoma. ¹⁸ F-FDG uptake seen on PET/CT images does not improve identification of bone infiltration.	18F-FDG PET No p-values; bone resection only in pts. with suspect imaging or intraoperative suspicion OCC (31 OSCC) cT1-4 cN? CM? (DN / RD)	CE-CT = PET/CT > SPECT/CT	2	
			SPECT/CT		1) 92 2) 86 3) 88 4) 79 5) 95					
			CE-CT		1) 92 2) 100 3) 97 4) 100 5) 96					
Gu 2010 [21]	Retrospective	46	CT	1) Sensitivity2) Specifity3) Accuracy4) PPV5) NPV) for mandibular invasion	1) 41,72) 1003) 1004) 82,95) 84,8	In conclusion, sensitivities and specificities of CT, MRI, and PET/CT appeared to be similar in the detection of mandibular invasion by SCC of the oral cavity. The combined analysis of CT, MR, US, and PET/CT yielded improved sensitivity compared with the single use of these techniques, but without a ss difference.	18F-FDG PETRS (histology) poorly describedOSCCCT? cN? CM? (DN / RD)	CT + MRI +PET/CT>CT=MRI=PET/CT	3	
			MRI		1) 58,3 2) 97,1 3) 87,5 4) 86,8 5) 87,0					
			PET/CT		1) 58,3 2) 97,1 3) 87,5 4) 86,8 5) 87,0					
			CT + MRI		1) 66,7 2) 100 3) 100 4) 89,5 5) 91,3					

			CT + PET/CT		1) 66,7 2) 100 3) 100 4) 89,5 5) 91,3					
			MRI + PET/CT		1) 75,0 2) 100 3) 100 4) 91,9 5) 93,5					
			CT + MRI + PET/CT		1) 83,3 2) 100 3) 100 4) 94,4 5) 95,7					
Hendrikx 2010 [22]	Retrospective	23	OPT		1) 54.5*2) 91.7*3) 85.74) 68.85) 73.9	CBCT has the potential to become a new diagnostic tool in the OSCC screening procedure to predict mand-ibular invasion or erosion, but its value may be limited by its relatively low sensitivity. A prospective study will start on 64 pts. (alpha=0.05; power 0.8; effect size 0.5) to improve these results statistically.	*ssBLD?; in-/exclusion criteria poorly addressed OSCC cT? cN? cM?	CBCT>>OPT*CBCT>MRI	3	
			MRI	1) Sensitivity2) Specificity3) PPV4) NPVfor mandibular invasion5) Test efficiency	1) 81.8 2) 66.7 3) 69.2 4) 80 5) 73.9					
			CBCT		1) 90.9* 2) 100* 3) 100 4) 92.3 5) 95.7					
Imaizumi 2006 [23]	Retrospective	51	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy	1) 100 / 100 / 100 2) 88* / 88 / 96** 3) 89 / 89 / 71 4) 100 / 100 / 100 5) 94 / 94 / 96	In assessing the presence and extent of mandibular invasion by squamous cell carcinoma, the specificity of MRI imaging was significantly lower than that of CT.	* p= .004, **p= .002 OSCC cT? cN? cM?	CT >> MRI* **	3	
			MRI	for involvement of mandibular cortex / bone marrow / inferior alveolar canal	1) 96 / 96 / 100 2) 54* / 81 / 70** 3) 67 / 83 / 26 4) 93 / 95 / 100 5) 74 / 88 / 73					

Jones 2005 [24]	Retrospective	88	PET	1) Sensitivity 2) Specificity for PT detection (DN / RD)	1) 96,3 / 85,7 2) n.a. / 50,0	Overall PET has a useful role in the diagnosis of HN-malign., and in the demonstration of occult / hidden PT, distant & metastatic disease. It should always be used as an adjunct to other clinical information and results must be interpreted in the light of clinical findings.	18F-FDG PET In-/exclusion criteria poorly addressed OOSCC (79 OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 DN (n=54) / RD (n=34)	n.a.	3	KQ 2 und 3
Krabbe 2008 [25]	Not cited	38	PET	1) Sensitivity for PT detection	1) 95	Although PET performed better than conventional imaging modalities, sensitivity was lower than desired. As a consequence, clinical application of PET in the patient staged as cN0 is limited.	18F-FDG PET RS n.a. in 8 pts.; no data for comparator OOSCC (35 OSCC) cT1-4 cN0 cM?	n.a.	3	KQ 3
Nakamoto 2009 [26]	Retrospective	46	MRI+PET	1) Sensitivity for PT detection	1) 100	Image fusion from MRI + PET might be useful in evaluating HN-CA, especially in suspected RD rather than in DN.	18F-FDG PETOO-CAcT? cN? cM? (DN / RD)	MRI + PET=MRI	3	KQ 2 und 3
			MRI		1) 98					
Ng 2005 [27]	Prospective	124	CT + MRI	1) Accuracy for PT detection	1) 87,1	PET is superior to CT+MRI in the detection of cervical status of OSCC. The sensitivity of PET for the detection of LNM on a level-by-level basis was ss higher than that of CT+MRI, whereas specificities appeared to be similar. Visual correlation of PET+CT+MRI showed a trend of increased diagnostic accuracy over PET alone but without a ss difference, and its sensitivity was still not high enough to replace pathologic LN staging based on ND.	18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN? cM? (DN)	CT + MRI + PET > PET > CT + MRI	2 ⁺⁺	KQ 3
			PET		1) 98,4					
			CT + MRI + PET		1) 99,2					

Nishiyama 2005 [28]	Prospective	53	PET	1) PT detection rate	1) 96,2	The results of this study show a high rate of simultaneous primary tumour in patients with primary HN-malig. PET appears to be a promising imaging modality for the detection of simultaneous tumours in head and neck cancer pts.	18F-FDG PET RS inhomogeneous; in-/exclusion unclear HNSCC (22 OSCC) cT? cN? cM?	n.a.	3	KQ 2
Pauleit 2006 [29]	Prospective	21	FET PET	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for PT detection	1) 75 2) 95 3) 90*	FET may not replace FDG in the PET diagnostics of head and neck cancer but may be a helpful additional tool in selected patients, because FET might better differentiate tumor tissue from inflammatory tissue. The sensitivity of FET in SCC, however, was inferior to that of FDG because of lower SUVs.	* ss, ** ss 18F-FDG PET 18F-FDG PET HNSCC (14 OSCC) cT? cN? cM?	FET PET = FDG PET >> CT* **	2	
			FDG PET		1) 93 2) 79 3) 83**					
			CT		1) 64 2) 86 3) 80* **					
Pentenero 2008 [30]	Prospective	19	PET/CT	1) Sensitivity 2) Accuracy 3) PPV for PT detection	1) 84,2 2) 84,2 3) 100	In conclusion, PET/CT showed high accuracy in determining the extension and/or the depth of invasion of the PT; Nevertheless, PET-CT was not accurate to rule out LNM.	¹⁸ F-FDG PET OCC (18 OSCC) cT? cN0/+ cM?	n.a.	3	KQ 3
Rajesh 2008 [31]	Retrospective	23	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) FP (n) 4) FN (n) for bone invasion	1) 1002) 753) 14) 0	The addition of SPECT and CT to routine MRI staging protocols may no longer be indicated. CT may be useful in some selected cases to assess maxillary involvement because of the thinner cortex of the maxilla.	99mTc-MDP SPECT OSCCcT? cN? cM?	MRI>SPECT+CT	3	
			SPECT		1) 100 2) 50 3) 2 4) 0					
			CT (n=?)		1) n.a. 2) n.a. 3) 0 4) 1					
Rao 2004 [31]	Prospective	51	CE	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV for mandibular invasion	1) 96 2) 65 3) 72 4) 100	The high FP rates associated with these basic investigative modalities advocates the use of more sophisticated diagnostic tools like bone scans, CT scan, etc. and careful correlation of the observations.	In-/exclusion criteria poorly addressed, different data in abstract vs. tables 1-3 OSCC cT? cN? cM?	CE + OPT > OPT > CE	2	
			OPT		1) 92 2) 88 3) 88 4) 100					
			CE + OPT		1) 100 2) 58 3) 70 4) 100					

Roh 2007 [32]	Not cited	167	PET/CT (n=63) PET (n=104) CT + MRI (n=156)	1) Sensitivity 2) Accuracy for PT detection	1) 97 2) n.a.* 1) 98 2) n.a.* 1) 87 2) n.a.*	Compared with PET alone, preoperative PET/CT may not yield ss improved diagnostic accuracy in pts. with HNSCC. Moreover, despite their high accuracy, PET and PET/CT may not abrogate the need for conventional imaging and pathologic staging based on primary resection and ND.	18F-FDG PET * ss HNSCC (54 OSCC) cT1-4 cN0/+ CM?	PET = PET/CT >> MRI + CT*	3	KQ 3
Seitz 2009 [33]	Retrospective	66	MRI PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity for PT detection 3) GTV (ml)	1) 100 2) 80 3) 17,6* 1) 96,72 2) 60 3) 18,8*	The diagnostic performance of PET/CT in the local staging of oral cancer is not superior to MRI.	18F-FDG PET SUV-influence by 5 AC-CA?; * p ≤.007 between RS, PET/CT, MRI 50 OSCC cT1-4cN0/+cM? (DN/RD)	MRI = PET/CT	3	KQ 3
Van Cann 2008 [34]	Retrospective	67	CE X-ray SPECT (n=66) CT (n=66) MRI (n=66)	1) Sensitivity 2) Specificity for bone invasion	1) 59,12) 73,9 1) 61,4 2) 60,9 1) 100 2) 56,5 1) 58,1 2) 95,7 1) 62,8 2) 100	This study suggests that a considerable reduction in mandibular resections can be achieved in SCC, ad-jacent or fixed to the mandible, by following the principle of first performing CT or MRI followed by bone SPECT. The latter is only necessary when CT / MRI does not show signs of mandibular invasion. When the bone SPECT scan does not show mandibular invasion periosteal stripping can be considered.	OSCCcT1-4 cN? M?	Algorithm:1. CT/MRI 2. SPECT	3	
Vidiri 2007 [35]	Retrospective	60	CE MRI	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for T-Stage / mandibular invasion	1) na / 100 2) na / 30 3) 62 / 74,1 4) na / 100 5) na / 70,8 1) na / 94,1 2) na / 60 3) 82 / 81,5 4) na / 85,7 5) na / 80	In the present study, MRI was seen to be an adequate technique for the assessment of oral cavity malignancies, in the evaluation of depth invasion, presence and extension of mandibular involvement.	50 (51?) OSCC cT1-4 cN? M?	MRI > CE	3	

Vidiri 2010 [36]	Retrospective	36	MRI	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV	1) 93 2) 82 3) 86* 4) 76 5) 95	MRI showed to have a higher sensitivity compare to MDCT in the assessment of mandibular involvement	RS (histology) poorly described; * ns	MRI > MDCT*	3	
			MDCT	for mandibular invasion	1) 79 2) 82 3) 81* 4) 73 5) 86	from SCC arising in the oral cavity although none statistically significant differences were noted	OSCC cT1-4 cN? M?			
Wallowy 2009 [37]	Retrospective	84	PET (n=80)	1) PT detection rate	1) 92,5	PET may have an important role in initial staging and the detection of distant me-tastases and synchronous PT. Setting a SUV threshold for determining malignan-cies can support interpretation. In bor-derline cases interdisciplinary evaluat-ion by means of other diagnostic modalities remains crucial.	18F-FDG PET OOSCC (82 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1	n.a.	3	KQ 2
Wiener 2006 [38]	Retrospective	52	MSCT	1) Sensitivity2) Specifity3) Accuracy4) PPV5) NPVfor bone invasion / muscle infiltration6) PT detection rate	1) 71,4*/ 72,2 2) 95,5*/ 61 3) 92,3/ 63,5 4) 71,2/ n.a. 5) 95,5/ n.a. 6) 69,2	Preoperative MRI is recommended as the basic imaging modality of choice for treatment planning of OSCC. MSCT is a valid alternative imaging method espe-cially in cases with low pts.compliance.	*nsT-stage: MRI > MSCT (ns)OSCCcT1-4 cN? cM?	MRI>MSCT*	3	KQ 3
			MRI		1) 100*/ 81,8 2) 93,3*/ 63,4 3) 94,2/ 67,3 4) 69,9/ n.a. 5) 100/ n.a. 6) 84,6					

Tabelle 11 Keyquestion 2

Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweitumoren empfohlen?										
Erstautor	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in % *)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Bisase 2008 [39]	Retrospective	52	Chest-CT	1) Suspect Imaging 2) Treatment change 3) Detection of DM or 2 nd malign.	1) 3,8 2) 0 3) 0	There is a low rate of simultaneous thoracic abnormalities in pts. with early TSCC. This may justify further rationalisation of the routine use of CT of the chest.	No RS described TSCC cT1-T2 cN? cM0-1 (DN)	n.a.	3	
Chow 2009 [40]	Retrospective	118	OGD (n=118) + Chromoendoscopy (n=65)	1) Univariate analyses 2) Multivariate analyses for RF (p-value) for simultaneous esophageal NPL	1) OSCC << other (.002) 2) OSCC << other (.009)	Clinically important esophageal lesions rarely coexists with OSCC, for which the benefit of routine OGD is question-able. Chromoendoscopy enhances the identification of early but clinically important esophageal abnormalities if OGD is performed for SCC in the larynx, hypopharynx, and oropharynx.	No RS described; in-/exclusion criteria poorly addressed HNSCC (69 OSCC) cT? cN? cM0-1 (DN)	n.a.	3	
Fielding 2010 [41]	Prospective	66	WLPE	1) Treatment Change (n) PBA	1) 5/66*	Adding autofluorescence to panendoscopy in pts. with HN-malign. changed management in a clinically significant number of pts.	* p = 0.02 HNSCC (34 OSCC) CT? cN? CM0-1	WLPE + Autofluorescence >> WLPE*	2*	
		9	WLPE + Autofluorescence		1) 9/66*					
Ghosh 2009 [42]	Retrospective	1882	Chest-X-Ray (n=1480)	1) Sensitivity 2) specificity 3) PPV 4) NPV for detection of pulmonary lesions in general / primary bronchial-CA / pulmonary metastases	1) 55.2 / 65.3 / 46.9 2) 97.2 / 98.8 / 98.5 3) 45.1 / 50 / 40.5 4) 98.2 / 99.4 / 98.8 5) RD >> DN (<.0001) > 60y >> ≤ 60y (.0072) T1-2 << T3-4 (.0143) 6) RD >> DN (<.001)	Our data confirms that chest X-ray is not an adequate substitute for thoracic CT to screen for sporadic synchronous bronchogenic tumors in groups not undergoing thoracic CT. Therefore, on the basis of our findings, we propose that thoracic CT should remain as the investigation of choice for the screening of synchronous pulmonary tumors in all pts. presenting with HNSCC ,	NNS reported; 3.6% synchronous pulmonary tumors (40/1882 pulmonary metastases; 27/1882 primary bronchial tumors) HNSCC (761 OSCC) CT1-4 cN0/+ cM0-1 (DN / RD)	CT > X-Ray	3	

		1144	Chest-CT (n=1144)	5) ss RF (p-value) for pulmonary metastases 6) ss RF (p-value) for primary bronchial-CA	1) 89.7 / 96.6 / 85.4 2) 94.2 / 99.1 / 95.3 3) 53.1 / 72.5 / 44.5 4) 99.2 / 99.9 / 99.3	irrespective of the locoregional extent of the presenting disease.				
Jones 2005 [24]	Retrospective	88	PET	1) Sensitivity 2) Specificity for detection of distant metastasis (DN / RD)	1) na / 100 2) na / 100	Overall PET has a useful role in the diagnosis of HN-malign., and in the demonstration of occult or hidden tumours, distant and metastatic disease. It should always be used as an adjunct to other clinical information and results must be interpreted in the light of clinical findings	18F-FDG PET In-/exclusion criteria poorly addressed OOSCC (79 OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 (54 DN / 34 RD)	n.a.	3	KQ 1 und 3
Keith 2006 [43]	Prospective	116*	Chest-X-Ray	1) Treatment change (n) 2) Detection of pulmonary malignancy (n) 3) ss RF for pulmonary malignancy	1) 2/116 2) 2/116	This series of DN OOSCC had a lower incidence of coincident thoracic malignancy than had previously been shown. We suggest that, until larger series are accrued, there is a role for staging all DN OSCC with thoracic spiral CT. Where resources are scarce, pts. at particular risk (and to be targeted) may be those with advanced stage disease (stage III+IV), previous HNSCC, and pharyngeal disease.	*116 DN + 11 RD (no data on 1 + 2) OOSCC (81 OSCC) cT? cN? cM0-1 (DN / RD)	CT > Chest-X-Ray	2+	
			CT		1) 4/116 (3,5%) 2) 4/116 (3,5%) 3) All ns (stage I+II vs. III+IV; RD vs. DN; OSCC vs. oropharyngeal SCC)					
Kesting 2009 [44, 45]	Retrospective	570	OGD	1) Simultaneous esophag. malign. 2) ss RF (p-value) for Barret eso. 3) Simultaneous pulmonary malignancy 4) ss RF (p-value) for lung cancer	1) 0 2) Stage I+II << III+IV (.006)	NBI seems to be useful and reliable for screening for esophageal SCC in pts. with HN-malign.	OSCC cT? cN? CM0-1 (DN)	n.a.	2	
			Bronchoscopy		3) 2 4) Stage I+II >> III+IV (.038); (ns = sex, age, site, grade)					

Krabbe 2009 [46]	Retrospective	149	CXR (n=106) Chest-CT (n=82) PET	1) Sensitivity 2) Specificity for detection of distant metastasis / secondary PT/ overall	1) 20 / 58 / 41** ***2) n.a./ n.a./ 93 1) 55 / 92 / 74*** 2) n.a./ n.a./ 63* 1) 85 / 100 / 92** 2) n.a./ n.a./ 93*	PET shows to be able to detect DM and 2 nd PT in HNSCC with high specificity & sensitivity. With regard to detection of intrapulmonary malignancy, PET and CT performed similar in sensitivity, but the specificity of PET was ss higher. CXR fell ss behind in sensitivity compared with PET and CT, rendering this technique as ss less valid for the detection of distant disease in HNSCC.	18F-FDG PET*, **,*** = ssDifferent data in abstract vs. table 3HNSCC (84 OSCC)cT? cN? CM0-1 (DN)	PET >> CT*PET >> X-Ray** CT >> X-Ray***	2 ⁺⁺	
Lee 2010 [47]	Not cited	69	WLPE NBI NBI + Magnification	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for detection of simultaneous esophageal NPL RF for esophageal NPL	1) 62,9* 2) 70 3) 88 4) 35 5) 64,4** 6) Reflux, esophageal symptoms, weight loss, esophagitis 7) Age, sex, social behaviour, H. pylori, Barrett 1) 100* 2) 40 3) 85,4 4) 100 5) 86,7*** ** 1) 100 2) 80 3) 94,6 4) 100 5) 95,6 ***	Compared with current approaches, NBI followed by high magnification significantly increases the accuracy of detection of eso-phageal neoplasia in pts. with HN-malig. The result warrants conducting prospective rando-mized controlled study to confirm its efficacy.	*** p < .01, *** p = .13 HN-malig. cT? cN? cM0-1 (DN / RD)	NBI + Magnification > NBI*** >> WLPE* **	3	

Loh 2005 [48]	Prospective	102	Chest-CT	1) Suspect lesion 2) TP (n) 3) FP (n) 4) Positive X-ray findings in TP 5) ss RF(p-value) for pulmonary malignancy 6) ns RF(p-value) for pulmonary malignancy	1) 19,32 11/20 3) 9/204) 36,4 (4/11) 5) Unknown / oral / glottis << supra-glottis / orophar./ hypopharynx (.02) N0-1 << N2-3 (.02)6) T1-3 < T4 (.08)	The detection rate of lung metastasis or a synchronous lung PT by CT scan is 10.8%. We recommend the use of CT scans of the thorax in screening the lungs of newly diagnosed pts. with T4 and/or N2 or N3 oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic SCC.	RS inhomogeneous HNSCC (46 OSCC) cT1-4 cN0-3 CM0-1	Chest-CT>Chest-X-ray	2	
Nakamoto 2009 [26]	Retrospective	15	MRI + PET	1) Sensitivity for 2 nd PT in PBA (LBA*)	1) 100 ** (95*)	Image fusion from MRI + PET might be useful in evaluating HN-malig., especially in suspected RD rather than in DN.	18F-FDG PET *p=.013, ** ns OO-CA cT? cN? cM0-1 (RD)	MRI + PET >> MRI*	3	KQ 1 und 3
			MRI		1) 50 ** (55*)					
Nishiyama 2005 [28]	Prospective	53	PET	1) Detection of simultaneous malignancy 2) FN for simultaneous malignancy	1) 11 2) 16,7 (1/6)	The results of this study show a high rate of simultaneous primary tumour in pts. with primary HN-malig. FDG PET appears to be a promising imaging modality for the detection of simultaneous tumours in HN-malig. pts.	18F-FDG PET RS inhomogeneous; in-/ excl. poorly addressed HNSCC (22 OSCC) cT? cN? cM0-1	PET > CT + US	3	KQ 1
			CT + US		1) na 2) 66,6 (4/6)					
Takenaka 2009 [49]	Prospective	142	NBI	1) Sensitivity 2) Specifity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for detection of esophageal HGIN and SCC	1) 90,9 2) 95,4* 3) 62,5 4) 99,2 5) 95,1**	NBI seems to be useful and reliable for screening for esophageal SCC in pts. with HN-malig.	* p <.001, ** p =.01 HNSCC (84 OSCC) cT? cN? CM0-1	NBI >> Lugol Chromo-endoscopy ***	2**	
			Lugol Chromo-endoscopy		1) 100 2) 84,7* 3) 35,5 4) 100 5) 85,9**					

Wallowy 2009 [37]	Retrospective	84	PET (n=80)	1) TP / Mean SUV2) FP / Mean SUV3) p-value 1 vs. 24) SUV-threshold above findings were malignant for distant lesions	1) 31 / 3,962) 69 / 2,653) 0,0064) 6,5	PET may have an important role in initial staging and the detection of DM and synchronous PT. Setting a SUV threshold for determining malignancies can support interpretation. In borderline cases, however, interdisciplinary evaluation by means of other diagnostic modalities remains crucial.	18F-FDG PET/OSCC (82 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM0-1	n.a.	3	KQ 1
Brouwer 2006 [50]	Prospective	34*	Whole-body-PET + Chest-CT	1) Added value of PET to chest-CT for detection of DM and 2 nd PT	1) 6	Our findings suggest that whole body PET may have additional value in screening for DM and 2 nd PT, if applied to the subset of pts. who are at substantial risk.	18F-FDG PET * All had RF for DM: ≥ 3 LNM (1), bilat.LNM (11), LNM >6cm (10), level IV LNM (1), LCR (6), 2 nd PT(5) HNSCC cT? cN? cM?	PET + Chest CT > Chest CT	2*	

Tabelle 12 Keyquestion 3

Welche ergänzende Diagnostik sollte bei V. a. Metastasierung erfolgen?										
Erstautor	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Alvarez Amezaga 2007 [3]	Prospective	25	SLNB (n=24)	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) NPQ 5) PPQ 6) OR for LNM detection in cT1-T4 (n=24) / cT1-T2 (n=14) 7) Detection of SLN 8) Mean n° SLN	1) 66,6 / 100 2) 100 / n.a. 3) 96 / 100 4) 0,37 / n.a. 5) 24,43 / n.a. 6) 66,6 / 161 7) 96 8) 3.2	Our data* provide a certain degree of evidence that, due to its high sensitivity, the SNLB procedure can be applied to the initial stages of OSCC. Thus it is a valid alternative to elective stage dissection. It reduces both time spent in surgery and postoperative morbidity. The technique should be carried out using LSG vital dye and an intraoperative gamma probe	* = additional meta-analyses method: LSG + Probe + Dye OOSCC(21 (22?) OSCC) cT1-T4 cN0 cM? (DN)	SLNB in cT1-T2 cN0 = ND	2*	
Balogova 2008 [51]	Prospective	27	FDG PET/CT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy	1) 100 / 95* 2) 71 / 63** 3) 93 / 83	Although its good specificity was confirmed, FET did not appear to be suited as a first-line PET tracer in HNSCC imaging and cannot replace FDG for staging due to insufficient sensitivity. However, it was useful in a few selected cases to favor a WW-attitude when a FDG and FET was discovered in pts. referred for systematic FDG PET during followup. In contrast, 2 nd PT should not be ruled out if FDG was clearly positive in the lungs or the digestive tract.	* p < .02 ** p < .01 18F-FDG PET 18F-FET PET measured variable (LN/PT) poorly described HNSCC (? OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 (DN / RD)	FDG PET/CT > FET PET/CT	3	
			FET PET/CT	for overall diagnostic performance (PBA / SBA)	1) 70 / 64* 2) 100 / 100** 3) 78 / 78					
Barzan 2004 [52]	Prospective	59	SLNBcN0*	1) SLN0 and non-SLN0 2) SLN+ 3) SLN0 but LNM at same level (=FN)	1) 34 pts.2) 14 pts.3) 2 pts.4) 1***pts.5) 8 pts.	The strategy of the SLN is reliable; of course, to be confirmed as a standard approach, it requires prospective and, possibly, multicentre trials with a larger number of pts, homogeneously staged, treated and followed. Moreover, the SLN would be used also in tumours of the oro-, hypopharynx and larynx and it may also prove useful in the choice of surgical treatment of the contralateral neck in N+ pts. with tumours close to the midline. The technique may be usefully employed within the framework of a multidisciplinary team.	*cN0 =ipsilateral cN0**cN+ =ipsilateral cN+ and contralateral cN0; contralateral cN0 was evaluated;***salivary glandmethod: LSG + ProbeHNSCC (51 OSCC)cT1-4 cN0/+ cM?	n.a.	2**	
		41	SLNB cN+**	4) SLN0 and other level LNM (=FN) 5) SLN not found	1) 21 pts. 2) 4 pts. 3) 0 pts. 4) 0 pts. 5) 16 pts.					

Bilde 2006 [53]	Prospective	34	SPECT/CT + SLNB (n=33) LSG + SLNB	1) SLN detection 2) n° of SLN 3) Mean n° of SLN / pts. 4) n° FN SLN 5) Increase of SLN identified by SPECT/CT compared to LSG	1) 94 2) 107 3) 3 4) 0 5) 47 1) n.a. 2) 88 3) 2 4) n.a.	SPECT/CT may improve the localization of SLN's in pts. with OSCC. Compared with planar LSG SPECT/CT detected more SLN's and provided additional anatomical and spatial information about their localization. New generation SPECT with higher resolution CT scanners are expected to provide more accurate information about the localization of SLN's.	method: planar LSG + Probe and SPECT/CT OSCC cT1-T2 cN0 cM0	SPECT/CT > LSG	2 ⁺	
Borgermeester 2008 [54]	Prospective	126	FNAC + END***	1) Sensitivity 2) Specifity for LNM detection 3) Sensitivity	1) 39 2) 100 3) 12/20/20/25/20 4) 89**/ 81**/ 75* **	Although the sensitivity of UsgFNAC in this study is low, especially in small OSCC, the prognosis in the WW group is not affected. However, a WW strategy is only advantageous to a minority of the pts.. Elective neck treatment is a safer policy for most pts..	UsgFNAC; BLD * ns; ** data for T2 HNSCC only HNSCC (112 OSCC) cT1-4 cN0 cM0 *** only pts with T2-4 **** only pts. with T1 and/or minor depth infiltration (less than 5 mm) or contraindication for major surgery.	END > WW	2 ⁺	
		37	FNAC + WW****	for levels (I / II / III / IV / V) 4) 1-y OS / 3-y OS / 5-y OS	1) 18 2) 100 3) n.a. 4) 100/ 90 /79*					
Brouwer 2004 [55]	Not cited	15	CT(n=7)	1) TP / FN / FP / TN (n)2 Sensitivity3) Specifityfor LNM detection	1) 0 / 3 / 0 / 4	It is unlikely that PET is superior in the detection of occult LNM in HN-CA pts. with a palpably cN0. The histopath. method used seems to be the most important factor for the differences in sensitivity in reported PET studies. New approaches such as the use of monoclinal antibodies labelled with a positron emitter may improve the results of PET.	18F-FDG PETOSCC (9 OSCC)cT1-4 cN0 cM0	PET=others	3	
			MRI (n=7)		1) 2 / 0 / 0 / 5					
			UsgFNAC (n=11)		1) 2 / 0 / 0 / 9					
			PET		1) 2 / 1 / 1 / 11 2) 67 3) 92					
Burcia 2010 [56]	Propective	50	Intraoperative imprint cytology	1) Sensitivity 2) NPV	1) 20,8 2) 86 3) 4,25mm 4) 85*	The SLNB technique appeared to be the best staging method in cN0 pts. and provided evidence that routinely undiagnosed LNM may have clinical significance.	method: LSG + Probe * ns for pSLN+ vs. pSLN0 (p=0,15) **based on SLNB (n=148) using SS-IHC. ***based on routine HE and intraoperative imprint cytology of both the 1075 non-SLN collected with ND and the 148 previously excised SLN. OOSCC cT1-2 cN0	pSLN staging** > pN staging***	3	
			HE	for SLN+ detection (IHC = RS)	1) 37,5 2) 89 3) 2,5mm					
			IHC	3) LNM size 4) 5-y DSS	1) 100 2) 100 3) 350µm					
			pSLN staging**	5) Sensitivity 6) NPV	5) 100/ 100 6) 100/ 100					
			pN staging***	for N staging (pN stage = RS / pSLN = RS)	5) 100/ 50 6) 100/ 78					

Burns 2009 [57]	Prospective	13	SLNB	1) SLN found (n°) 2) SLN TN (n°) 3) SLN FN (n°)	1) 13/13 2) 8/13 3) 1/13	In view of these findings, we would recommend the use of SLNB in cases of OOSCC in order to aid the differentiation of those pts. whose necks are harbouring occult disease and who require further treatment. SNLB alone can be used to stage the cN0 neck for the majority of early OOSCC	method: LSG + Probe + Dye OOSCC (10 OSCC, tab.1) cT1-3 cN0 cM?	SLNB > no SLNB	3	
Camilleri 2004 [58]	Prospective	14	SLNB + LSG	1) SLN detected by LSG 2) SLN+ and other LN+(n°) 3) SLN+ and other LN- (n°) 4) SLN- and other LN+(n°) 5) SLN- and other LN- (n°)	1) 100 2) 3 3) 2 4) 0 5) 9	The results of this preliminary study are encouraging. They showed that SLN in squamous cell carcinoma of the head and neck N0 is accurately feasible and could predict the presence of OM. Nevertheless, more data are needed to validate these results.	method: LSG + Probe HNSCC (13 OSCC) cT1-2 cN0 cM?	n.a.	3	
Chone 2008 [59]	Prospective	35	SLNB	1) Sensitivity 2) Specifity 3) NPV 4) Accuracy for LNM detection	1) 82 2) 100 3) 95 4) 96	Based on the data from this study, with an NPV of 95%, it is acceptable for the clinician just to follow up this neck without submitting it to END when SLN is histopathologically negative, with a FN rate of 5%. Even if is supposed that this 5% of necks with OM after negative SNB will recur, this rate of recurrence would be the same as that observed after SOHND or even after RND.	method: LSG + Probe HNSCC (24 OSCC) cT1-3c cN0 cM?	n.a.	2	
Civantos 2003 [60]	Not cited	18	SLNB	1) FN (n°) 2) FP (n°) 3) SLN detected by LSG (n°) 4) SLN+ (n°) 5) SLN0 and non-SLN+ (n°)	1) 1 2) 1 3) 18/18 4) 10 5) 1	Gross tumor replacement of lymph node architecture may obstruct and redirect lymphatic flow. The LSG/SNLB technique correctly identified the presence of cancer in the most radio-active cervical nodes in 10 of 18 pts.. PET scan was not helpful in detecting subclinical cervical metastases. Equivocal findings on CT might indicate a group of pts. for whom selective neck dissection would remain the preferred approach. We believe the LS/SNB technique was promising for oral cancer.	method: LSG + Probe OSCC cT1-3c cN0 cM?	n.a.	3	
			CT		1) 7 2) 0					
			PET		1) 7 2) 0					

Civantos 2010 [61]	Prospective	140	SLNB +HE SLNB + IHC	1) NPV2) NPV for cT1/ cT2	1) 942) n.a. 1) 96 2) 100/ 94	For T1 or T2 N0 OSCC, SLNB with step sectioning and IHC, by surgeons of mixed experience levels, correctly predicted a pathologically negative neck in 96% of pts.. We conclude that it is reasonable to initiate clinical trials involving SLNB, with completion ND only for pts. with positive sentinel nodes, as a lower morbidity approach for selected pts. with T1 and T2 oral cancers.	method: LSG + ProbeOSCCcT1-2c cN0 cM?	IHC>HE	2 ⁺⁺	
Dammann 2005 [17]	Prospective	64	CT MRI PET	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy for LNM detection (regions) 4) AUC	1) 80 2) 93 3) 92 4) 0.909 ± 0.032 1) 93 2) 95 3) 94 4) 0.938 ± 0.027 1) 85 2) 98 3) 96 4) 0.926 ± 0.029	MRI is recommended as the method of choice in the preoperative evaluation of SCC of the oral cavity and the oropharynx. Diagnostic performance in lymph nodes is similar for MRI, CT, and PET. PET can provide relevant diagnostic information in case of equivocal findings by MRI or CT. Routine use of PET, however, does not appear to be necessary if optimized MRI is available.	18F-FDG PET DN 55 OSCC cT1-4 cN0/+ cM0-1	MRI = CT = PET	2 ⁺	KQ 1
De Zinis 2006 [62]	Retrospective	89	CS *	1) Sensitivity 2) Specifity for LNM detection	1) 76 2) 74	The high prevalence of clinical and OM in this setting suggests that ND should be performed on a nearly routine basis, even for lesions with a low-T category and a cN0 neck. ND should always encompass level IV due to the possibility of skip metastases, particularly in TSSC. In pts. with a cN+ neck, levels from I to V should be addressed, particularly in the presence of metastases at levels III and IV.	Bilateral metastases only if PT is midline (p=.009) * CS not defined OSCC cT1/+ cN0/+ cM?	n.a.	3	KQ 4
Dirix 2010 [63]	Prospective	22	CT + MRI*	1) Sensitivity2) Specifity3) Accuracy4) NPV5) PPV for LNM detection (lesion / level / side)	1) 42,2 / 46,9 / 62,5 2) 93,5 / 95,8 / 82,4 3) 81,8 / 83,6 / 72,7 4) 84,6 / 84,4 / 70 5) 65,5 / 78,9 / 76,9	These results suggest that DW-MRI is superior to anatomical imaging with CT + MRI for pre RT cervical nodal staging, with a potential impact on organ sparing and tumor control. A larger trial prospectively comparing DW-MRI FDG-PET will be designed to confirm these findings.	* nodal staging agreement between imaging and pathology ss stronger for DW-MRI vs. CT + MRI HNSCC (11 OSCC)cT? cN? cM?	DW-MRI>>CT + MRI*	2 [*]	

			DW-MRI*		1) 88,9 / 93,8 / 100 2) 97,4 / 96,9 / 82,4 3) 95,5 / 96,1 / 90,9 4) 96,8 / 97,9 / 100 5) 90,9 / 90,9 / 84,2					
Freire 2003 [64]	Prospective	48	CE	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Efficiency	1) 77 / 66 2) 71 / 100 3) 77 / 100 4) 71 / 83 5) 0.52 / 0,50	CE was more efficient than CT to identify LNM. Lymphatic drainage of the HN-regions is complex, and LSG can be useful in OOSCC in clinical stages I and II, but further studies are necessary to standardize the methodology	*data for 21 pts. considered as cN0 in CE OOSCC (40 OSCC) cT1-4 cN0-3 cM?	CE > CT	2 ⁺	
			CT	for LNM detection (SBA; homolateral / contralateral)	1) 55(16*) / 16(0*) 2) 76(73*) / 90(90*) 3) 75(20*) / 50(0*) 4) 57(68*) / 64(81*) 5) 0.50(0.47*) / 0.50(0.50*)					
Gencoglu 2003 [65]	Prospective	26	FNAC	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection	1) 71,4 2) 100 3) 88,8	FNAC is recommended as a first-line investigation in palpable head and neck masses. FNAC was performed for palpable cN+ of LLC pts.. A literature review failed to reveal any other reports which evaluated the correlation of the results of FNAC with the histopathological reports in pts. with palpable neck masses and LLC.	RS limited LLC cT1-4 cN+ cM?	n.a.	2 ⁺	
Haerle 2009 [66]	Prospective	58	LSG + SLNB	1) n° of hot spots detected 2) NPV of SLNB	1) 125 2) 98	SPECT/CT has the potential to detect more SLNs, which might harbor occult disease, than LSG alone. With regard to the excellent results achieved with LSG and the intraoperative use of the gamma probe, SPECT/CT is not indispensable for successful SNB. Both imaging modalities have difficulties in detecting level I SN close to the injection site.	method: planar LSG + Probe and SPECT/CT OOSCC (48 OSCC) cT1-2 cN0 cM?	LSG + SPECT/CT > LSG	2 ⁺	
			LSG + SPECT/CT + SLNB		1) 137 2) 98					
Hafidh 2006 [66]	Prospective	48	CT	1) Sensitivity 2) PPV 3) Accuracy for LNM	1) 422) 883) 40	Although PET has got a higher sensitivity in detecting nodal disease, it has only slightly improved the classification of N+	18F-FDG PETHNSCC (17 OSCC)cT0-4 cN0-3 cM? (DN)	CT=MRI=PET	3	

			MRI	detection	1) 55 2) 100 3) 55	necks. The findings of this study cast doubt on the merit of routine addition of PET to the current investigative protocols for HNSCC pts.				
			PET		1) 73 2) 93 3) 70					
Hart 2005 [66]	Prospective	20	SLNB	1) SLN detection 2) Rate of SLN+ 3) FN 4) NPV of SLN	1) 100 2) 20 3) 0 4) 100	In this study, the SLN had a NPV of 100%. SLNB is feasible and appears to accurately predict the presence of OM disease. Although further study is warranted, SLNB could potentially guide HN-oncologists to the patient with N0 disease who would benefit most from SND and prevent the morbidity of unnecessary ND.	method: LSG + Probe OOSCC (19 OSCC) cT1-4 cN0 cM?	n.a.	3	
Hoft 2004 [5]	Not cited	50	SLNB	1) FN 2) SLN detection	1) 0 2) 92	Based on the limited number of pts. in this study, the SLNB seems to have a high diagnostic value in HNSCC.	method: LSG + Probe HNSCC (22 OSCC) cT1-4 cN0 cM? (DN)	n.a.	3	
Hohlweg-Majert 2009 [67]	Not cited	45	US**	1) Sensitivity 2) Specifity 3) NPV 4) PPV	1) 74,1* 2) 91,5 3) 93,7 4) 66,7	Cervical LN staging can be performed safely by US. It is a cheap, easy-to-handle and cost-evective diagnostic method. However, only the uppermost regions of the neck are accessible with a linear transducer. Despite this restriction, US is a reliable and valuable tool for screening LN in the case of a HN-malignancy.	* ss ** B-Scan HN-malig. 37 OSCC cT1-4 cN0-3 cM?	US >> CT*	3	
			CT	for LNM detection	1) 67,9* 2) 90,0 3) 92 4) 74,4					
Hyde 2003 [6]	Not cited	19	SLNB	1) FN 2) FP	1) 1/4 2) n.a.	SLNB and imaging with probe and Patent Blue Dye guided harvest is feasible in pts. with OSCC and can predict cervical LN status. PET may be less useful.	18F-FDG PET method: LSG+Probe+Dye OSCC cT1-4 cN0 cM? (DN)	SLNB > PET	3	
			PET (n=18)	for LNM detection	1) 4/4 2) 2/18					
Jeong 2007 [68]	Prospective	47	PET	1) Sensitivity2) Specifity3) PPV4) NPV5) Accuracyfor LNM detection (level)6) Max. SUV pN+ / pN0	1) 80,3*2) 92,8*3) 79*4) 93,35) 89,7*6) 11,9 / 3,7***	Integrated PET/CT is more accurate than conventional PET and CE-CT alone for evaluating the cervical nodes in the pts. with HNSCC.	*** p < .05, *** p < .001HNSCC (21 OSCC)ct? cN0-3 cM? (DN)	PET-CT>>CE-CT* **>PET	2	
			CE-CT		1) 90,2 2) 93,9** 3) 83,3** 4) 96,6 5) 93**					

			PET/CT		1) 91,8* 2) 98,9* ** 3) 96,6* ** 4) 97,3 5) 97,1* **					
Joeng 2006 [69]	Prospective	20	LSG + SLNB gamma probe + SLNB	1) NPV 2) FN 3) Accuracy for LNM detection by SLNB 4) SLN detection	1) 100 2) 100 3) 0 4) 95 4) 100	Our radiolocalization technique of SLN using 99mTc filtered tin colloid in NO OSCC is technically feasible and appears to accurately predict the presence of the LNM.	OSCC cT1-2 cN0 cM?	LSG = gamma probe	2	
Jones 2005 [24]	Retrospective	88	PET	1) Sensitivity 2) Specifity for LNM detection	1) na / 100 2) na / 100	PET has a useful role in the diagnosis of HN-malig., and in the demonstration of occult or hidden tumours, distant and metastatic disease. It should always be used as an adjunct to other clinical information and results must be interpreted in the light of clinical findings.	18F-FDG PET In-/exclusion unclear OOSCC (79 OSCC) cT? cN0/+ cM0-1 (54 DN/ 34 RD)	n.a.	3	KQ 1 und 2
Keski-Santti 2008 [70]	Prospective	13	SLNB	1) SLN detection 2) Rate of SLN+ 3) FN	1) 100 2) 15 3) 0	Although SLNB is not yet validated for clinical use to replace END in pts. with OSCC, it can be recommended for pts. who do not fulfil the criteria for END according to current treatment protocols	method: LSG + Probe + Dye OSCC cT1 cN0 cM?	SLNB > END	3	
Keski-Santti 2008 [71]	Prospective	46	SLNB	1) Sensitivity 2) Accuracy for LNM detection	1) 672) 94	Sensitivity of SLNB for detection of subclinical metastasis seems to be poor in cases where only one SLN can be identified. The results of this study do not entitle us to entirely replace END by SLNB in pts. with OSCC.	method: LSG + Probe + Dye OOSCC (45 OSCC) cT1-3 cN0 cM0	END > SLNB	2	
Khafif 2006 [72]	Prospective	20	SLNB	1) Sensitivity 2) Accuracy for LNM detection 3) Rate SLN+ 4) Improvement in SLN detection by SPECT/CT	1) 87,5 2) 95 3) 40 4) 30	Fused SPECT/CT images improved pre-OP identification + localization of SLN before SNLB in OSCC-pts. The value of the additional use of blue dye injection to SNLB of these pts. is yet to be determined.	method: LSG + SPECT/CT + Probe + Dye OSCC cT1-T4 cN0 cM? (DN)	n.a.	3	

<p>Kim 2008 [73]</p>	<p>Retrospective</p>	<p>82</p>	<p>CT + MRI</p>	<p>1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) NPV 5) PPV for LNM detection (SBA / level) 6) 3y-DFS 7) 3y-LCR 8) ss predictors for 3y-LCR (p<.03) *** 9) ss predictors for 3y-DFS (p<.05)***</p>	<p>1) 65* / 65** 2) 81 / 94 3) 75 / 89 4) 76 / 94 5) 72 / 65 6) 72 7) 74 8) T1-2 / T3-4 pN0 / pN+ SUV ≤5,0 / >5,0 9) Age ≤55y / >55y PT ≤8mm / >8mm T1-2 / T3-4 pN0 / pN+ TNM I-II / III-IV SUV ≤5,0 / >5,0</p>	<p>PET may have potential roles in initial staging, survival prediction, and the detection of recurrences and second cancers.</p>	<p>* p = .031, ** p = .002 *** univariate analyses 18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN0-2 cM0 (DN)</p>	<p>PET >> CT + MRI* **</p>	<p>3</p>	
<p>Kontio 2004 [7]</p>	<p>Not cited</p>	<p>15</p>	<p>SLNB</p>	<p>1) FN necks (n°) 2) SLN detection by LSG (n°) 3) SLN detection by LSG+Probe +Dye (n°)</p>	<p>1) 1/42) 14/153) 15/15</p>	<p>Our results show that SLNB is a promising tool for use in pts. with OSCC. However, further studies are necessary</p>	<p>method: LSG + Probe + DyeOSCCcT1-2 cN0 cM0</p>	<p>n.a.</p>	<p>3</p>	
<p>Kovacs 2004 [74]</p>	<p>Prospective</p>	<p>62</p>	<p>CT</p>	<p>1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV</p>	<p>1) 89 2) 77 3) 80,5 4) 61,5 5) 94,5</p>	<p>Diagnostics using PET in combination with LSG/ SLNB considerably reduced the number of extensive ND in OOSCC as compared to CT without locoregional hazard.</p>	<p>18F-FDG PET *all ns RS limited (WW) OOSCC (54 OSCC) cT1-3 cN0/+ cM?</p>	<p>PET = CT*</p>	<p>2</p>	
			<p>PET</p>	<p>for LNM detection* 6) SLNB+ in PET-cN0 (n°)</p>	<p>1) 72 2) 82 3) 79 4) 62 5) 88 6) 3/38</p>					

Krabbe 2008 [25]	Not cited	38	CT / MRI / FNAC	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV** 5) NPV** for LNM detection	1) 50 2) 70 3) 66 4) 31 5) 84	Although PET performed better than conventional imaging modalities, sensitivity was lower than desired. As a consequence, clinical application of PET in the patient staged as cN0 is limited.	18F-FDG PET UsgFNAC RS na in 8 pts. OOSCC (35 OOSCC) cT1-4 cN0 cM?	PET > CT / MRI / FNAC	3	KQ 1
			PET		1) 50 2) 97 3) 87 4) 80 5) 88					
Krabbe 2010 [75]	Prospective	27	FDG PET	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy for LNM detection	1) 67 2) 97 3) 89	Because of bilateral accumulation of ¹¹ C-TYR in salivary glands, ¹¹ C-TYR PET is not suitable to replace ¹⁸ F-FDG PET in staging SCC of OOSCC (detection of LNM, especially in levels IB and II, is impaired).	18F-FDG PET 11C-TYR PET OOSCC (24 OOSCC) cT? cN? cM?	FDG PET > TYR PET	2	
			TYR PET		1) 33 2) 100 3) 31					
Lee 2005 [76]	Retrospective	31	SPECT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Predictability for LNM detection	1) 59,1* 2) 87,5* 3) 83,7	CT was more accurate than SPECT in detecting cervical LNM, but the most accurate detection was possible when the two methods were employed together. The combined use of SPECT+ CT may be helpful for the prediction of cervical LNM.	99mTc-MIBI SPECT*nsHNSCC (17 OOSCC) cT? cN? cM?	SPECT + CT > CT > SPECT	3	
			CT		1) 68,2* 2) 93,1* 3) 89,8					
			SPECT + CT		1) 40,9 2) 99,3 3) 91,6					
Nahmias 2007 [77]	Not cited	70	PET/CT cN0 (n= 51*)	1) Sensitivity 2) Specifity for LNM detection (neck / nodes) 3) OM	1) 79 / 26 2) 82 / 99 3) 33,33	In the final analysis, the HN-oncologic surgeon should not depend on the results of the PET/CT scan to determine which pts. will benefit from ND. Rather, time-honored principles of neck surgery should be followed, particularly with regard to the liberal execution of prophylactic ND in pts. with cN0 necks.	18F-FDG PET * n= neck sides; no study duration/ time span; no design; in-/exclusion unclear HN-CA (58 OOSCC) cT? cN0/+ cM? (DN)	n.a.	3	
			PET/CT cN+ (n= 23*)		1) 95 / 62 2) 25 / 99					
			PET/CT		1) 88 / 48 2) 76 / 99					
Nakamoto 2009 [26]	Retrospective	46	MRI + PET	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy for LNM detection	1) 85 2) 92 3) 89	Image fusion from MR + PET might be useful in evaluating HN-CA, especially in suspected RD rather than in DN.	18F-FDG PET OO-CA cT? cN? cM? (DN / RD)	MRI + PET = MRI	3	KQ 1 und 2
			MRI		1) 85 2) 92 3) 89					

Ng 2005 [27]	Prospective	124	CT + MRI	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection (LBA) 6) AUC (ROC)	1) 52,6* 2) 94,5 3) 86,4 4) 69,4 5) 89,3 6) 0.801**	PET is superior to CT+MRI in the detection of cervical status of OSCC. The sensitivity of PET for the detection of LNM on a level-by-level basis was significantly higher than that of CT+MRI, whereas their specificities appeared to be similar. Visual correlation of PET+CT+MRI showed a trend of increased diagnostic accuracy over PET alone but without a significant difference, and its sensitivity was still not high enough to replace pathologic LN staging based on ND.	18F-FDG PET* p < .001 no major limitations** p = .002 for nodal detection OSCC CT1-4 cN? CM? (DN)	PET >> CT + MRI* **	2 ⁺⁺	KQ 1
Ng 2006 [78]	Prospective	134	CT / MRI (n=25 / 109)	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection (LBA / PBA)	1) 21,6* / 31,4 2) 97,5 / 91,9 3) 89,1 / 76,1 4) 52,4 / 57,9 5) 90,8 / 79,1	PET was superior to CT or MRI for detecting palpably occult neck metastasis of OSCC. Because PET could reduce the probability of occult neck metastasis to less than 15% in T1-T3 tumors, it should be indicated for evaluation of these subpopulations.	18F-FDG PET * p = .021, ** p = .25, *** p = .125 OSCC cT1-4 cN0 cM? (DN)	PET + CT / MRI > PET*** >> CT / MRI*	2 ⁺⁺	
Nieuwenhuis 2005 [79]	Not cited	22	SLNB	1) Sensitivity 2) Accuracy 3) FN (n) for LNM detection 4) SLN detection by LSG	1) 892 / 953 1/224) 78	Our study seems to validate the SN hypothesis for OSCC. The role of SNLB in the management of the N0 neck in such pts. has yet to be established through prospective trials. SN identification (and thus biopsy) does not seem to be reliable in pts. with tumors located in or close to the midline.	method: LSG + Probe OSCC (18 OSCC) cT2-4 cN0 cM?	SLNB > WW	3	

Payoux 2005 [80]	Prospective	30	SLNB	1) Sensitivity 2) SLN detection (n) 3) FN SLN (n)	1) 86 2) 29/30 3) 1/29	This prospective study shows that the SLN is useful for the staging of NO necks. The SLN technique has the potential to decrease the need for ND, which are usually performed in cN0, thus reducing both associated morbidity for pts. and cost.	method: LSG + Probe OOSCC (26 OOSCC) cT1-4 cN0c M?	SLNB > ND	2	
Pentenero 2008 [30]	Prospective	19	PET/CT	1) Specificity 2) Accuracy 3) NPV	1) 95,9 / 83,3 2) 89,9 / 68,2 3) 93,4 / 78,9	In conclusion PET/CT showed high accuracy in determining the extension and/or the depth of invasion of the PT; nonetheless, further studies are needed to clarify its role in N staging as our results do not support planning nodal therapy based on PET/CT data alone.	OCC 18 OOSCC cT? cN0/+ cM?	CT + MRI > PET/CT	3	KQ 1
			CT + MRI	for LNM detection (level / SBA)	1) 97,4 / 89,5 2) 93,7 / 77,3 3) 96,1 / 85					
Piao 2009 [81]	Not cited	56	PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy for LNM detection (level / LBA)	1) 83.5 / 62.8 2) 90.8 / 98.4 3) 89.0 / 96.3	Combined PET/CT enabled the early detection of LNM of OOSCC, but the diagnosis of metastasis was not accurate if the metastases had a maximum diameter of <10mm. Combined PET/CT can accurately detect LNM levels to supply good information to surgeons for early treatment of pts.	18F-FDG PET OOSCC (51 OOSCC) cT? cN? CM?	n.a.	3	
Roh 2007 [32]	Not cited	167	PET/CT (n=63)	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection (SBA / level)	1) 91** / 90* 2) 87** / 94 3) 89 / 93 4) 88 / 77 5) 90 / 98	Compared with PET alone, preoperative PET/CT may not yield ss improved diagnostic accuracy in pts. with HNSCC. Moreover, despite their high accuracy, PET and PET/CT may not abrogate the need for conventional imaging and pathologic staging based on primary resection and ND.	18F-FDG PET* p <.001, ** p <.05 *** = CT/MRI vs. PET/CT or PET alone)HNSCC (54 OOSCC) cT? cN? CM?	PET/CT>PET >> MRI + CT* **	3	KQ 1
			PET (n=104)		1) 60** / 87* 2) 88** / 93 3) 89 / 92 4) 92 / 77 5) 86 / 96					
			CT + MRI*** (n=63)		1) 76** / 60* 2) 83** / 92 3) 79 / 86 4) 83 / 63 5) 76 / 91					
			CT + MRI*** (n=104)		1) 77** / 67* 2) 81** / 90 3) 79 / 85 4) 86 / 64 5) 71 / 91					

Ross 2004 [8]	Prospective	61	SLNB	1) Sensitivity for LNM detection 2) ss predictors for LNM 3) ns predictors (p-value) for LNM	1) 93 2) cT1 vs. cT2 PNI Bone invasion Cohesive tumor front 3) PT ≤2cm vs. >2cm (p=.063) Vascular invasion (p=.214)	Both clinical staging and routine pathologic staging underestimate the presence of LNM. Staging with either SLNB alone or SLNB-assisted END shows promise in the management of the cN0 neck by identifying pts. with micrometastases (pN1mi).	method: LSG + Probe OOSCC cT1-2 cN0 cM?	n.a.	2'	
Santaolalla 2009 [82]	I) Prospective II) Retrospective	22	I) SLNB	1) Sensitivity 2) Specificity 3) NPV 4) PPV for LNM detection in SLNB 5) ss differences (p-value) of the behavior of group I) and II)	1) 732 / 1003 804 / 100	SLNB is a technique that facilitates the study of metastasis in OO-CA and reduces morbidity in pts. affected by this pathology	method: LSG + Probe OSCC cT1-3 cN0 cM0	SLNB >> No-SLNB*	3	
		22	II) no-SLNB		5) Extend of ND (.003) Hospital stay (.01) Complications (.034*) Bed occupation (.002)					
Schoder 2006 [83]	Prospective	31	PET/CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) PPV 4) NPV 5) Accuracy for LNM detection (level / SBA) 6) OM	1) 67 / 67 2) 95 / 85 3) 50 / 60 4) 98 / 88 5) 94 / 80 6) 25	Despite a reasonably high overall accuracy, the clinical application of PET/CT in the cN0 neck may be limited by the suboptimal sensitivity for small metastases and the relatively high number of FP findings. Therefore, the clinical management of pts. with OSCC and N0 neck should not be based on PET/CT findings alone.	18F-FDG PET OSCC cT1-4 cN0 cM?	n.a.	2'	
Schroeder 2008 [84]	Prospective	13	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection	1) 100 2) 50 3) 69.2 4) 55.6 5) 100	The detectability threshold of OM appears to be below the spatial and contrast resolution of CT, MRI and PET. The decision for END in pts. with cT1-T2 cN0 cM0 OSCC cannot be based upon cross-sectional imaging at the resolutions currently available.	18F-FDG PET ss difference RS vs. imaging RS: END Small sample size OOSCC (10/17 OSCC (13 evaluated)) cT1-2 cN0 cM0 (DN)	CT = MRI = PET	3	
			MRI		1) 80 2) 12.5 3) 38.5 4) 36.4 5) 50					
			PET		1) 0 2) 87 3) 53.8 4) 0 5) 59					

Schwartz 2005 [85]	Prospective	20	CT	1) Sensitivity2) Specificity3) NPV4) PPV for LNM detection(level)*	1) 782) 98,53) 924) 95	These early findings suggest that PET/CT is superior to CT alone for geographic localization of diseased LN-levels. Confirmatory trials to substantiate the accuracy of PET/CT neck staging should be prioritized	18F-FDG PET* p-value for agreement between imaging results of PET/CT vs. CT alone and RS by 2- and 1-sided McNemar's testing: =.06 / .03;OOSCC (8 OSCC)cT1-4 cN? cM?	PET/CT >> CT*	3	
			PET/CT		1) 96 2) 98,5 3) 98,5 4) 96					
Seitz 2009 [33]	Retrospective	66	MRI	1) Sensitivity 2) Specificity for LNM detection	1) 88,46 2) 75	The diagnostic performance of PET/CT in the local staging of oral cancer is not superior to MRI.	18F-FDG PET * p ≤.007 between RS, PET/CT and MRI OCC (50 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM? (DN/RD)	MRI = PET-CT	3	KQ 1
			PET/CT		1) 83,81 2) 73,91					
Stoekli 2007 [86]	Prospective	79	SLNB* (n=28)	1) Sensitivity 2) NPV for LNM detection	1) 100 2) 100	SLNB is technically feasible and reproducible with a high SLN detection rate. Validation against END revealed a NPV of 100%. Application of the SLNB concept in clinical practice was very successful. The recurrence rate within the neck was very low and the morbidity and cost of an END could be spared to 60% of the pts.	method: LSG + Probe (+dye only few pts.) *END in all **END only if pSLN+ OSCC cT1-2 cN? cM?	SLNB-concept > END	2*	
			SNLB-concept** (n=51)		1) n.a. 2) 94					
Sumi 2007 [87]	Retrospective	38	CT	1) Sensitivity 2) Specificity 3) NPV 4) PPV 5) Accuracy 6) AUC for ability to differentiate RLN's from LNM's (nodes <1cm** / ≥1cm)	1) 68 / 98 2) 79 / 89 3) 72 / 96 4) 79 / 95 5) 73 / 95 6) .797* / na	MRI is superior to CT in the diagnosis of LNM from HNSCC	* p = .0148, ** p < .05 overall diagnostic ability for differentiation RLN's vs. LNM (for LN's <1cm) HNSCC (22 OSCC) cT? cN? cM?	MRI >> CT* **	3	
			MRI		1) 83 / 100 2) 89 / 98 3) 84 / 100 4) 89 / 99 5) 86 / 99 6) .925* / na					
Thomsen 2005 [88, 89]	Not cited	40	SLNB	1) %-upstaged by SLNB 2) Ability to differentiate TN vs. TP by SLNB	1) 28 2) .001	#1521SLNB upstaged 28% of the pts. SLN close to the PT were difficult to find. Added oblique planar images and/or tomographic images revealed extra clinical relevant hotspots in 38% of pts.. Reproducibility proved excellent.#1566SLNB improved the staging of	method: planar LSG or oblique planar LSG + tomographic images + Probe + Dye OSCC cT1-T2 cN0 cM0	Oblique planar LSG and/or tomographic images>planar LSG	3	

			US		1) 87 2) 85 3) 85 4) 57 5) 96	pts. with small N0 oral cancers. Combined SLNB and Doppler-US may further improve staging. MRI and simple palpation did not prove useful for staging these pts. with the used criteria for malignancy.				
			MRI	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV	1) 36 2) 93 3) 81 4) 56 5) 85			SLNB + US > MRI (+ CE)		
			SLNB	for LNM detection	1) 80 2) 100 3) 96 4) 100 5) 96					
			Histopathology/ follow up		1-5) 100					
To 2003 [90]	Retrospectiv e	30	US	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy for LNM detection	1) 47 2) 93 3) 70	It is concluded that US alone is inadequate for making decisions regarding neck management of pts. with T1-2 N0 TSCC and cannot replace a policy of selective neck dissection.	Small sample size TSCC cT1-2 cN0 cM? (DN)	n.a.	3	
Tuli 2008 [91]	Prospective	20	CT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) PPV for LNM detection	1) 11 2) 98,38 3) 33	In this preliminary prospective study, we observed that 40% (8/20) of the cN0 TSCC harbored LNM. 99m-MIBI-SPECT is a more effective imaging modality in the staging of cN0 LNM in TSCC as compared with CT or MRI.	99m-MIBI-SPECT TSCC CT1-2 cN0 cM0	SPECT > MR > CT	3	
		MRI	1) 33 2) 98,38 3) 60							
		SPECT	1) 55,5 2) 100 3) 71							
Wensing 2006 [92]	Prospective	28	PET	1) Sensitivity2) Specifity3) Accura- cyfor LNM detection	1) 332) 763) 63	In pts. with cN0 OSCC, PET does not contribute to the pre-OP workup. PET does not replace SOHND as a staging procedure.	18F-FDG PETOSCCcT1-4 cN0 cM0	SOHND>PET	2	
Wiener 2006 [38]	Retrospective	52	MSCT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV	1) 78,9 2) 75,7 3) 76,9 4) 65,1 5) 86,2	Pre-OP MRI is recommended as the basic imaging modality of choice for treatment planning of OSCC. MSCT is a valid alternative imaging method especially in cases with low patient compli-	OSCC cT1-4 cN? cM?	MRI > MSCT*	3	KQ 1

			MRI	for LNM detection	1) 84,2 2) 63,6 3) 71,1 4) 57,1 5) 87,5	ance. In the N-staging both imaging modalities were not accurate and suitable to diagnose small metastatic nodules. Therefore, additional contrast media such as super paramagnetic iron oxides may improve the diagnostic performance.				
Yamane 2007 [93]	Not cited	109	Intraoral US + CAD	1) Sensitivity 2) Specificity 3) Accuracy 4) ss predictors for LNM (p-value)	1) 87.2 2) 84.3 3) 85.3 4) Irregularity of invasive front (p=.02) Entropy (p= .047) Tumor thickness (p= .027)	Intraoral US in conjunction with the proposed CAD system allows tissue characterization and prediction of sub-clinical LNM.	TSCC cT1-2 cN0 cM0	n.a.	2 ⁺	
Yamazaki 2008 [94]	Retrospective	26	PET CT	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy 4) PPV 5) NPV for LNM detection	1) 74 2) 92 3) 80 4) 94 5) 65 1) 78 2) 58 3) 71 4) 78 5) 58	PET is a useful tool for preoperative evaluation of the neck because it accurately detects LNM ≥1cm and has fewer FP results than CT. The high specificity of PET for LNM may play an important role in avoiding unnecessary ND.	18F-FDG PET OSCC cT1-3 cN? cM?	PET > CT	3	
Yen 2005 [95]	Prospective	102	MRI + CT (n=51) MRI + CT + PET (n=51)	1) Sensitivity 2) Specifity 3) Accuracy for LNM detection* / total lesions 4) 2-y LCR	1) 63/84 2) 96/96 3) 91/92 4) 87** 1) 85/93 2) 97/97 3) 96/96 4) 86**	The role of PET for BSCC with cM0 is limited. Although PET is superior to CT/MRI in identifying LNM, it does not improve LCR.	18F-FDG PET * p=.026 in assessing the regional nodes, ** ns BSCC cT? cN? cM0 (DN) AJCC c-stage I-IV	MRI + CT + PET >> MRI + CT*	2 ⁺⁺	

Tabelle 13 Keyquestion 4

Welche Lymphknotenregionen sollten bei der Tumoroperation entfernt werden?										
Erstautor	Studientyp	Patientenanzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammenfassung	Evidenzgrad	Querverweis
Akhtar 2007 [96]	Not cited	94	RND	1) OM rate 2) RD (neck / PT-site) 3) DFS / survival with disease / death of disease at last follow up (mean 4y) 4) LNM involvement of levels	1) 32 (30/94) 2) 6 / 4 3) 89 / 6 / 4 4) 73= I-III 6= III 13= I-IV 6= I+II+V	The overall micrometastases rate in our pts. (32%) warrants END in early cases also. The incidence of metastases to level IV and V from T1-T2 TSCC is low so these LN should not be removed routinely. SOHND is sufficient most of the times. When there is intra-operative suspicion of extensive metastases in levels I, II or III only then one should consider addressing levels IV and V.	MRND TSCC cT1-2 cN0 cM?	SOHND > RND	3	
Batstone 2009 [97]	Observational	66	ND involving level I	1) Marginal mandibular nerve injury (neck / pts.)	1) 18 / 23	The rate of smile asymmetry following ND is relatively high; however, severe injuries to the marginal mandibular nerve are uncommon.	OOSCC (61 OSCC) cT? cN? cM?	n.a.	2*	
Corlette 2005 [98]	Prospective	48	END	1) LNM involvement of level IIb	1) 4	Level IIb nodes can be left in situ for END of UADT PT in nontonsillar cN0 necks without ss compromising regional clearance of micrometastases. For TNDs, level IIb should be dissected.	OSCC cT1-2 cN0/+ cM?	n.a.	2*	
		8	TND		1) 25					
D'Cruz 2009 [99]	Retrospective	359	WW (n = 200)	1) 3y-/ 5y-DFS* 2) 3y-/ 5y-OS** 3) Nodal RD 4) ss predictors for nodal RD 5) OM	1) 71 / 68 2) 62 / 60 3) 47	END did not impact DSF or OS. Current literature still remains divided on this issue emphasizing the need for a RCT.	BLD * p = 0.53, ** p = 0.24 TSCC cT1-2 cN0 cM?	END > WW	3	
			END (n = 159)		1) 76 / 74 2) 69 / 60 3) 5,7 4) PT-grade (p= .03) PNI (p= .01) 5) 20,1					
Elsheikh 2005 [100]	Prospective	48	SND	1) LNM involvement of level IIb 2) LNM involvement of level IIb in TSCC 3) Predicting factors for level IIb involvement	1) 10 2) 22 3) All level IIb + had TSCC All level IIb + had level IIa +	Level IIb LNM was only found in association with TSCC. Although this region may be preserved in elective SOHND in pts. with OSCC, it should be included whenever the tongue is the primary site.	SOHND OSCC cT1-4 cN0 cM?	n.a.	2*	

De Zinis 2006 [62]	Retrospective	89	NDpN0 (n = 43) ND pN+ (n = 46)	1) 5y-OS2) OM3) LNM involvement of levels	1) 74,5*2) n.a.3) n.a. 1) 38,3* 2) 25 3) 56= I 59= II 26= III 15= IV 4= V	The high prevalence of clinical and OM in this setting suggests that ND should be performed on a nearly routine basis, even for lesions with a low-T category and a cN0 neck. ND should always en-compass level IV due to the possibility of skip metastases, particularly in TSCC. In pts. with a cN+ neck, levels from I to V should be addressed, particularly in the presence of LNM at levels III and IV.	SND or RND Bilateral metastases only if PT is midline (p=.009)* ssOSCCcT1/+ cN0/+ cM?	n.a.	3	KQ 3
Huang 2008 [101]	Retrospective	380	WW (n = 56) SND (n = 287) RND (n = 37)	1) 5y OS* 2) 5y DFS* 3) 5y NCR* 4) OM in cT1 / cT2 / cT1+cT2 5) LNM involvement of levels (all ND)	1) 75,1 2) 55,6 3) 69*** 1) 87,2 2) 78,5 3) 86*** 1) 79,6 2) 83,3 3) 92*** 4) 14,6** / 5,2** / 10,1 5) 39,4= I 51,5= II 9,1= III 6,1= IV 0= V	END should be performed routinely in pts. with early-stage TSCC, even in the presence of cN0 by CT scans and MRI.	SOHND and MRND * ss between END and WW, ** p = .005 *** data out of graph; BLD TSCC T1-2 cN0 cM?	END >> WW*	3	
Inoue 2006 [102]	Cross-sectional	33 74*	I) Control Group III) ND level I-III (n = 9**) IV) ND level II-IV (n = 32**) V) ND level I-V or II-V (SAN preserved (n = 24**)) Vx) ND level I-V or II-V (SAN sacrificed (n = 50**))	1) ss better score in QOL: a=stiffness b=constriction c=appearance d=pain e=numbness f=shoulder drop g=reach hand above2) ss better score in AAT	1) I >III-Vx for a,b,c I >IV-Vx for d,e I >III for g 2) I >III-Vx 1) III >IV-Vx for d,e III >Vx for f 1) IV >Vx for f 1) V >Vx for g 2) V >Vx 1) n.a 2) n.a	Modifications to RND contribute to improvements in the postoperative QOL after ND. A multicenter study using the arm abduction test and questionnaire used in this study is currently in progress (#0242 Nibu, 2010) to further evaluate the impact of modifications to RND on QOL after surgery.	Pts. of this study served as control group for #1304 Koo 2006* 115 ND in 74 pts.** n = NDBLDHNSCC (24 OSCC)cT? cN? cM?	n.a.	3	

lype 2008 [103]	Retrospective	219	SND	1) 3y-/ 5y-DFS 2) RD in pN0 / pN+ / all 3) PT T1-2 / T3-4 4) pN0 (n) 5) LNM involvement levels	1) 80 / 67 2) 12,4 / 15,5 / 13,2 3) 84 / 16 4) 73,5 (161) 5) 27,5= I 20,6= II 17,2= I+II 17,2= II+III 8,6= I-III 6,8= III	SOHND is a sound and effective procedure in the management of cN0 in OSCC. cN0 but pN+ neck requires adjuvant RT. It probably has a therapeutic role in the selected cases of OSCC with pN1 neck, and in these cases an extension of dissection to levels IV and V is beneficial	SOHND OSCC cT1-4 cN0 cM?	n.a.	2'	
Jin 2008 [104]	Retrospective	100	ND (n = 72) orWW (n = 28)	1) OCLNM-rate 2) ss RF for OCLNM 3) LNM involvement levels	1) 22 2) Pathological grade Degree of differentiation Depth of invasion Mode of tumor growth T-stage 3) 4,5= I 4,5= I+II 4,5= I-III 40,0= II 22,7= II+III 4,5= III 4,5= III+IV	The most common regions with OCLNM in cN0 pts. with TSCC were levels I-III in the ipsilateral neck. SOHND should be the elective treatment to the neck in pts. with cN0-TSCC by consideration of the clinical and pathological factors for the depth of invasion, forms of growth, pathological grade, and degree of differentiation. The treatment of WW without consideration of the above-mentioned factors is not acceptable.	*ND n= 72 , WW n = 28 TSCCT1-4 cN0 cM?	n.a.	3	
Kohler 2010 [105]	Retrospective	481	RND (n = 336 / 336*) MRND (preserving NA) (n = 106 / 91*) MRND (preserving NA + IJV) (n = 79 / 54*)	1) Impact on DFS (p-value) 2) Impact on RD of the neck (p-value)	1) ns (0.185) 2) ns (0.878)	The use of MRND has no ss impact on the pathological staging, DFS or DSS.	No staging reported (→ BLD?) *n = ND / pts. OOSCC (429 OSCC) cT1-4 cNx? cM? (DN)	RND = MRND	3	
Koo 2006 [106]	Retrospective	66	Contralateral pN+** (n = 7) Contralateral pN0** (n = 59)	1) 5y-DSS 2) Contralateral pN+ by T-stage (1/2/3/4) 3) ss RF for contralateral pN+	1) 43* 2) 0 / 8 / 25 / 18 3) Ipsilateral pN+ PT crosses midline T1-2 << T3-4 1) 79* 2) n.a. 3) n.a.	The risk of contralateral OCLNM in OSCC > T3 classification or those cross-ing the midline with unilateral LNM was high, and pts. who presented with a contralateral LNM had a worse prog-nosis than those whose disease was staged as N0. Therefore, we advocate an contralateral END or RT in pts. with OSCC with ipsilateral LNM or tumors, or both, whose disease is >T3 or crossing the midline.	*ss **contralateral cN0 ipsilateral cN0-2 OSCC cT1-4 cN0-2 cM? (DN)	n.a.	3	

Laverick 2004 [107]	Prospective	266	WW (n=58)	1) 3y survival 2) Difference in UW-QOL shoulder disability score at > 18 month compared to baseline (0-100 with 100 being best)	1) 812) -5*	There is little subjective morbidity associated with shoulder dysfunction after a unilateral level III or IV ND compared with pts. undergoing PT-surgery without a ND. More extensive surgery in the neck, whether bilaterally removing levels I to III or IV or extending posteriorly to include level V, is associated with ss worse shoulder dysfunction.	* ssHNSCC (238 OSCC)cT? cN? cM? (DN)	WW>unilateral ND level III-IV>bilateral ND level III-IV>unilateral ND level V	2 ⁺⁺	
			Unilateral ND level III-IV (n=153)		1) 71 2) -13*					
			Unilateral ND level V (n=22)		1) 64 2) -21*					
			Bilateral ND level III-IV (n=33)		1) 57 2) -17*					
Liaw 2006 [108]	Retrospective	257	SND pN0 (n=202)	1) 3y-/ 5y-neck-DFS 2) DFS (p-values: pN0 vs. pN1 / pN0 vs. pN2 / pN1 vs. pN2)	1) 86,7 / 84,2 2) .064/<.0001/ n.a.	This study showed that SOHND is effective for pN0 OSCC, relatively effective for pN1, and less effective for pN2a. These findings also support that when SOHND is used to treat N2a OSCC, postoperative RT or RND may be needed to improve the neck DFS-rate.	SOHND OSCC cT? cN? cM?	n.a.	2 ⁺	
			SND pN1 (n=23)		1) 56,9 / 56,9 2) n.a. / n.a. / .008					
			SND pN2 (n=32)		1) 27,5 / 27,5					
Lim 2004 [109]	Prospective	74	SND	1) LNM involvement of level IIb 2) Isolated LNM involvement of level IIb 3) RD level IIa + IIb 4) pN+ 5) LNM involvement of levels	1) 5 (4 / 74) 2) 0 3) 3 4) 32 (24 / 74) 5) 7= I 19= IIa 5= IIb 1= III	Level IIb LNM was rare in this study, and nodal RD in this area after SOHND in OSCC was infrequent. Therefore, this region may be preserved in elective SOHND in pts. with OSCC.	SOHND OSCC cT1-4 cN0 cM?	n.a.	3	
Mourouzis 2010 [110]	Retrospective	17	WW in cN0 (n=13)	1) 5y-DFS 2) RD (local / neck / distant)	1) 2 / 13 2) 0 / 2 / 1	SCC of the maxillary gingiva, alveolus and hard palate should be treated aggressively and END should be considered because of the high risk of OM.	ns OSCC cT1-4 cN0/+ cM?	END > WW	3	
			ND in cN+ (n=4)		1) 0 / 4 2) 2 / 4 / 0					
Nibu 2010 [111]	Longitudinal multicenter	224*	Control Group	1) Improvement of 1y- vs. post-OP - QOL: a=stiffness b=constriction c=appearance d=pain e=numbness f=shoulder drop g=reach above h=neck appearance 2) Improvement of 1y- vs. post-OP - AAT	1) ns2) ns	The study demonstrated that rehabilitation, in addition to modifications to RND, contributed to the improvement.	* 308 ND in 224 pts.** n = ND HNSCC (89 OSCC)cT? cN? cM?	n.a.	2 ⁺	
			SOHND (n=64**)		1) ss: a, b, d, f, g,h 2) ss					
			SND II-IV (n=124**)		1) ss: a, b, f, g, h 2) ns					
			CND (I-V or II-V) + SAN preserved (n=75**)		1) ss: g 2) ss					
			CND (I-V or II-V) + SAN resected (n=45**)		1) ns 2) ss					

Patel 2008 [112]	Retrospective	205	SND (n=54)	1) 5y-DSS 2) 5y-distant control-rate 3) 5y-LCR 4) ss RF for distant failure***	1) 59** 2) 91* 3) 96** 4) ECS pN-classification PT site	Pts. undergoing SND had more extensive disease. SLND can be used to effectively treat cN0+ in selected pts..	ss BLD: pN 2/3 (p=.001), ECS (p=.001), PT-site (p=.03) * p=.02; ** p=.06; *** p<.001 CND I-V, SND I-IV	SND > RND	3	
			RND (n=151)		1) 43** 2) 75* 3) 86**					
Pathak 2006 [113]	Retrospective	398	SND in pN+ (n=52)	1) RR during follow up (38 months)	1) 5,5	SOHND is an oncologically sound procedure for pN0-OSCC and for selected group of low volume pN+-OSCC in general and gingivo-buccal cancer in particular. It meets the combined goal of optimal treatment with minimal morbidity.	SOHND OSCC cT1-4 cN0-2 cM?	pN+ = pN0	2*	
			SND in pN0 (n=346)		2) 6					
Rapoport 2007 [114]	Retrospective	460	RND (n=445**)	1) RR (pN0/pN+)2) pN+ (cN0/cN+)3) LNM involvement of levels	1) 3,9 (3,1 / 4,3)* 2) 38,6 / 61,3 3) 4,7= Ia' 16,8= Ib 35,2= Iia 4,9= IIb 16,8= III 8,3= VI 5,4=V	The choice of SND in levels I to IV in cases of SCC in the lower region of the mouth associated with palpable metastases at level I is feasible without loss of oncological results.	* ns** n = NDSND I-IVOSCCcT1-4 cN0-3 cM?	RND=SND I - IV	2*	
			SND (n=128**)		1) 5,1 (4,1 / 10,0)* 2) 17,1/ 82,9					
Santoro 2008 [115]	Prospective	114*	ND in cN0 (n=92**)	1) Level IIb involvement 2) pN+ at level Ila + IIb	1) 2 2) 100***	The incidence of metastases at level IIb is low, also in the N+ necks, therefore dissection of this level could be unnecessary in N0 necks. Furthermore, an interesting statistical association between the presence of metastases at level IIb and at level Ila was recorded.	HNSCC (47 OSCC) cT1-4 cN0/+ cM?	n.a.	2*	
			ND in cN+ (n=56**)		1) 5					
Shepard 2010 [116]	Retrospective	156	SND (n=69)	1) 5y-OS 2) 3y-LCR (ipsilateral)	1) 46* 2) 95,9**	These results demonstrate high rates of regional disease control (96%) following SND and RT in pts. with LNM. In this population, performing SND with adjuvant RT for the majority of pts. is supported as an effective treatment approach.	BLD (pN1-2 and ECS ss more often in SND) * p=.14; ** p=.053 SND I-IV; CND I-V	SND > CND	2*	
			RND (n=87)		1) 33* 2) 86**					

Yu 2006 [117]	Retrospective	455	SND (n=193)	1) RD 2) Median time to RD (month) 3) 5y-OS 4) 5y-DFS 5) OM by group 6) OM by T-stage (2 / 3 / 4)	1) 15,1 2) 18 3) 72,4 4) 68,4 5) 34,7 6) 25,6 / 40,4 / 43*	SOHND compares favorably with RND for the staging and treatment of pts. with OSCC and cN0	* p = .0001 SOHND OSCC cT? cN0 cM0 (DN)	SND > RND	2*	
Yuen 2009 [118]	Prospective	71	SND (n=36)	1) RD (nodal)2) 5y-DSS	1) 6*2) 89	Observation may be an acceptable alternative to END if strict adherence to a cancer surveillance protocol is followed	SOHNDSample size calc.; rand.* ssTSCCT1-2 cN0 cM? (DN)	SND>>WW*	1*	
			RND (n=262)		1) 16,4 2) 12 3) 67,1 4) 65,2 5) 32,8					
			WW (n = 35)		1) 37* 2) 87					

Tabelle 14 Keyquestion 5

Ist die Kontinuitätsresektion des Unterkiefers der Kastenresektion beim Mundhöhlenkarzinom überlegen?										
Erstautor	Studien- typ	Patienten- anzahl	Gruppen	Outcome	Ergebnis (in %)	Fazit Autor	Kommentar	Zusammen- fassung	Evidenzgrad	Querverweis
Abler 2005 [12]	Retrospective	152	Kontinuitäts- resektion (n=112)	1) Rezidivrate 2) Wundheilungs- störung	1) 24 2) 40	-pT1-pT3 >5mm Abstand zur Mandibula + Knochenstaging negativ = keine knöcherne Resektion - pT1-pT3 <5mm Abstand zur Mandibula + Knochenstaging negativ intraoperative Periost- Schnellschnittbefundung: → Wenn negativ: keine knöcherne Resektion. → Wenn positiv: Kasten- und/oder Innenspangenresektion - pT1-pT3: bei positivem präoperati- ven Staging bzgl. Knoch- eninfiltration: Kontinuitätsresektion.	BLD (bei Kontinuitäts- erhaltenden Eingriffen i.d.R. Ausgangsbefund geringer, teils RT post- OP) OSCC cT1-4 cN0/+ cM?	n.a.	3	KQ 1
			Kasten- resektion (n=40)		1) 12,5 2) 33					
Muscattello 2010 [119]	Retrospective	56	MM	1) RR (nodal / local) 2) 5y-DFS 3) 5y-OS	1) 10,7 / 8,9 2) 77,3 3) 60,7	MM allows to conduct the resection in a safe tissue or to excise tumors of the FOM with a limited involvement of the alveolar periosteum. Whenever the PT is close to the mandible or when it adheres to the alveolar periosteum, MM offers the possibility to perform an oncologically sound procedure.	OSCC cT1-4 cN0-2 cM? (DN)	n.a.	3	
Namaki 2004 [120]	Retrospective	18	Glossectomy (n=6)	1) Masticatory efficiency pre- -treatment vs. post-treatment (12m)** 2) Eating ability pre-treatment vs. posttreat- ment (12m)***	1) 0.58 → 1.04* 2) 4.50 → 6	Results of the present study suggest that the QOL of pts. undergoing marginal mandibulectomy is better than those undergoing segmental mandibulectomy.	** Absorbance unit of ATP-granules ***grade measured using the questionnaire de- vised by Shinohara * ss (intragroup) OSCC T1-4 cN0/+ cM?	MM > SM	3	
			MM (n=6)		1) 1.21 → 0.85 2) 6 → 4*					
			SM (n=6)		1) 1.19 → 0.56 2) 5 → 3*					
Rogers 2004 [121]	not cited	73	RM (n=32)	1) QOL pre- → post-surgery; (mean 18m)	1) 83 → 76* (-7)	After SM and reconstruction using composite free tissue transfer, the UW-QOL scores were relatively good. The only difference between RM and SM was noted in the small	BLD * ss (intragroup) OSCC cT1-4 cN? cM? (DN)	n.a.	2 ⁺⁺	

			SM (n=41)		1) 78→ 62* (-16)	resections with-out radiotherapy, and some of this was reflected in differences at baseline.				
Mucke 2011 [11]	Retrospective	334	MM (n=116)	1) Bone invasion 2) Mean survival w/o bone invasion (all pts.) 3) ss factors influencing OS in univariate analysis (all pts.) 4) ss factors influencing OS in multivariate analysis (all pts.)	1) 15,5 2) 71,6 / 72,9* 3) Age, extent of mandibulectomy, tumor & nodal & UICC stage, reconstruction 4) Age, tumor & nodal stage, reconstruction, recurrence	If bone invasion is identified histologically in a resected specimen, the prognosis is not worsened and additional surgery need not be undertaken in adequately resected margins. Although the mandible should be preserved if feasible, the choice of treatment should always provide safe resection margin. The high rates of unsuspected bone invasion found in this study should be kept in mind in pts. with OSCC close to the mandible	* ns OSCC cT1-4 cN1-4 cM0	n.a.	2'	
			RM (n=68)		1) 50,0					
			SM (n=150)		1) 84,7					

5.2. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

5.2.1. Evidenzgrade

Die evidenzbasierten Beurteilungen beziehen sich auf die 5 definierten Key-questions. Diese evidenzbasierte Bewertung stützt sich auf die Studienergebnisse der 117 eingeschlossenen Studien zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung sowie der in der SIGN Leitlinie „Diagnosis and management of head and neck cancer“ [1] eingeschlossenen Studien.

Jede eingeschlossene Studie wurde mit einem Evidenzgrad (EG) bzgl. der methodischen Qualität beurteilt. Die Graduierung der Evidenz erfolgte in Analogie zur SIGN Leitlinie entsprechend dem folgenden Schema: (Tabelle 15).

Tabelle 15 Evidenzgrade

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

<http://www.sign.ac.uk/Guidelines/fulltext/50/annexb.html>

Überwiegend wurden die Studien mit einem Evidenzgrad von 2++ bis 3 bewertet. Eine einzige Studie erreichte einen Evidenzgrad von 1-. Nachfolgend sind wesentliche Erläuterungen zur Vergabe einzelner Evidenzgrade angegeben:

2++	prospektiv mit $n \geq 100$, keine methodischen Einschränkungen (RS, OSCC $\geq 50\%$, etc.)
2+	prospektiv mit $n \geq 100$, methodische Einschränkungen (RS, BLD, OSCC $\leq 50\%$, etc.)
2·	prospektiv mit $n = 21$ bis 99 oder keine Aussage zu OSCC <i>oder</i> retrospektiv oder not cited mit $n \geq 100$, keine methodischen Einschränkungen (RS, OSCC $\geq 50\%$, etc.)
3	prospektiv mit $n \leq 20$ <i>oder</i> retrospektiv mit $n \geq 100$ und methodische Einschränkungen (RS, BLD, OSCC $\leq 50\%$, etc.) <i>oder</i> retrospektiv mit $n < 100$

5.2.2. Empfehlungsgraduierung

Die Stärke einer Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, im englischen auch considered judgement genannt. Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit Elemente und erfolgte im Rahmen des strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrunde liegenden Evidenz die folgenden Aspekte:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische und rechtliche Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das Deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in verschiedenen Versorgungsbereichen.

Die Empfehlungsgrade drücken kurz gefasst den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt.

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 „GCP“. Für die Graduierung wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich implizit aus der Syntax (soll/sollte/kann).

Tabelle 16 Empfehlungsgrade

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

5.2.3. Formale Konsensusverfahren

Im Rahmen der Konferenz wurden die konsensuspflichtigen Passagen diskutiert und verabschiedet.

Das formale Konsensusfindungsverfahren wurde von einem zertifizierten AWMF Leitlinienberater moderiert. Die Konsensuskonferenz wurde in Form eines nominalen Gruppenprozesses durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage aus Expertensicht mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Es wurde generell ein starker Konsens (>95%) angestrebt. Bei fehlendem Konsens erfolgt, wenn selbst nach ausgiebiger Diskussion und erneuter Darstellung der Evidenzlage keine Einigung erzielt werden kann, eine Angabe zur uneinheitlichen Entscheidungssituation bei der entsprechenden Empfehlung. Alle Konsensuspassagen wurden graphisch hervorgehoben. Tabelle 17 zeigt die jeweiligen Konsensusstärken.

Tabelle 17 Konsensusstärke

Starker Konsens	> 95% der Teilnehmer
Konsens	> 75% - 95%
Mehrheitliche Zustimmung	> 50% - 75%
Kein Konsens	< 50% der Teilnehmer

5.2.4. Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenz fand am 1. und 2. Dez. 2011 in Berlin mit folgenden Teilnehmern statt:

Stimmberechtigte:

Dr. J. Beck	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
Frau K. Bikowski	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen, Centrum für Tumorerkrankungen
Prof. A. Burkhardt	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. K. Engers	Abteilung Experimentelle Krebsforschung

Prof. B. Frerich	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Prof. T. Gauler	Deutsche Gesellschaft für Internistische Onkologie
Prof. W. Budach	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Prof. S. Ihrler	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Prof. M. Lell	Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals der Deutschen Röntgen-gesellschaft
Frau W. Mantey	Patientenvertreterin
Frau Nusser-Müller-Busch	Deutsche Gesellschaft für Logopädie
Dr. N. Gittler-Hebestreit	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
Prof. H. Pistner	Leitlinien-Beauftragter der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Prof. T. Reichert	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Prof. H. Schliephake	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Prof. M. Westhofen	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Dr. S. Wirz	Arbeitsgemeinschaft Tumorschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
Dr. M. Wittlinger	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie,
Dr. P. Boehme	Bundeszahnärztekammer
Prof. F. Bootz	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Herr H. Danker	Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie in der DKG
Prof. A. Lübbe	Arbeitsgemeinschaft für Supportive Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
Prof. K.-D. Wolff	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Leitlinienkoordination

Moderation und Begleitung (nicht stimmberechtigt):

Prof. I. Kopp	Leiterin des Instituts für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Medizinisch Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Marburg (AWMF)
Dr. M. Follmann, MPH MSc	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Leitlinienprogramm Onkologie
Dr. A. Sammain	Division of Evidence Based Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin
J. Weitz	Mitarbeiter der Klinik für MKG-Chirurgie, TU München
M. Keul	Sekretariat der Klinik für MKG-Chirurgie, TU München

Die protokollarische Darstellung des Abstimmungsverfahrens ist auf Anfrage beim Koordinator der Leitlinie, Prof. Wolff, München, abrufbar.

6. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozessen bzw. Ergebnisse dient. [Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.]. Das vorrangige Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Qualitätsindikatoren als qualitätsbezogene Kennzahlen sind damit ein wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagements. Dabei ist zu beachten, dass einzelne Indikatoren jeweils nur einen Aspekt des komplexen Versorgungsgeschehens beleuchten. Der Auswahl geeigneter Indikatoren kommt deshalb große Bedeutung zu.

Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. Berlin: ÄZQ; 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Available from: <http://www.aeqz.de/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>). Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienen alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potentielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

- 1. Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem:** hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?
- 2. Klarheit der Definition:** Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?
- 3. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung:** kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?
- 4. Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators.** Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden, die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.)

5. Risiken zur Fehlsteuerung. Hier kann bewertet werden, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen.

Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75% Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch moderierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden.

Danach erfolgte eine abschließende schriftliche Annahme oder Ablehnung der Indikatoren.

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.

Weitere Informationen zur allgemeinen Methodik sind in der Homepage des Onkologischen Leitlinienprogramms www.leitlinienprogramm-onkologie.de hinterlegt.

Die Indikatoren selbst finden sich in der Langversion und in der Kurzversion der Leitlinie.

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Ein externes Peer-Review Verfahren wurde nicht durchgeführt

Der konsentierete Leitlinienentwurf wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt und anschließend autorisiert.

8. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Darstellung eventuell vorhandenen Interessenskonflikte erfolgt tabellarisch (s. Col-Bögen). Die Finanzierung der Leitlinie erfolgte ausschließlich über das Onkologische Leitlinienprogramm. Die standardisierten Bögen wurden in der Gruppe diskutiert. Es konnte kein Teilnehmer identifiziert werden, der aufgrund von potentiellen Interessenskonflikten von der LL-Entwicklung ausgeschlossen werden musste. Auch wurden keine Bereiche entdeckt, die eine Enthaltung der Stimme bei einzelnen Themen erforderlich gemacht hätte.

Die Literaturrecherche, die Bewertung der Evidenz und die Erstellung der Evidenztabelle erfolgte neutral durch die dEBM (division of Evidence Based Medicine, Arbeitsgruppe um PD Dr. Nast, Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin). Die klinischen Experten waren nicht an der Bewertung der Evidenz und der Erstellung der Evidenztabelle beteiligt.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenskonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die eine Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten. Die Leitlinie wurde ausschließlich vom OL finanziert. Die Mittel wurden überwiegend für die externe Literaturbasierung und die Durchführung der Leitlinientreffen (Kick off Meeting, Arbeitsgruppentreffen, Konsensuskonferenz) eingesetzt. Die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und auch die weiteren teilnehmenden Fachgesellschaften, Arbeitsgruppen oder Institutionen haben für diese S3-Leitlinie keine finanzielle oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessensgruppen erhalten.

Tabelle 18 Übersicht Interessenkonflikte

	Frage	Wolff	Böhme	Erdmann	Nusser
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Sanofi	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGMKG, AG Kieferchirurgie, VHZMK, EACMFS, DÖSAK, AHMO, DGZMK, DKG, ISKH	BZÄK ZZQS	nein	Keine Angabe
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

	Frage	Pistner	Lell	Bikowski	Mantey
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Synthes	Ja: Bracco, Siemens, Bayer-Schering	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: M+K Dental-implantate, Novartis	Ja. Sprecher Siemens, Bracco Schering	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Äsculap	Ja. Siemens, Bayer Schering	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Fresenius Rhön-Kl., Sana- Kl.	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGMKG, AGKi, DGZMK, DÖSAK	DRG	DVSG e. V.	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

	Frage	Burkhardt	Bootz	Nast	Schliephake
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	Nein nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Ja: Janssen, Abbott, Wyeth, Pfitzer	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Ja: Wyeth	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Ja (s. Anhang)	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ESoP, DGP, IAP, IAOP, AAOMFP, AK Oralpathologie, IAC	Generalsekretär DGHNO	DDG	DGMKG, DGZMK, VHZMK, GGI
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Ja: Stimmenthaltung „Bürs-tenbiopsie“	nein	nein	nein

	Frage	Westhofen	Reichert	Budach	Danker
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Merck	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Merck	nein	Merck	Pfizer
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Merck	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGHNO, BVHNO	nein	DEGRO, BV Strahlentherapie, ESTRO, ASTRO, ASCO, ARO	DKG, AGPSO
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

	Frage	Weis	Sammain	Rosumeck	Engers
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Keine Angabe	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Keine Angabe	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Keine Angabe	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Keine Angabe	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Keine Angabe	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Keine Angabe	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Keine Angabe	nein	nein	DG Pathologie, DKG
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Keine Angabe	nein	nein	nein

	Frage	Frerich	Gauler	Lübbe	Beck
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Sanofi (2010)	Ja: Amgen, Merck, Boehringer, Lilly, Genmab, Roche, Novartis	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Ja: Amgen, Merck, Boehringer, Novartis, GSH, Bayer, Sanofi, Pfizer, Wyeth, Roche, Astra	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja (Astratech)	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Ja (Bioreaktoren)	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Ja (Novatissue GmbH)	Ja: Bayer	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGMKG DÖSAK	ESMO, DKG, AIO, IASLC	ASORS, DKG	KZBV
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

	Frage	Werner	Pathirana	Wittlinger	Gauler
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Sanofi, Morita, Merck	nein	nein	Keine Angabe
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Morita, Merck, Storz	Ja: Pfitzer	nein	Keine Angabe
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Morita, Cochlear, Storz	nein	nein	Keine Angabe
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Patent: ozone/oxy- gene mixture	nein	nein	Keine Angabe
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	Keine Angabe
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	Keine Angabe
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	DGHNO	DDG	Keine Angabe	Keine Angabe
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	Keine Angabe	Keine Angabe

	Frage	Gittler- Hebe- steit	Grötz	Horch	Ihrler
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Ja: KCI	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Ja: Amgen, Artoss, Astra, Camlog, Geistlich, Mectron, Medupdate, MIP, Novartis, Nobel, Riemser, Roche, Straumann, Zepf	Ja: KCI	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Ja: Baxter AG, KCI	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	ASORS, DEGRO, DKG, DGZMK, DGMKG	Keine Angabe	Keine Angabe
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	Keine Angabe	Keine Angabe

	Frage	Paradies	Schmitter	Wirz
1	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	Ja: Mundipharma, Cephalean, Grünenthal, Silly, Dr. Kode, Pfizer
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	Ja: 3M Sirona	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe

9. Verbreitung und Implementierung

Folgende Elemente sind Bestandteil des Verbreitungs- und Implementierungskonzeptes:

- Publikation als „Leitlinien-Set“ (Langfassung + Kurzfassung + Patientenversion + Leitlinienreport);
- Publikation der Kurzfassung im Deutschen Ärzteblatt;
- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen; Pressekonferenzen;
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen
- Entwicklung von Qualitätsindikatoren und Etablierung dieser in den Erhebungsbögen / Kennzahlbögen von zertifizierten Zentren.

Die Implementierung der LL wird nicht nur durch ihre Publikation in medizinischen Fachzeitschriften oder im Internet sondern auch durch eine planvolle Einbeziehung der jeweiligen Nutzer angestrebt und gewährleistet werden. Dies geschieht durch Verbreitung der Inhalte auf Fachkongressen, Fortbildungen für Ärzte und Patienteninformationsveranstaltungen genauso wie durch Übernahme der LL in das Intranet der jeweiligen Kliniken. Um eine direkte Verfügbarkeit der LL beim Patientenkontakt sicher zu stellen wird auf die Fort- und Weiterbildung aller potentieller Anwender besonders Wert gelegt. Hierzu bieten etwa die auf regionaler und überregionaler Ebene regelmäßig stattfindenden zahnärztlichen Fortbildungsveranstaltungen eine besonders effektive Basis; auch eine zertifizierte medizinische Fortbildung mit Vergabe von Fortbildungspunkten ist zu diesem Zweck möglich. Zur Einführung der Leitlinie wurden folgende Verfahren von der Leitliniengruppe selbst unterstützt und veranlasst:

- Disseminierung durch kostenfreien Zugang über das Internet unter den in 1.2. genannten Adressen.
- Drucklegung, Publikation in zahnmedizinischen Fachzeitschriften und den Zahnärztlichen Mitteilungen
- Publikation in Broschürenform für Zahnärzte und als Patienteninformation in einem Faltblatt,
- Öffentlichkeitsarbeit: Pressemitteilungen,

- Erprobung durch Qualitätszirkel (mit systematischer Begleitung und Auswertung durch die ZZQ, Projekt wird z. Z. konzipiert und im Herbst 2006 in Qualitätszirkeln in Hamburg durchgeführt),
- Kontinuierliche Fortbildung, insbesondere über die Programme der kammereigenen Fortbildungsinstitute, Vorträge der Leitlinienautoren und interaktive Edukation im persönlichen Umfeld

10. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die vorliegende S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" hat eine Gültigkeit bis zum 31.12. 2015.

Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden inzwischen von der Leitliniengruppe beobachtet. Entsprechende Hinweise an den unten genannten Ansprechpartner durch die Adressaten der Leitlinie sind ausdrücklich erwünscht.

Das Datum der Veröffentlichung, die Anmeldung der geplanten Aktualisierung sowie ggf. zwischenzeitliche Teil-Aktualisierungen (Amendments) werden im öffentlich zugänglichen Leitlinienregister der AWMF (<http://www-awmf-leitlinien.de>) ausgewiesen. Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß des AWMF-Registers.

Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie ist der Vorstand der DGMKG.

11. Literaturverzeichnis

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline*. 2006.
2. Canadian Partnership Against Cancer. *Search SAGE (Standards and Guidelines Evidence). Detailed Result - Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline*. 2011 15.05.2012]; Available from: <http://www.cancerview.ca/>.
3. Alvarez Amezaga, J., et al., *Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis*. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2007. **12**(3): p. E235-43.
4. O'Neill, J.P., et al., *Controversies in the management of tongue base cancer*. *Irish Journal of Medical Science*, 2009. **178**(1): p. 1-5.
5. Hoft, S., et al., *Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer*. *Br J Cancer*, 2004. **91**(1): p. 124-8.
6. Hyde, N.C., et al., *A new approach to pre-treatment assessment of the NO neck in oral squamous cell carcinoma: the role of sentinel node biopsy and positron emission tomography*. *Oral Oncol*, 2003. **39**(4): p. 350-60.
7. Kontio, R., et al., *Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis*. *Head Neck*, 2004. **26**(1): p. 16-21.
8. Ross, G.L., et al., *Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2004. **11**(2): p. 213-8.
9. Hafidh, M.A., et al., *Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006. **263**(9): p. 853-9.
10. Wax, M.K., et al., *The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. **129**(3): p. 163-7.
11. Mucke, T., et al., *The role of tumor invasion into the mandible of oral squamous cell carcinoma*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011. **137**(1): p. 165-71.
12. Abler, A., M. Roser, and D. Weingart, *[On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity]*. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 2005. **9**(3): p. 137-42.
13. Babin, E., et al., *PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas*. *Clinical Otolaryngology*, 2008. **33**(1): p. 47-51.
14. Baek, C.-H., et al., *Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2008. **49**(9): p. 1422-8.
15. Bolzoni, A., et al., *Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oro-pharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study*. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*, 2004. **130**(7): p. 837-43.
16. Brockenbrough, J.M., G.J. Petruzzelli, and L. Lomasney, *DentaScan as an accurate method of predicting mandibular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2003. **129**(1): p. 113-7.

17. Dammann, F., et al., *Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET.*[Erratum appears in AJR Am J Roentgenol. 2005 Jun;184(6):1968]. AJR, 2005. **184**(4): p. 1326-31.
18. Ekberg, T., et al., *Clinical impact of positron emission tomography (PET) with (18F)fluorodeoxyglucose (FDG) in head and neck tumours.* Acta Oto-Laryngologica, 2007. **127**(2): p. 186-93.
19. Goerres, G.W., et al., *Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.* Oral Oncology, 2003. **39**(6): p. 547-51.
20. Goerres, G.W., et al., *Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT.*[Erratum appears in Radiology. 2006 Apr;239(1):303]. Radiology, 2005. **237**(1): p. 281-7.
21. Gu, D.H., et al., *CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity.* Acta Radiologica, 2010. **51**(10): p. 1111-9.
22. Hendrikx, A.W.F., et al., *Cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma: results of the preliminary study.* International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010. **39**(5): p. 436-439.
23. Imaizumi, A., et al., *A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity.* Ajnr: American Journal of Neuroradiology, 2006. **27**(1): p. 114-22.
24. Jones, J., et al., *Positron emission tomography (PET) in the management of oro-pharyngeal cancer.* European Journal of Surgical Oncology, 2005. **31**(2): p. 170-6.
25. Krabbe, C.A., et al., *FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of NO neck and detection of occult metastases.* Oral Oncology, 2008. **44**(1): p. 31-6.
26. Nakamoto, Y., et al., *Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer.* Molecular Imaging & Biology, 2009. **11**(1): p. 46-53.
27. Ng, S.-H., et al., *18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation.* Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(7): p. 1136-43.
28. Nishiyama, Y., et al., *FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients.* Nuclear Medicine Communications, 2005. **26**(3): p. 239-44.
29. Pauleit, D., et al., *18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer.* Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(2): p. 256-61.
30. Pentenero, M., et al., *Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma.* Head & Neck, 2008. **30**(11): p. 1488-96.
31. Rajesh, A., et al., *Can magnetic resonance imaging replace single photon computed tomography and computed tomography in detecting bony invasion in patients with oral squamous cell carcinoma?* British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2008. **46**(1): p. 11-4.
32. Roh, J.-L., et al., *Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma.* Oral Oncology, 2007. **43**(9): p. 887-93.
33. Seitz, O., et al., *18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity*

- cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen.* *Neuroradiology*, 2009. **51**(10): p. 677-86.
34. Van Cann, E.M., et al., *Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm.* *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2008. **37**(6): p. 535-41.
 35. Vidiri, A., et al., *Oral cavity and base of the tongue tumors. Correlation between clinical, MRI and pathological staging of primary tumor.* *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 2007. **26** (4): p. 575-582.
 36. Vidiri, A., et al., *Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data.* *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2010. **29**: p. 73.
 37. Wallowy, P., et al., *¹⁸F-FDG PET for detecting metastases and synchronous primary malignancies in patients with oral and oropharyngeal cancer.* *Nuclear-Medizin*, 2009. **48**(5): p. 192-9; quiz N42.
 38. Wiener, E., et al., *Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity.* *European Journal of Radiology*, 2006. **58**(1): p. 113-8.
 39. Bisase, B., C. Kerawala, and J. Lee, *The role of computed tomography of the chest in the staging of early squamous cell carcinoma of the tongue.* *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2008. **46**(5): p. 367-9.
 40. Chow, T.-L., et al., *Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis.* *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*, 2009. **135**(9): p. 882-5.
 41. Fielding, D., et al., *Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients.* *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2010. **142**(3 Suppl 1): p. S20-6.
 42. Ghosh, S.K., et al., *Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck.* *Head & Neck*, 2009. **31**(12): p. 1563-70.
 43. Keith, D.J.W., T.K. Ong, and I.C. Martin, *The role of thoracic computed tomography in staging newly-diagnosed oral squamous cell carcinoma.* *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2006. **44**(3): p. 198-202.
 44. Kesting, M.R., et al., *Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience.* *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2009. **47**(4): p. 279-83.
 45. Kesting, M.R., et al., *Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience.* *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2009. **67**(8): p. 1649-55.
 46. Krabbe, C.A., et al., *FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT.* *Oral Oncology*, 2009. **45**(3): p. 234-40.
 47. Lee, C.T., et al., *Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers.* *Endoscopy*, 2010. **42**(8): p. 613-9.
 48. Loh, K.S., et al., *A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer.* *Head & Neck*, 2005. **27**(11): p. 990-4.
 49. Takenaka, R., et al., *Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers.* *American Journal of Gastroenterology*, 2009. **104**(12): p. 2942-8.

50. Brouwer, J., et al., *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET?* Oral Oncology, 2006. **42**(3): p. 275-80.
51. Balogova, S., et al., *Prospective comparison of FDG and FET PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma.* Molecular Imaging & Biology, 2008. **10**(6): p. 364-73.
52. Barzan, L., et al., *An extended use of the sentinel node in head and neck squamous cell carcinoma: results of a prospective study of 100 patients.* Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2004. **24**(3): p. 145-9.
53. Bilde, A., et al., *The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer.* Acta Oto-Laryngologica, 2006. **126**(10): p. 1096-103.
54. Borgemeester, M.C., et al., *Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically NO neck: factors influencing its accuracy.* Head & Neck, 2008. **30**(11): p. 1505-13.
55. Brouwer, J., et al., *Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior?* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2004. **261**(9): p. 479-83.
56. Burcia, V., et al., *Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: Why and how?* Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 2010. **142**(4): p. 592-7.e1.
57. Burns, P., et al., *Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx.* Journal of Laryngology & Otology, 2009. **123**(4): p. 439-43.
58. Cammilleri, S., et al., *Ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically NO check for patients with head and neck squamous cell carcinoma; a prospective study (preliminary results).* Bulletin du Cancer, 2004. **91**(4): p. E1-4.
59. Chone, C.T., et al., *Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer.* Acta Oto-Laryngologica, 2008. **128**(8): p. 920-4.
60. Civantos, F.J., et al., *Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry.* Head & Neck, 2003. **25**(1): p. 1-9.
61. Civantos, F.J., et al., *Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial.* Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(8): p. 1395-400.
62. De Zinis, L.O.R., et al., *Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection.* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2006. **263**(12): p. 1131-5.
63. Dirix, P., et al., *Diffusion-weighted MRI for nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma: impact on radiotherapy planning.* International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2010. **76**(3): p. 761-6.
64. Freire, A.R.S., et al., *Computed tomography and lymphoscintigraphy to identify lymph node metastases and lymphatic drainage pathways in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas.* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2003. **260**(3): p. 148-52.
65. Gencoglu, U., et al., *The coherence between fine needle aspiration cytology and histopathology of palpable neck nodes in lower lip carcinoma patients.* European Journal of Plastic Surgery, 2003. **26** (2): p. 82-84.

66. Haerle, S.K., et al., *Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma?* Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(11): p. 3118-24.
67. Hohlweg-Majert, B., et al., *Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography.* Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2009. **135**(6): p. 753-9.
68. Jeong, H.-S., et al., *Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma.* Head & Neck, 2007. **29**(3): p. 203-10.
69. Jeong, H.S., et al., *Sentinel lymph node radiolocalization with 99mTc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity.* Journal of Korean Medical Science, 2006. **21** (5): p. 865-870.
70. Keski-Santti, H., et al., *Sentinel lymph node biopsy as an alternative to wait and see policy in patients with small T1 oral cavity squamous cell carcinoma.* Acta Oto-Laryngologica, 2008. **128**(1): p. 98-102.
71. Keski-Santti, H., et al., *Sentinel lymph node biopsy or elective neck dissection for patients with oral squamous cell carcinoma?* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2008. **265** (SUPPL. 1): p. S13-S17.
72. Khafif, A., et al., *Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma.* Head & Neck, 2006. **28**(10): p. 874-9.
73. Kim, S.Y., et al., *Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity.* European Journal of Surgical Oncology, 2008. **34**(2): p. 208-15.
74. Kovacs, A.F., et al., *Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(19): p. 3973-80.
75. Krabbe, C.A., et al., *Detection of cervical metastases with (11)C-tyrosine PET in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx: A comparison with (18)F-FDG PET.* Head & Neck, 2010. **32**(3): p. 368-74.
76. Lee, B.-J., et al., *Usefulness of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile single-photon emission computed tomography and computed tomography in the evaluation of cervical lymph node metastasis.* Journal of Laryngology & Otology, 2005. **119**(11): p. 882-7.
77. Nahmias, C., et al., *Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer.* Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(12): p. 2524-35.
78. Ng, S.-H., et al., *Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck.* Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(27): p. 4371-6.
79. Nieuwenhuis, E.J.C., et al., *Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma.* Head & Neck, 2005. **27**(2): p. 150-8.
80. Payoux, P., et al., *Effectiveness of lymphoscintigraphic sentinel node detection for cervical staging of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.* Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2005. **63**(8): p. 1091-5.

81. Piao, Y., et al., *Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma*. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics, 2009. **108**(6): p. 933-8.
82. Santaolalla, F., et al., *Comparative study of patients with and without sentinel lymph node biopsy (SLNB) in oral and oropharyngeal cancer: is SLNB an accurate and useful procedure?* Acta Oto-Laryngologica, 2009. **129**(2): p. 199-204.
83. Schoder, H., et al., *18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(5): p. 755-62.
84. Schroeder, U., et al., *Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx?* Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2008. **117**(11): p. 854-63.
85. Schwartz, D.L., et al., *FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2005. **61**(1): p. 129-36.
86. Stoeckli, S.J., *Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck*. Laryngoscope, 2007. **117**(9): p. 1539-51.
87. Sumi, M., et al., *Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007. **26**(6): p. 1626-33.
88. Thomsen, J.B., et al., *Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging*. Acta Radiologica, 2005. **46**(5): p. 492-6.
89. Thomsen, J.B., et al., *Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography*. Acta Radiologica, 2005. **46**(6): p. 569-75.
90. To, E.W.H., et al., *Is neck ultrasound necessary for early stage oral tongue carcinoma with clinically N0 neck?* Dento-Maxillo-Facial Radiology, 2003. **32**(3): p. 156-9.
91. Tuli, H.S., et al., *Diagnostic accuracy of 99mTc-MIBI-SPECT in the detection of lymph node metastases in patients with carcinoma of the tongue: comparison with computed tomography and MRI*. Nuclear Medicine Communications, 2008. **29**(9): p. 803-8.
92. Wensing, B.M., et al., *FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma*. [Erratum appears in Laryngoscope. 2006 Jul;116(7 Pt 1):1302]. Laryngoscope, 2006. **116**(5): p. 809-13.
93. Yamane, M., et al., *Noninvasive quantitative assessment of oral tongue cancer by intraoral ultrasonography*. Head & Neck, 2007. **29**(4): p. 307-14.
94. Yamazaki, Y., et al., *Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer*. Annals of Nuclear Medicine, 2008. **22**(3): p. 177-84.
95. Yen, T.-C., et al., *Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology*. Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(5): p. 775-81.
96. Akhtar, S., M. Ikram, and S. Ghaffar, *Neck involvement in early carcinoma of tongue. Is elective neck dissection warranted?* JPMA - Journal of the Pakistan Medical Association, 2007. **57**(6): p. 305-7.

97. Batstone, M.D., et al., *Marginal mandibular nerve injury during neck dissection and its impact on patient perception of appearance*. *Head & Neck*, 2009. **31**(5): p. 673-8.
98. Corlette, T.H., et al., *Neck dissection of level IIb: is it really necessary?* *Laryngoscope*, 2005. **115**(9): p. 1624-6.
99. D'Cruz, A.K., et al., *Elective neck dissection for the management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue: need for a randomized controlled trial*. *Head & Neck*, 2009. **31**(5): p. 618-24.
100. Elsheikh, M.N., M.E. Mahfouz, and E. Elsheikh, *Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study*. *Laryngoscope*, 2005. **115**(9): p. 1636-40.
101. Huang, S.-F., et al., *Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection*. *Cancer*, 2008. **112**(5): p. 1066-75.
102. Inoue, H., et al., *Quality of life after neck dissection*. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*, 2006. **132**(6): p. 662-6.
103. Iype, E.M., et al., *The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer*. *Oral Oncology*, 2008. **44**(12): p. 1134-8.
104. Jin, W.L., et al., *Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer*. *Chinese Medical Journal*, 2008. **121** (19): p. 1871-1874.
105. Kohler, H.F., I.W.d. Cunha, and L.P. Kowalski, *Impact of modified radical neck dissections on the number of retrieved nodes, recurrence and survival*. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2010. **76**(3): p. 374-7.
106. Koo, B.S., et al., *Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma*. *Head & Neck*, 2006. **28**(10): p. 896-901.
107. Laverick, S., et al., *The Impact of Neck Dissection on Health-Related Quality of Life*. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2004. **130** (2): p. 149-154.
108. Liaw, G.-A., et al., *Outcome of treatment with total main tumor resection and supraomohyoid neck dissection in oral squamous cell carcinoma*. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2006. **105**(12): p. 971-7.
109. Lim, Y.C., et al., *Preserving level IIb lymph nodes in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma*. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*, 2004. **130**(9): p. 1088-91.
110. Mourouzis, C., C. Pratt, and P.A. Brennan, *Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate: is there a need for elective neck dissection?* *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2010. **48**(5): p. 345-8.
111. Nibu, K.-i., et al., *Quality of life after neck dissection: a multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer*. *International Journal of Clinical Oncology*, 2010. **15**(1): p. 33-8.
112. Patel, R.S., et al., *Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck*. *Head & Neck*, 2008. **30**(9): p. 1231-6.
113. Pathak, K.A., et al., *Selective neck dissection (I-III) for node negative and node positive necks*. *Oral Oncology*, 2006. **42** (8): p. 837-841.

114. Rapoport, A., et al., *Radical versus supraomohyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the inferior level of the mouth*. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2007. **73**(5): p. 641-6.
115. Santoro, R., et al., *Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: clinical and pathologic evaluation*. Head & Neck, 2008. **30**(11): p. 1483-7.
116. Shepard, P.M., et al., *Therapeutic selective neck dissection outcomes*. Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 2010. **142**(5): p. 741-6.
117. Yu, S., et al., *Efficacy of supraomohyoid neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma and negative neck*. American Journal of Surgery, 2006. **191**(1): p. 94-9.
118. Yuen, A.P.-W., et al., *Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for NO neck of early tongue carcinoma*. Head & Neck, 2009. **31**(6): p. 765-72.
119. Muscatello, L., et al., *Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: A 13-year experience*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2010. **267** (5): p. 759-764.
120. Namaki, S., et al., *Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy*. Journal of Oral Science, 2004. **46**(2): p. 113-7.
121. Rogers, S.N., et al., *Longitudinal health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: a comparison between rim and segment*. Head & Neck, 2004. **26**(1): p. 54-62.

12. Anhänge

12.1. Literaturbeurteilungsformular

Diagnostic studies

HEADINGS	DESCRIPTION
Bibliographic citation	Use Vancouver style (Authors. Title. Journal name. Publication Date; Volume (Issue):Page Numbers) Insert the link to the publication.
Sources of funding and competing interest	Report: <ul style="list-style-type: none"> ➤ The source of funding cited in the paper: give name(s) of organisation or corporation. Specify if possible the source type (public research funds, NGO, government, Academic/university healthcare industry or other) ➤ Competing interests: Write "Stated" or "Not Stated" and specify if any
Setting	multicenter, Country(ies), Healthcare setting
Objective(s) of the study	Report, as cited by author(s), the objective(s) of the study including both primary and secondary aims, if applicable.
Questions addressed	Mention the questions really addressed ³ (e.g. include all questions even if only one is relevant for you at the moment, do not report questions planned to be addressed but on which no results are included) in the study including the following elements: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Accuracy (comparison with a reference standard test) ➤ Reproducibility ➤ Cut-off determination ➤ Comparison of two or more tests
METHODS	
Study design (cited by author or actual)	Specify the study design: Prospective study, randomized study, cross sectional study, retrospective study, cohort study, case control study, other. Precise if it's the design cited by author(s).
Reference standard test	Describe the reference standard test: <ul style="list-style-type: none"> ➤ What (including the provider's name if applicable), by whom and how, when ➤ Cut-offs, categories of results

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blinding (investigator) to clinical information and/or to index test results, if applicable
Diagnostic test(s) evaluated	<p>Describe the evaluated test(s):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ What (including the provider's name if applicable), by whom and how, when ➤ Cut-offs, categories of results ➤ Blinding (investigator) to clinical information and/or to index test results, if applicable
Time interval and treatment(s) administered between the test	Specify if any
Investigator(s) and assessor(s) training	Report the number, training and expertise of the people executing (investigators) and reading the evaluated test(s) and the reference standard test(s) (assessors)
Study population expected	<p>Describe the:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aimed eligibility criteria (i.e. inclusion-exclusion criteria, stage/characteristics of the disease) ➤ Prevalence estimation of the disease in the general population ➤ Previous test(s) and/or treatment(s) undertaken
RESULTS	
Numbers	<p>Report:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Number of patients needed, involved and analysed ➤ Number of patients excluded and reasons (i.e. non-interpretable test(s) results, incomplete or missing data)
Patients and disease characteristics	<p>Describe the actual population involved in the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Patients: gender, age, risk factors,... ➤ Disease characteristics ➤ Include the prevalence estimation of the disease in the study population
Accuracy	<p>Give all available figures (including sub-group figures) with 95% confidence intervals when available:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sensitivity (Se) ➤ Specificity (Sp) ➤ Positive Predictive Value (PPV) ➤ Negative Predictive Value (NPV)

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Likelihood ratios (LR+, LR-) ➤ Area under the ROC curve
Reproducibility	<p>Give all available figures with 95% confidence intervals when available:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Quantitative test: <ul style="list-style-type: none"> o Number of repetitions of the evaluated test o Extent of values tested o Bland & Altman agreement method o Intraclass correlation coefficient ➤ Qualitative test: <ul style="list-style-type: none"> o Inter-rater reliability o Test-retest reliability o Correlation coefficient
Cut-Off determination	<p>Threshold tested, if any.</p> <p>Precise Se and Sp values corresponding to the cut-off selected</p>
Comparison of two or more tests	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Quantitative test: report the area under the ROC curve ➤ Qualitative test: report percentage comparison: IC, p values
Adverse effects	<p>Describe adverse effects as reported in the paper, if any: from performing tests, related to participants to the tests or related to the results of the tests.</p>
CRITICAL APPRAISAL OF THE STUDY QUALITY	
Authors conclusion	Report the authors' conclusion
Results validity	<p>Discuss the validity of the results and potential bias present:</p> <p>Internal validity: study design, sample size, blinding, appropriateness of the reference standard test as a gold standard, limitations of the reference standard test (i.e. incomplete reference standard test), interpretation of the results (taking into account the study hypotheses), comment on patients lost to follow-up (if applicable), use of inappropriate statistical analysis, etc.</p> <p>External validity: setting, population involved, test used, etc. General comments, including own conclusion of the reviewer, if possible.</p>
Other & Addendum	Further calculations made by the reviewer

Intervention studies

HEADINGS	DESCRIPTION
Bibliographic citation	Use Vancouver style (Authors. Title. Journal name. Publication Date; Volume (Issue):Page Numbers) Insert the link to the publication.
Sources of funding and competing interest	Report: <ul style="list-style-type: none"> ➤ The source of funding cited in the paper: give name(s) of organisation or corporation. Specify if possible the source type (public research funds, NGO, government, Academic/university healthcare industry or other) ➤ Competing interests: Write "Stated" or "Not Stated" and specify if any
Setting	Number of centres, countries involved, healthcare setting, urban/rural/mixed
METHODS	
Study design (cited by author or actual)	Specify the study design: Prospective study, randomized study, cross sectional study, retrospective study, cohort study, case control study, other. Precise if it's the design cited by author(s).
Eligibility criteria	State the inclusion and exclusion criteria cited in the paper.
Interventions	Precise details of the interventions for each group (including dose, length, regimen and timing when relevant)
Primary outcome measure	State primary outcome measure identified by author(s), usually the one used for sample size calculation
Secondary outcome measure(s)	State secondary outcome measures identified by the author(s)
Sample size	Give the number of patients needed (= the calculated before protocol) as cited (described) by the author(s) (should clearly report if it is numbers by group or not)
Randomisation method	Describe the randomisation method and the blinding method, if relevant (as cited by authors)
RESULTS	
Numbers	Give the number of patients involved in each group as described by the author(s), Give the number of patients analysed by group as described by the

	author(s), in particular in the intention to treat analysis in comparative studies
Study duration	Start and end dates of the study (precise if includes follow up or not), precise inclusion and follow up periods (length rather than dates)
Patients characteristics and group comparability	Describe baseline characteristics cited in the paper (precise if it is on involved and/or analysed numbers) Highlight discrepancies between groups (i.e. involved and analysed)
Effect size - primary outcome	Summary of the primary outcome in each and between groups: effect size and its precision (mean or percentage, p value, CI: If one or another not reported precise that it is not cited)
Effect size - Secondary outcome(s)	Summary of the secondary outcome(s) in each and between groups: effect size and its precision (mean or percentage, p value, CI: If one or another not reported precise that it is not cited)
Harms (adverse events)	Define and describe observed harms per groups as reported in the paper. Precise mean(s) or percentage(s) and p value(s), if available.
CRITICAL APPRAISAL OF THE STUDY QUALITY	
Authors conclusion	Report the authors' conclusion
Results validity	Detailed comments on: ➤ External validity: setting, inclusion/exclusion criteria, interventions, etc. Internal validity: sample size (alpha and beta used for calculation), randomisation and blinding, use of inappropriate statistical analysis, group comparability at baseline, etc. General comments (including own conclusion of the reviewer if possible)
Other & Addendum	Further calculations made by the reviewer (NNT, RR, OR, CI, ..)