

Mundhöhlenkarzinom

"Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"

AWMF-Register-Nummer (007-100OL)

Version 2.0 12.2012

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	4
1.1. Herausgeber	4
1.1.1. Federführende Fachgesellschaft	4
1.1.2. Kontakt	4
1.1.3. Finanzierung der Leitlinie	5
1.2. Besonderer Hinweis	5
1.3. Verantwortlichkeiten	6
1.3.1. Autoren dieser Leitlinie	6
1.3.2. Methodische Begleitung	6
1.3.3. Eingebundene Fachgesellschaften und Organisationen	6
1.3.4. Koordinatoren der Arbeitsgruppen	7
1.3.5. Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren	8
1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
2. Einführung	9
2.1. Geltungsbereich und Zweck	9
2.1.1. Definition	9
2.1.2. Zielsetzung und Fragestellung	10
2.1.3. Adressaten	11
2.1.4. Verbreitung und Implementierung der Leitlinien	11
2.1.5. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	11
2.1.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	12
2.2. Grundlagen der Methodik	12
2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:	12
2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	13
2.3. Verwendete Abkürzungen	13
3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen	15
3.1. Risikofaktoren	15
3.1.1. Nikotin- und Alkoholabusus	15
3.1.2. Weitere Risikofaktoren	16
3.2. Screening und Prävention	17
3.2.1. Screening	17

3.2.2.	Prävention	18
3.3.	Primärdiagnostik	19
3.3.1.	Klinische Untersuchung	19
3.4.	Bildgebende Verfahren und weitere Diagnostik	20
3.4.1.	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik des Primärtumors	20
3.4.2.	Bildgebende Verfahren und Diagnostik zum Nachweis einer Metastasierung	23
3.4.3.	Bildgebende Verfahren und Diagnostik zum Ausschluss synchroner Zweittumoren, Fernmetastasen, unbekannter Primärtumoren (CUP) und Rezidive.....	26
3.5.	Biopsie und Histopathologie	28
3.5.1.	Staging.....	29
3.5.2.	Primärtumor	29
3.5.3.	Zervikale Lymphknotenmetastasen	31
3.5.4.	Weitere prognostische Faktoren	31
3.6.	Behandlungsempfehlungen	32
3.6.1.	Chirurgische Behandlung des Primärtumors	34
3.6.2.	Halslymphknotenausräumung.....	36
3.6.3.	Rekonstruktion	42
3.6.4.	Strahlentherapie	43
3.6.5.	Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie	45
3.6.6.	Prävention und Behandlung strahlenbedingter Begleiterscheinungen	51
3.6.7.	Behandlung des lokoregionären Rezidivs	54
3.6.8.	Palliative und palliativmedizinische Behandlung	56
3.7.	Nachsorge und Rehabilitation	59
3.7.1.	Nachsorge	59
3.7.2.	Kaufunktionelle Rehabilitation	61
3.7.3.	Sprech- und Schluckrehabilitation	63
3.7.4.	Ernährungstherapie	65
3.7.5.	Psychosoziale Beratung und Betreuung	66
4.	Qualitätsindikatoren.....	68
5.	Anhang	73
6.	Literatur	78

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMW, 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

1.1.1. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

1.1.2. Kontakt

Leitlinienkoordination:

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

1.1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.2. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.3. Verantwortlichkeiten

1.3.1. Autoren dieser Leitlinie

Wolff K.-D., Bootz F., Beck J., Bikowski K., Böhme P., Budach W., Burkhardt A., Danker H., Eberhardt W., Engers K., Fietkau R., Frerich B., Gauler T., Germann G., Gittler-Hebestreit N., Grötz K., Horch R., Ihrler S., Keilholz U., Lell M., Lübke A., Mantey W., Nusser-Müller-Busch R., Pistner H., Paradies K., Reichert T., Reinert S., Schliephake H., Schmitter M., Singer S., Westhofen M., Wirz S., Wittlinger M.

1.3.2. Methodische Begleitung

1. durch das Leitlinienprogramm Onkologie
Prof. I. Kopp (AWMF), Marburg und Dr. M. Follmann MPH MSc (DKG), Berlin
2. durch externe Auftragnehmer
Dr. A. Nast, Dr. S. Rosumeck, Dr. A. Sammain und Prof. B. Rzany (Division of Evidence Based Medicine), Berlin
3. durch den Leitlinienbeauftragten der federführenden Fachgesellschaft
Prof. H. Pistner, Erfurt

1.3.3. Eingebundene Fachgesellschaften und Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Wolff, K.-D., Grötz K., Reinert, S.
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.
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.
Arbeitsgemeinschaft für Supportive Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin ASORS	Lübke A.
AEK	Engers K.
Bundeszahnärztekammer	Boehme, P.

Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	Beck, J.
Arbeitsgemeinschaft Mund- und Gesichtsschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes	Schmitter M.
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.

1.3.4. Koordinatoren der Arbeitsgruppen

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., Lübbe A.

1.3.5. Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren

Name	Institution
Bikowski K.	DVSG, Nat. Zentrum für Tumorerkrankungen
Wolff K.-D.	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Gauler T.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Ihrler S.	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Lell M.	Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals der Deutschen Röntgengesellschaft
Klinkhammer-Schalke M.	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)
Wesselmann S.	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung
Altmann U.	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)
Köpp J.	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Khan C.	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Nothacker M.	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Moderation:	
Follmann M.	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Leitlinienprogramm Onkologie
Nothacker M.	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe e.V. haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung, Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk der Leitlinienerstellung der AWMF. Das Programm wird durch die Deutsche Krebshilfe fachlich unterstützt und finanziert. Um den aktuellen Stand der medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen

Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen oder Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Definition

Etwa 5% aller malignen Tumoren betreffen die Mundhöhle mit den Regionen Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, Vorderfläche des weichen Gaumens, die vorderen 2/3 der Zunge, Mundboden, Vestibulum und nicht keratinisiertes Lippenrot (ca. 10000 Neuerkrankungen/Jahr in der BRD). Besonders Männer (ca. 7500/Jahr), zunehmend aber auch Frauen sind betroffen; bei Männern steht diese Erkrankung an 7. Stelle aller bösartigen Tumoren (1) (2). Mit einem Anteil von 95% (2) (3) (4) handelt es sich bei den bösartigen Tumoren der Mundhöhle ganz überwiegend um Plattenepithelkarzinome, die häufig mit den Risikofaktoren eines chronischen Alkoholabusus und Tabakkonsums assoziiert sind (5). Weltweit wird ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit registriert, wobei die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms 200.000-350.000 Neuerkrankungen/Jahr beträgt (6) (7); dennoch ist die öffentliche Wahrnehmung dieser Problematik nur gering (8) (9) (10) (11) (12). Am häufigsten tritt die Erkrankung bei Männern zwischen 55 und 65, bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren auf (4) (2). Da die Heilungsaussichten bei Frühbefunden wesentlich günstiger sind als bei fortgeschrittenen Tumoren kommt der Früherkennung eine zentrale Bedeutung zu. Diese Aufgabe muss insbesondere von Zahnärzten, aber auch von allen anderen im Bereich der Mundhöhle tätigen Ärzten geleistet werden. Weiterhin ist eine verbesserte Aufklärung der Patienten notwendig, um die immer noch häufigen Verschleppungen der Diagnose zu vermeiden. Ebenfalls bestehen bei der grundsätzlich interdisziplinär ausgerichteten Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms nicht selten differierende Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge, so dass derzeit keinesfalls immer von optimalen Voraussetzungen für das Erreichen der bestmöglichen Prognose oder posttherapeutischen Lebensqualität ausgegangen werden kann. Ein weiterer Grund für

die Etablierung dieser Leitlinie ist die Coexistenz verschiedener chirurgischer Behandlungsprinzipien, etwa in Bezug auf die Radikalität bei der Halslymphknotenausräumung oder den Umfang der knöchernen Resektion am Unterkiefer. Verschiedene Auffassungen können auch über den Zeitpunkt und die Art rekonstruktiver Verfahren bestehen, besonders für den Ersatz des Kieferknochens.

Hieraus ergibt sich die unverkennbare Bedeutung dieser erstmals erstellten S3 Leitlinie, in der die wissenschaftliche Evidenz und die praktische Versorgung der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in Deutschland nachvollziehbar analysiert, abgewogen, bewertet und mit klaren Empfehlungen belegt wird. Dies wurde durch Darlegung der Literatur mit der am besten verfügbaren Evidenz und durch interdisziplinäre Abstimmung mit einem möglichst breiten Expertenkonsens für jeden einzelnen Schritt in Diagnostik, Therapie und Nachsorge erreicht.

2.1.2. Zielsetzung und Fragestellung

Es ist Ziel dieser Leitlinie, durch Implementierung der in den letzten Jahren möglich gewordenen Fortschritte in Diagnostik und Therapie, etwa bei der Bildgebung, der molekularen Diagnostik oder den rekonstruktiven Verfahren, die Perspektive der Patienten zu optimieren. Ein adäquates interdisziplinäres Vorgehen ist entscheidend, um eine Prognoseverbesserung und auch eine verbesserte posttherapeutische Lebensqualität erreichen zu können. Mit der vorliegenden Leitlinie steht ein Instrument zur Verfügung, das die Grundlagen für klare, behandlungsrelevante Entscheidungsprozesse liefert. Sie soll dazu beitragen, dass die Therapie von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auf wissenschaftlich gesichertem, hohem Niveau und flächendeckend in der breiten Bevölkerung umgesetzt wird.

Die vorliegende Leitlinie wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur und Ergebnissen internationaler Studien erarbeitet. Neben der systematischen Recherche und Bewertung von Primärstudien wurde mit der SIGN 90 Leitlinie des National Health Service (NHS) Schottland eine evidenzbasierte Quell-Leitlinie identifiziert, deren Empfehlungen eingearbeitet wurden (13). Konkrete Fragestellungen, die durch eine de novo - Recherche mit dem neuesten Stand der aktuellen Literatur beantwortet werden sollten, betrafen folgende Themenkomplexe:

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

Darüber hinaus wurden 37 weitere Schlüsselfragen formuliert, die für den gesamten Behandlungsablauf beim Mundhöhlenkarzinom von großer Bedeutung sind. Diese Fragen konnten auf der Basis der Quell-Leitlinie mit auf Evidenz geprüfter Literatur sowie durch Expertenkonsens beantwortet werden, wozu 71 Statements oder

Empfehlungen formuliert wurden. Anhand von in Hintergrundtexten angefügten Erläuterungen wird es auch fachfremden Kollegen möglich gemacht, den Patienten über das Vorgehen der Spezialisten aufzuklären und sie über Begleiterscheinungen

oder Risiken der Therapie zu beraten. Somit liegt mit dieser Leitlinie eine wissenschaftlich abgesicherte Behandlungsempfehlung für das Mundhöhlenkarzinom vor, die nach Auffassung der Autoren bei konsequenter Anwendung zu einer Prognoseverbesserung der betroffenen Patienten führen wird.

2.1.3. Adressaten

Die Empfehlungen dieser Leitlinie richten sich vorrangig an alle diejenigen, welche in der Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms im ambulanten und stationären Sektor tätig sind. Die Adressaten sind somit hauptsächlich Ärztinnen und Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Allgemeinmedizin, aber auch besonders Zahnärztinnen und Zahnärzte und Fachzahnärzte für Oralchirurgie. Die Leitlinie soll entsprechend der allgemeinen Definition Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt oder Zahnarzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam eine der individuellen Situation angemessene Vorgehensweise zu finden. Es wird dennoch empfohlen, Abweichungen von der Leitlinie zu begründen und festzuhalten.

2.1.4. Verbreitung und Implementierung der Leitlinien

Diese Leitlinie wird online über die Hompages des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de), der AWMF (www.awmf.org), die Homepage der DGMKG (www.dgmkg.de), der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de) und der Deutschen Krebshilfe (www.krebshilfe.de) in ihrer Lang- und Kurzversion sowie dem Leitlinienreport publiziert. Die Patientenleitlinie, welche zur Zeit in Erstellung ist, wird zusätzlich auch als Druckversion (voraussichtlich ab 2013) zur Verfügung stehen.

Für die Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung ist die flächendeckende Implementierung dieser aktuellen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen entscheidend. Mit Hilfe von Qualitätsindikatoren, welche mittels einer standardisierten Methodik von den Empfehlungen dieser Leitlinie abgeleitet wurden kann überprüft werden, ob Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der medizinischen Versorgung den Anforderungen von zuvor definierten Sollwerten entsprechen. Die Erhebung von Qualitätsindikatoren dient dabei der Leitlinienimplementierung und -Evaluation, der Qualitätsverbesserung der breiten medizinischen Versorgung und der späteren Weiterentwicklung und Anpassung der Leitlinie.

2.1.5. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und Evidenzprüfung sowie für das Kick-off Treffen, die Arbeitsgruppensitzung und die Konsensuskonferenz (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während

des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor (s. Methodenreport). Für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit, ohne die diese S3- Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, ist allen Teilnehmern sehr herzlich zu danken.

2.1.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Spätestens 2015 wird eine Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit ein dringender Änderungsbedarf bestehen, so werden Aktualisierungen gesondert publiziert und in Form eines Addendums zu den bestehenden Publikationsversionen angefügt sowie anschließend im regulären Überarbeitungsprozess eingearbeitet. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat bzw. an den Vorstand der DGMKG adressiert werden.

2.2. Grundlagen der Methodik

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:

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)
1- -	Alle-oder-Keiner
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

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

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

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).

2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AEK	Arbeitsgemeinschaft Experimentelle Krebsforschung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
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
EGF	endothelial growth factor
FDG	Fluor-Deoxy-Glukose
FNB	Feinnadelbiopsie
5-FU	5-Fluoruracil
HPV	Human Papilloma Virus
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
ND	Neck dissection
NHS	National Health Service
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
PET	Positronen Emissions Tomographie
RCT	Randomised Clinical Trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLN	Sentinel Lymph Node
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organisation

3. Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen

3.1. Risikofaktoren

3.1.1. Nikotin- und Alkoholabusus

1.	Statement
	Tabakkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Mundhöhlenkarzinoms.
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23)
	Starker Konsens

2.	Statement
	Alkoholkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Mundhöhlenkarzinoms.
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: (24) (25)
	Konsens

Hintergrund

Haupttrisikofaktoren für das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms sind chronischer Tabak- oder Alkoholabusus, wesentlich seltener auch andere Faktoren. Bei chronischem Tabak- oder Alkoholabusus ist ein bis zu 6-fach, bei Kombination beider Risikofaktoren ein bis zu 30-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko vorhanden (5) (14) (25). Auch für das Lippenkarzinom gilt der Kontakt der Lippe mit der Zigarette, unabhängig von der Gesamtmenge des Tabakkonsums, als ein Hauptrisikofaktor (22). Weiterhin ist der Gebrauch von Kautabak ein prädisponierender Faktor für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms (23). Neben dem Konsum von Tabak oder Alkohol kann auch eine einseitige Ernährung, wie etwa ein übermäßiger Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen, die Gefahr einer Karzinomentstehung in der Mundhöhle erhöhen (26) (27) (28) (29). Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass bei einer ausgewogenen mediterranen Ernährung das Risiko für eine Karzinomentwicklung in der Mundhöhle, adjustiert nach Nikotinkonsum und BMI, mehr als halbiert wird (30). Die protektiven Schlüsselemente der mediterranen Ernährung sind Zitrusfrüchte, Gemüse –

besonders frische Tomaten -, Olivenöl und Fischöle (31) (32) (33) (34). Eine Erhöhung der Aufnahme vielfach ungesättigter Fettsäuren auf 1 g/Woche reduziert ebenfalls das Risiko eines Mundhöhlenkarzinoms (35).

3.	Empfehlung
	Die Adressaten dieser LL sollten ihre Patienten darauf hinweisen, den Tabakkonsum aufzugeben und den Alkoholkonsum weitgehend zu reduzieren.
GCP	Starker Konsens

3.1.2. Weitere Risikofaktoren

4.	Statement
	Der Nachweis von HPV 16 im Serum ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Mundhöhlenkarzinom
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (36) (8) (47)
	Konsens

Hintergrund

Findet man eine vornehmlich weiße Läsion der Mundschleimhaut, die nicht einer anderen genau bestimmbar Läsion zugeordnet werden kann, so handelt es sich um eine Leukoplakie, von denen sich einige in ein Karzinom transferieren werden (37) (38). In der WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren (2005) wird das Konzept der squamösen intraepithelialen Neoplasie (SIN) auf Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms angewandt. Der Begriff der intraepithelialen Neoplasie ist der alten Bezeichnung der Epitheldysplasie gleichzusetzen und zu bevorzugen, da der potentiell neoplastische Charakter der Läsionen damit auch in der Nomenklatur abgebildet ist. Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird im folgenden Text einheitlich der Begriff der Vorläuferläsion anstelle der ansonsten sehr unterschiedlichen Bezeichnungen (Präkanzerose, präkanzeröse Läsion, potentiell maligne Läsion, Precursorläsion etc.) verwendet.

Man unterscheidet analog der Dysplasiegrade eine niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige intraepitheliale Neoplasie (39) (40) (41). In dieser Nomenklatur entspricht die hochgradige intraepitheliale Neoplasie (41) dem alten Begriff des Karzinoma in situ (Karzinomrisiko von 90%). Die Leukoplakie muss engmaschig, ggf. auch durch wiederholte histologische oder zytologische Untersuchungen auf ihre Dignität kontrolliert werden. Bei dysplastischen Läsionen wird die komplette Entfernung

empfohlen. Grundsätzlich gilt, dass jede länger als 2 Wochen bestehende Schleimhautveränderung tumorverdächtig ist und abgeklärt werden muss.

Die Diagnostik und Management der Vorläuferläsionen wird in einer eigenen Leitlinie abgehandelt (AWMF 007-092).

Neben den genannten Faktoren besteht Evidenz für die Annahme, dass auch genetisch prädisponierende Faktoren die Entwicklung von Karzinomen in der Kopf-Hals Region begünstigen können; für die Identifikation dieser Risikofaktoren stehen momentan noch keine Screening-Methoden zur Verfügung (42) (43) (44) (45) (46). Eindeutig wurde jedoch gezeigt, dass der Nachweis von humanem Papilloma-Virus (HPV 16) im Serum einen Risikofaktor sowohl für das Mundhöhlen- als auch das Pharynxkarzinom darstellt (36) (47) (8).

3.2. Screening und Prävention

3.2.1. Screening

5.	Empfehlung
	Die zahnärztliche und ärztliche Untersuchung soll bei jedem Patienten eine Inspektion der gesamten Mundschleimhaut beinhalten.
GCP	Starker Konsens

Hintergrund

Da das Wachstum der Tumoren anfangs oft schmerzlos ist, stellen sich Patienten nicht selten erst mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Wochen zur Abklärung des Befundes vor. Dieses Verhalten der Patienten bedingt eine verspätete Diagnosestellung und stellt die Hauptursache für eine Verzögerung des Behandlungsbeginns dar (48) (49) (50). Ein weiterer Grund für einen verzögerten Behandlungsbeginn ist die Fehlinterpretation des Befundes, z.B. als Druckstelle oder Bissverletzung. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Veränderungen an der Mundschleimhaut durch den Patienten selbst wahrgenommen oder als bedrohlich interpretiert werden. Der regelmäßigen Untersuchung der Mundschleimhaut nicht nur in der zahnärztlichen Praxis, sondern auch durch MKG-Chirurgen und HNO- oder Hausärzte, kommt daher im Sinne des Tumorscreening und der Früherkennung eine wesentliche Bedeutung zu. Dies gilt besonders für Patienten mit bereits bekannten typischen Risikofaktoren oder prädisponierenden Erkrankungen der Mundschleimhaut.

Um das Tumorwachstum bereits in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken wurde die Verwendung von Toluidin-Blau als Screening-Methode getestet; diese Maßnahme hat sich jedoch nicht als effektiv für die Erstdiagnostik beim Zahnarzt herausgestellt (51). Zum Stellenwert der Bürstenbiopsie, die als einfach zu handhabende Technik in der zahnärztlichen Praxis zur Verfügung steht, wird in der

S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Vorläuferläsionen eingegangen. Momentan gibt es keine Evidenz für ein effektives Screening- Programm zum Nachweis oder zur Früherkennung von Kopf-Hals Karzinomen (52).

3.2.2. Prävention

6.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Aufklärung über Anzeichen, Symptome und Risikofaktoren des Mundhöhlenkarzinoms soll verbessert werden
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation SIGN: (53)
	Starker Konsens

Hintergrund

Die öffentliche Wahrnehmung der Problematik des Mundhöhlenkarzinoms ist gering (8) (9) (10) (11) (12). Es konnte gezeigt werden, dass eine Verfügbarkeit von Informationen über das Mundhöhlenkarzinom in schriftlicher Form (Aufklärungsbroschüren) den Wissensstand der Patienten deutlich verbessert und zu einer vermehrten Bereitschaft führt, Vorsorgeuntersuchungen in der zahnärztlichen Praxis durchführen zu lassen (54) (55). Eine randomisierte kontrollierte Studie hat gezeigt, dass Patienten, welche ein Informationsblatt über Karzinome in der Kopf- und Halsregion gelesen hatten, die typischen Risikofaktoren stärker gemieden haben als solche, denen keine entsprechende Broschüre zur Verfügung gestellt wurde. Ein Fragebogen über Symptome und Risiken des Mundhöhlenkarzinoms konnte von denjenigen, die eine Informationsbroschüre gelesen hatten, mit signifikant besseren Ergebnissen beantwortet werden als von einer nicht aufgeklärten Kontrollgruppe (53). Es ist somit zu fordern, dass Aufklärungsbroschüren über Symptome und Risikofaktoren des Mundhöhlenkarzinoms an ärztlichen und zahnärztlichen Einrichtungen zur Verfügung stehen sollten.

3.3. Primärdiagnostik

3.3.1. Klinische Untersuchung

7.	Empfehlung
	Alle Patienten mit einer mehr als zwei Wochen bestehenden unklaren Schleimhautveränderung sollen unverzüglich zur Abklärung zu einem Spezialisten überwiesen werden
GCP	Konsens

8.	Statement
	Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden
GCP	Starker Konsens

Hintergrund

Verdächtig auf Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms ist jegliche Veränderung der Mundschleimhaut mit Gewebeüberschuss und/oder Gewebedefekt sowie eine Farbveränderung oder Verhärtung der Schleimhaut. Typisch ist ein zentrales Ulkus mit peripherem Randwall und weißlichen (leukoplakischen) Auflagerungen infolge einer Verhornung (Keratinisierung), die aber auch vollständig fehlen kann. Alle Bezirke, besonders Zunge und Mundboden, können betroffen sein. Frühe Befunde präsentieren sich z.B. als knötchenförmige Epithelverdickung oder flacher Oberflächendefekt. Später findet sich eine flächige Ausbreitung oder auch ein zapfenförmiges Wachstum in die Tiefe. Bereits initial kann eine Zahnlockerung oder auch eine Lymphknotenschwellung am Hals vorliegen, die mit entzündlichen Erkrankungen, etwa einer Parodontose oder einer Lymphadenitis verwechselt werden können. Ein fortschreitendes Tumorwachstum führt zu funktionellen Beeinträchtigungen wie Mundöffnungsbehinderung, Schwierigkeiten beim Schlucken, Kauen oder Sprechen sowie zu Ernährungsstörungen; ggf. kommt es zum Einbruch in den Kieferknochen mit Fraktur oder zum Durchbruch zur äußeren Haut. Es entwickeln sich starke, auch in die gesamte Kopf- und Nackenregion ausstrahlende Schmerzen. Bei bis zu 40% der Patienten ist es bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose trotz eines klinisch unauffälligen Befundes zu einem Befall der Halslymphknoten gekommen (s. Kapitel 3.6.2); auch ist eine systemische Tumorausbreitung, besonders in die Lunge, möglich. Ist ein gleichzeitiger Befall mehrerer Regionen der Mundhöhle oder des Pharynx vorhanden, so spricht man von multilokulärem Tumorwachstum. Aus diesem Grunde und wegen eines möglichen Vorhandenseins synchroner Zweitkarzinome im Bereich

des Pharynx oder Larynx (62) (63) (64) (65) gehört die Spiegeluntersuchung oder eine Endoskopie (56) (57) (58) (59) (60) (61) zur klinischen Primärdiagnostik beim Mundhöhlenkarzinom. Weitere Symptome des Mundhöhlenkarzinoms können Foetor, Blutungen, Behinderungen des Prothesensitzes, Taubheitsgefühl oder Verlust benachbarter Zähne sein. Allgemeine Symptome sind Müdigkeit, Leistungsabfall, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Eine sofortige Überweisung zu einem Spezialisten soll bei folgenden Befunden erfolgen, wenn sie über zwei Wochen anhalten (66):

- Weiße oder rote Flecken auf der Mundschleimhaut an jeglicher Lokalisation
- Vorliegen eines Schleimhautdefektes oder einer Ulzeration
- Schwellungen im Bereich der Mundhöhle
- unklare Zahnlockerung, die nicht mit einer Parodontalerkrankung assoziiert ist
- persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl
- Schmerzen
- Schluckstörungen oder Schmerzen beim Schlucken
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Verminderte Zungenbeweglichkeit
- Taubheitsgefühl an Zunge, Zähnen oder Lippe
- unklare Blutungen
- Schwellung am Hals
- Foetor
- Veränderung der Okklusion

Die Früherkennung und Frühbehandlung verbessern die Prognose des Mundhöhlenkarzinoms (48). Eine intensivere Aufklärung der Bevölkerung und eine beschleunigte Weiterleitung von Patienten mit unklaren Befunden zum Spezialisten ist wünschenswert, um das Zeitintervall vom ersten Symptom bis zum Einsetzen der tumorspezifischen Behandlung zu verkürzen (48) (49) (50).

3.4. Bildgebende Verfahren und weitere Diagnostik

Die Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms umfasst neben der klinischen Untersuchung auch bildgebende Maßnahmen wie Ultraschalldiagnostik, CT oder MRT, Röntgen-Thorax oder CT-Thorax; weiterhin kann bei besonderer Indikationsstellung die PET/CT zur Anwendung kommen. Als zahnärztliche Basisdiagnostik sollte, auch im Hinblick auf eine mögliche Strahlentherapie, zur Beurteilung des Zahnstatus eine Panorama-Schichtaufnahme vorliegen.

3.4.1. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik des Primärtumors

9.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Mundhöhlenkarzinoms sollten eine CT oder MRT durchgeführt werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (67) (68) (69)
	Starker Konsens

10.	Empfehlung
	Um Verfälschungen des Kontrastmittelverhaltens am Primärtumor zu vermeiden, sollte die Tumorbiopsie erst nach Durchführung der Schichtbildgebung erfolgen
GCP	Konsens

11.	Empfehlung
	Die Panorama-Schichtaufnahme gehört zur zahnärztlichen Basisdiagnostik und sollte vor Beginn der spezifischen Tumorthherapie vorliegen
GCP	Konsens

12.	Empfehlung
	Bei zu erwartenden Metallartefakten im Bereich der Mundhöhle sollte die MRT dem CT zur Beurteilung des Primärtumors vorgezogen werden
GCP	Starker Konsens

13.	Statement
	Es besteht widersprüchliche und keine belastbare Evidenz für die Überlegenheit von CT oder MRT zur Beurteilung der Knocheninvasion durch Karzinome der Mundschleimhaut
Level of Evidence 3	de novo: (70) (71)
	Konsens

14.	Statement
	Es besteht widersprüchliche und keine belastbare Evidenz für die Überlegenheit der CT oder MRT zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (67) (68) de novo: (70) (72)
	Starker Konsens

15.	Statement
	Es besteht keine gesicherte Evidenz für die höhere Testgüte oder zusätzlichen Nutzen der Cone Beam CT (Dental-CT) gegenüber der Panorama-Schichtaufnahme zur Beurteilung der Knocheninvasion am Unterkiefer
Level of Evidence 3	de novo: (73)
	Starker Konsens

16.	Statement
	Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung eines bekannten Mundhöhlenkarzinoms
Level of Evidence 2+	de novo: (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80)
	Starker Konsens

Hintergrund

Obwohl die Panorama-Schichtaufnahme zur Beurteilung des Zahnsystems als einfache, schnell verfügbare und übersichtliche Gesamtdarstellung nach wie vor zur zahnärztlichen Basisdiagnostik gehört, ist sie für die Beurteilung der Knocheninvasion an Ober- oder Unterkiefer als nicht ausreichend anzusehen (81). Zur Diagnostik der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und Bestimmung der T-Kategorie sollte eine CT oder MRT durchgeführt werden (67) (68) (69) (82) (83). Obwohl die PET-CT gelegentlich für die Diagnostik eines unbekanntem Primärtumors oder zur Bestimmung des Glukosestoffwechsels eines bereits durch Strahlentherapie vorbehandelten Tumors sowie auch bei CT - Artefakten hilfreich sein kann (84) (85) (86), spielt sie für die Festlegung der Tumorgrenzen bekannter, nicht vorbehandelter Mundhöhlenkarzinome keine Rolle (67) (87). Die PET-CT hat trotz seiner hohen Sensitivität keine verbesserte

Aussagekraft zur Diagnostik der Primärtumore der Mundhöhle und kann daher die etablierten Verfahren CT oder MRT nicht ersetzen (88) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80).

Die Angaben der Literatur bezüglich einer Überlegenheit von CT oder MRT zur Diagnostik des Primärtumors in der Mundhöhle sind uneinheitlich. Eine Reihe von Autoren hält die MRT wegen ihrer höheren Sensitivität für die Methode der Wahl; in anderen Publikationen wird die CT als besser oder mindestens gleichwertig eingestuft (70) (72). Die CT-Untersuchung wird wegen der kurzen Untersuchungszeit von den Patienten im Allgemeinen besser toleriert als die MRT-Untersuchung (67) (89). Für die MRT sprechen der bessere Weichteilkontrast mit höherer Detaillierung an Weichteilen und oberflächlichen Strukturen und vor allem die geringeren Artefakte durch metallische Zahnfüllungen oder Implantate (68). Dies zeigt sich in einer Verbesserung der Detektion der perineuralen, intramuskulären (89) oder perivaskulären Tumorausdehnung, sowie der Beurteilung einer Beteiligung der Schädelbasis, der Orbita oder der Halswirbelsäule (67). Bei der Kortikaliserosion wird die CT als vorteilhaft eingestuft (70), bei der Beurteilung der Knochenmarkinfiltration die MRT (71). Während vereinzelt die CT für die Beurteilung einer Erosion der Kortikalis als vorteilhaft eingestuft wird (70), gelingt mit der MRT eine bessere Darstellung der perineuralen, intramuskulären (89) oder perivaskulären Tumorausdehnung sowie eine genauere Diagnostik einer eventuell vorliegenden Beteiligung der Schädelbasis, der Orbita oder der Halswirbelsäule (67). Es konnte gezeigt werden, dass die CT aufgrund der schnelleren Untersuchungstechnik als angenehmer als die MRT empfunden wird (89).

Für die Diagnostik einer Kortikaliserosion wird die CT (70), für die einer Knochenmarkinfiltration die MRT (71) als vorteilhaft eingestuft. Es besteht keine Evidenz für eine bessere Beurteilbarkeit einer Tumorinvasion in den Knochen durch den ¹⁸F-FDG-Uptake beim PET-CT (74) (80). Eine Kombination der Untersuchungsmodalitäten CT, MRT und PET-CT führt zu keiner signifikanten Verbesserung (90).

3.4.2. Bildgebende Verfahren und Diagnostik zum Nachweis einer Metastasierung

17.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Zur Feststellung der N-Kategorie soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (67) (91) de novo: (87) (92) (93) (94) (89)
	Starker Konsens

18.	Statement
	Die diagnostische Spezifität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch die Ultraschall gestützte Feinnadelbiopsie verbessert werden
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: (95) (96) (97)
	Starker Konsens

19.	Statement
	Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch das FDG-PET-CT verbessert werden
Level of Evidence 2+	de novo: (98) (99) (100) (92) (93) (88) (101) (75) (102)
	Starker Konsens

20.	Statement
	Es besteht keine belastbare Evidenz für die Eignung der SLN Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung
Level of Evidence 3	de novo: (103) (104) (105) (106) (107) (108)
	Starker Konsens

Hintergrund

CT und MRT sind von ähnlicher Genauigkeit für die Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen; sie sind der klinischen Untersuchung eindeutig überlegen (91). Hierbei scheint die CT für die Darstellung infrahyoidaler Lymphknotenmetastasen geringfügig zuverlässiger zu sein als die MRT, während letztere die Knoten entlang der Gefäßnervenscheide besser darzustellen scheint (67) (91). Die MRT wird daher für die Routinediagnostik zur Bestimmung der Weichteilinfiltration und des Lymphknotenstatus empfohlen (87). In einer direkten Vergleichsstudie schnitt die MRT zur Bestimmung von cervikalen Lymphknotenmetastasen in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit besser ab als die CT (94). In der Kombination mit der FDG-PET kann die diagnostische Genauigkeit der MRT erhöht werden (93), ohne jedoch eine sichere Aussage über die Dignität der detektierten Lymphknoten zuzulassen (93) (109) (110). Grundsätzlich gilt

für die PET jedoch, dass sie als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig ist als in Kombination mit CT oder MRT (111) (93) (88) (101) und deshalb grundsätzlich als Hybridverfahren (PET-CT oder PET-MRT) durchgeführt werden sollte.

Die Treffsicherheit von CT, MRT und Ultraschall in der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen ist vergleichbar, wenn auch die Datenlage hierzu dünn ist. Bei grenzwertig großen Lymphknoten (kurzer Durchmesser > 5mm) im CT oder MRT ohne Zeichen einer zentralen Nekrose kann eine gezielte ultraschall-gestützte Feinnadelbiopsie oder die FDG-PET die diagnostische Genauigkeit erhöhen (96) (97). Allerdings ist der Wert der PET-CT für die Diagnostik der Halslymphknoten wegen der hohen Zahl falsch positiver Befunde umstritten (109) (112) (80) (113) (75) (79) (114) (115) (116). Besonders bei Lymphknoten mit weniger als 10 mm wird diese Methode als ungeeignet angesehen (114) (115).

Eine Standardmethode zur Beurteilung der Halslymphknoten ist die Ultraschall-Untersuchung, für die in einzelnen Studien eine höhere Sensitivität und Spezifität angegeben wurde als für die CT (117) oder MRT (118). Es handelt sich um eine kostengünstige, in der Verlaufskontrolle häufig wiederholbare Methode, deren Genauigkeit und Aussagekraft allerdings stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Andere Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Zuverlässigkeit des Ultraschall-Staging des Halses wegen einer geringen Spezifität eingeschränkt ist (119).

Der Nutzen der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) als diagnostische Maßnahme zur Beurteilung der Dignität zervikaler LK ist in einigen Studien mit der Fragestellung untersucht worden, ob sie sich zur Beurteilung des Metastasierungsstatus bei initialen Tumorstadien eignet (120) (121) (122) (104). Wäre dies der Fall, könnte bei tumor-negativem Wächterlymphknoten auf eine Halslymphknotenausräumung verzichtet werden (103) (104) (105) (106) (107) (108). In diesen unizentrischen und multizentrischen Studien konnte gezeigt werden, dass die SLNB in der Lage ist, den Lymphknotenstatus zuverlässig vorherzusagen. Randomisiert kontrollierte Studien vergleichend zur elektiven Neck dissection als Standard liegen allerdings nicht vor. Defizite gibt es aber noch hinsichtlich der Standards der SNL-Darstellung und ihrer Reproduzierbarkeit. Insbesondere besteht der wesentliche Nachteil, dass eine intraoperative Diagnose aufgrund der aufwendigen Histologie am SLN nicht möglich ist. Deshalb wird derzeit eine Nutzung der SLNB außerhalb von Studien nicht empfohlen.

Wenige Studien beschäftigten sich mit der Sensitivität der Ultraschall-gestützten Feinnadelbiopsie (FNB) zur Bestimmung der LK-Dignität. Während die Sensitivität dieser Methode bei kleinen Tumoren mit klinischem N0-Hals gering ist (123) (124), kann sie bei palpablen LK zu präoperativen Absicherung der Dignität hilfreich sein (95) (96) (97) (102). Bei palpablen Lymphknoten hat die Ultraschall-gestützte Feinnadelaspiration eine höhere Spezifität als die CT (102), jedoch insgesamt keine höhere diagnostische Zuverlässigkeit (95).

3.4.3. Bildgebende Verfahren und Diagnostik zum Ausschluss synchroner Zweittumoren, Fernmetastasen, unbekannter Primärtumoren (CUP) und Rezidive

21.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III, IV) soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (125) de novo: (126) (127) (128)
	Starker Konsens

22.	Empfehlung
	Im Rahmen der Primärdiagnostik kann eine abdominale Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden
GCP	Starker Konsens

23.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals Region kann, wenn dieser mit CT und/oder MRT nicht bestätigt oder ausgeräumt werden konnte, eine PET-CT durchgeführt werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (129) (130) de novo: (110)
	Starker Konsens

24.	Empfehlung
	Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals Region kann eine Sonographie der Kopf-Halsregion zur Begründung der Indikation weiterer Maßnahmen indiziert sein

GCP	Konsens
-----	---------

Hintergrund

Die Inzidenz synchroner Zweittumoren oder von Fernmetastasen liegt bei Karzinomen der Mundhöhle, abhängig von der Größe des Primärtumors, zwischen 4% und 33%, wobei die Stadien T3/T4 und Patienten mit Lymphknotenbefall in Level IV besonders häufig betroffen sind (131) (132) (133). In anderen retrospektiven Studien konnte allerdings bei neu diagnostizierten Karziomen der Mundhöhle ein pulmonales Zweitkarzinom in nur 3,5% bzw. 3,8% festgestellt werden, so dass die Autoren einen regelmäßigen Einsatz der Thorax-CT im Rahmen des primären Stagings in Frage stellen (134) (135). Mit Ansteigen der T-Kategorie wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zweittumors der Lunge nachgewiesen (69); deshalb ist bei fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4) bereits im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors ein Thorax-CT zu empfehlen (126). Sowohl LK-Metastasen als auch ein pulmonales Zweitkarzinom können durch die CT mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden (125). Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals Region kann des weiteren eine Sonographie der Kopf-Halsregion zur Begründung der Indikation weiterer Maßnahmen indiziert sein (117). Im Vergleich mit der Knochenszintigraphie und dem abdominellen Ultraschall erwies sich die CT als sicherste Screening-Methode zum Nachweis von Fernmetastasen (126). Dies gilt mit hoher Signifikanz auch für den Vergleich des Thorax-CT mit der konventionellen Röntgenaufnahme der Lunge (125), wobei mit der CT in ca. 11% der Fälle entweder eine Metastasierung oder ein synchrones Zweitkarzinom nachgewiesen und als Screening-Verfahren für Patienten mit fortgeschrittenem Primärtumor empfohlen wurde (128). Aufgrund der hohen Sensitivität und der bevorzugten Lokalisation von Zeittumoren in der Lunge wird die Thorax-CT sogar für alle Patienten mit Kopf-Hals Tumoren zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome empfohlen (127) (67) (91) (125).

In einer Studie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurde eine Nutzenbewertung der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei Kopf- und Halstumoren vorgenommen. Primäres Ziel war es, den Nutzen der Methode bei metastatischer zervikaler Lymphadenopathie zur Detektion des unbekanntem Primärtumors (Cancer of unknown primary tumor, CUP-Syndrom) zu überprüfen. Zusätzlich wurde überprüft, inwieweit die PET oder das PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Hierzu wurde eine systematische Datenbankanalyse durchgeführt, wobei in Bezug auf das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben nur eine einzige verwertbare Vergleichsstudie identifiziert werden konnte, mit der ein patientenrelevanter Nutzen der PET weder nachgewiesen noch widerlegt wurde (75). Für die Fragestellung des Stagings des Primärtumors zeigte sich insbesondere für die Detektion einer Knocheninvasion eine höhere Spezifität der CT und des SPECT im Vergleich zur PET (74). Auch für die Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen schnitt die PET nicht besser als die CT oder MRT ab, während für die Detektion von Fernmetastasen die PET tendenziell eine höhere Sensitivität als die CT hatte (116).

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

71% als für die CT und/oder MRT (129) (130) (110). Auch für die Erkennung eines unbekanntem Primärtumors zeigte sich eine gute gepoolte Sensitivität mit 84% für die PET/CT, weshalb die Vermutung geäußert wurde, dass sowohl die Kombination mit der CT wie auch die PET alleine in der Lage ist, nach abgelaufener Primärdiagnostik mit CT und/oder MRT zusätzliche Primärtumoren zu diagnostizieren. Dies wird auch von anderen Studien bestätigt, nach denen mit der FDG-PET nicht nur Fernmetastasen zuverlässiger diagnostiziert werden, sondern auch 24-26% mehr Primärtumoren erkannt werden als mit der CT oder MRT (136) (137) (138).

3.5. Biopsie und Histopathologie

25.	Empfehlung
	<p>Die Probeentnahme soll aus dem Randbereich des Tumors erfolgen und repräsentativ sein.</p> <p>Dem Pathologen sollen klinisch relevante Informationen mitgeteilt werden.</p> <p>Bei unklarem Befund soll die Biopsie wiederholt werden.</p> <p>Vor einer Re- Biopsie sollte Rücksprache mit dem Pathologen gehalten werden.</p>
GCP	Konsens

Hintergrund

Für das Einleiten einer tumorspezifischen Therapie ist der Tumornachweis durch Gewinnung einer Histologie Voraussetzung. Da die Biopsie zu einer lokalen Gewebereaktion führt, die das Kontrastmittelverhalten bei der Bildgebung verfälschen kann, wird bei klinisch offensichtlichem Tumorbefund eine Probeentnahme erst nach Durchführung der Kontrastmittel-gestützten Bildgebung empfohlen. Die Entnahme der Gewebeprobe soll aus der Progressionszone des Tumors, also aus seinem Randbereich, keinesfalls aus dem nekrotischen Zentrum erfolgen. Die übliche Form der Biopsiegewinnung ist die Incisionsbiopsie mit dem Skalpell. Im Fall einer Bürstenbiopsie muss darauf geachtet werden, dass sie ausreichend tief mit Entfernung von kohärenten Gewebepartikeln und Provokation einer Blutung erfolgt, um falsch negative Befunde zu vermeiden. Eine Fotodokumentation des Tumors vor der Probeentnahme ist wünschenswert. Bei unerwartet negativem Histologiebefund soll die Biopsie mindestens einmal wiederholt werden. Eine Referenzpathologie ist einzuschalten, wenn ein unklares histologisches Bild vorliegt. Der histopathologische Befund soll alle Parameter erfassen, die sich für das Staging und die Prognose des Mundhöhlenkarzinoms als sinnvoll erwiesen haben. Hierzu gehören Tumorlokalisierung, makroskopische Tumorgröße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumordgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben zu befallenen

Bezirken und infiltrierten Strukturen sowie der R-Status (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156).

3.5.1. Staging

Das Staging des Mundhöhlenkarzinoms erfolgt gemäß der Einteilung der UICC-TNM-Klassifikation der malignen Tumoren, welche die anatomische Ausdehnung der Erkrankung in Bezug auf den Primärtumor, das Vorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen und die Fernmetastasierung mit Organbefall beschreibt (Anhang 1). Folgende Faktoren haben einen direkten Einfluss auf die Therapieplanung (157) (158).

3.5.2. Primärtumor

26.	Empfehlung
	Um einen positiven Resektionsrand, der mit einer schlechteren Prognose verbunden ist zu vermeiden, kann die Technik einer intraoperativen Schnellschnitthistologie hilfreich sein.
GCP	Konsens

27.	Empfehlung
	Histologisch sollte der Abstand vom Resektatrand zum Primärtumor am Formalinfixierten Präparat mindestens 3-5 mm betragen. Der orientierende Wert für die Resektion beträgt 10 mm vom tastbaren Tumorrund.
GCP	Konsens

28.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Der histopathologische Befund soll in Kommunikation mit dem Kliniker die genaue Lokalisation einer ggf. vorliegenden R+-Situation beschreiben. Das Tumorpräparat soll mit klarer Bezeichnung der anatomischen Topographie an den Pathologen geschickt werden. Hierzu kann eine Faden- oder Farbmarkierung erfolgen. Der histopathologische Befund soll umfassen: Tumorlokalisierung, makroskopische Tumorgroße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben zu befallenen Bezirken und infiltrierten Strukturen, R-Status.
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156)

Hintergrund

Es besteht eine klare Evidenz für den Einfluss des Tumorgradings auf die Prognose, wobei ein höheres Grading mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (140) (141) (142) (143). Die T-Kategorie beschreibt die maximale Ausdehnung des Primärtumors und das Vorhandensein oder Fehlen der Invasion des Tumors in Nachbarstrukturen. Höhere Kategorien in der TNM-Einteilung korrelieren mit einer schlechteren Prognose (s. Anhang 1) (141) (144) (145) (146). Eine Tumordicke von mehr als 4 mm geht mit einer schlechteren Prognose einher (141) (144) (145) (146). Eine perineurale Infiltration ist ein aussagekräftiger Parameter für ein höheres Rezidivrisiko und eine schlechtere Prognose (153). Bestimmte histologisch differenzierbare Tumortypen verhalten sich anders als das konventionelle Plattenepithelkarzinom. Papilläre und verruköse Karzinome haben eine generell bessere Prognose, während basaloide und spindelzellige Varianten sich aggressiver verhalten (147). Ein diskontinuierlich infiltratives Tumorwachstum hat im Gegensatz zu einem kontinuierlichen Wachstum mit einer klar definierbaren Wachstumsfront eine schlechtere Prognose zur Folge, besonders an der Zunge und am Mundboden (148) (149) (150). Die Beschaffenheit der Resektionsränder des Primärtumors oder das Vorliegen von Dysplasien im Randbereich des Tumors beeinflussen das lokale Rezidivverhalten. Ein Abstand von weniger als einem Millimeter zwischen der histologisch nachweisbaren Tumorgrenze und dem Resektionsrand wird als positiver Schnittrand betrachtet (Einteilung nach RCP, Royal College of Pathologists, (151) (152) (153) (154)). Eine Resektion mit einem histologisch bestätigten Sicherheitsabstand von 1-3 mm wird als knapper Resektionsrand, ein solcher mit mindestens 5 mm als sicherer Resektionsrand bezeichnet (159) (160) (161) (162) (163) (164). Der histopathologische Befund soll in Kommunikation mit dem Kliniker die genaue Lokalisation einer ggf. vorliegenden R+-Situation beschreiben. Das Tumorpräparat soll mit klarer Bezeichnung der anatomischen Topographie an den Pathologen geschickt werden, um Unklarheiten bei der Befundübermittlung zu vermeiden. Hierzu kann eine Faden- oder Farbmarkierung erfolgen. Eine Verbesserung der Prognose durch den Einsatz der Schnellschnitt-Histologie zur intraoperativen Beurteilung der Tumorgrenzen konnte zwar nicht bewiesen werden (155) (156), jedoch ist diese Methode zur Vermeidung unkontrollierter oder unnötig radikaler Resektionen hilfreich. Es kann somit angenommen werden, dass die intraoperative Schnellschnitt-Histologie einen wesentlichen Beitrag zur Absicherung einer R0-Resektion und zum Struktur- und Funktionserhalt leistet.

3.5.3. Zervikale Lymphknotenmetastasen

29.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Der histopathologische Befund des Neck-dissection Präparates soll die Halsseite, die Art der Neck-dissection, die ausgeräumten Level, die Gesamtanzahl der Lymphknoten mit Anzahl der befallenen Lymphknoten, die Level der befallenen Lymphknoten, den Durchmesser des größten befallenen Lymphknoten, zusätzlich entfernte Strukturen und falls vorhanden ein kapselüberschreitendes Wachstum beinhalten.
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: (68) (140) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171)
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine lokale Metastasierung des Primärtumors in die Halslymphknoten ist ein verlässlicher Parameter für die Prognose, wobei der Krankheitsverlauf umso ungünstiger ist, je mehr Knoten befallen sind. Weiterhin beeinflussen eine Beteiligung der kaudalen Level (IV und V) und ein kapselüberschreitendes Wachstum die Prognose negativ (172) (140) (165) (166) (167) (168) (169) (170) (171). Eine ausschließlich immunhistologische Beurteilung des Tumors ist momentan noch von unsicherer Signifikanz (173).

Die Methoden und das Vorgehen zum Nachweis einer Fernmetastasierung sind in Kapitel 3.4.3 beschrieben. Die Einteilung der Lymphknoten-Level ist im Anhang dargestellt.

3.5.4. Weitere prognostische Faktoren

Eine Reihe von Studien beschäftigen sich mit der Rolle der HPV - Infektion (humanes Papilloma-Virus) beim Kopf-Hals Karzinom. Hierbei zeigten fünf Studien, dass bei oropharyngealen Tumoren eine HPV - Infektion mit einem jüngeren Alter der Patienten, dem Fehlen von Risikofaktoren, hohen Proliferationsindizes, einem höheren Grading, einem basaloidem Subtyp sowie einem besseren Ansprechen auf eine Strahlentherapie und einer besseren Prognose verbunden waren (36) (174) (175) (176) (177).

Ergebnisse von Studien, die sich mit der Aussagekraft von Proliferationsindizes und molekularen Markern beschäftigen, werden für die Vorhersage des individuellen Krankheitsverlaufs noch als inkonstant angesehen. Allerdings konnte eine hohe Expression von Ki-67 mit dem Risiko einer schnellen Tumorprogression korreliert werden (155) (178) (179).

3.6. Behandlungsempfehlungen

30.	Empfehlung
	Die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.
GCP	Starker Konsens

31.	Empfehlung
	Der Patient soll ausführlich und mehrfach über seine Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Folgestörungen informiert werden
GCP	Starker Konsens

32.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom sollten zur Feststellung des Zahnstatus vor Behandlungsbeginn durch einen erfahrenen Zahnarzt untersucht werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (181) (182)
	Starker Konsens

33.	Statement
Empfehlungsgrad B	Sofern der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt, sollte bei kurativ resektablen Mundhöhlenkarzinomen die Operation, ggf. in Kombination mit einer sofortigen Rekonstruktion, durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenen Karzinomen sollte zusätzlich eine postoperative Therapie erfolgen.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (183) (184) (185) (186)
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Möglichkeiten einer kurativ intendierten Behandlung sind

- die alleinige chirurgische Therapie
- die alleinige Strahlentherapie
- die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie sowie
- Kombinationen aus chirurgischer Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist generell abhängig von der Lage und Größe des Primärtumors, dem Allgemeinzustand des Patienten, der voraussichtlichen behandlungsbedingten Morbidität mit ihren funktionellen und ästhetischen Konsequenzen sowie dem voraussichtlichen Behandlungserfolg.

Ziel der Behandlung ist es, eine dauerhafte oder möglichst lange lokoregionäre Tumorkontrolle bei möglichst geringen funktionellen oder ästhetischen Beeinträchtigungen zu erreichen. Während der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms sollten als wichtigste Funktionen die Artikulation, Phonation sowie die Kau- und Schluckfunktion erhalten oder wiederhergestellt werden. Die grundsätzlich interdisziplinär ausgerichtete Therapie sollte entsprechend der vorliegenden Leitlinie und nach Abstimmung innerhalb eines am Zentrum etablierten Tumorboards geplant und durchgeführt werden. Mitglieder des Tumorboards sind neben dem Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen jeweils ein Arzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie, Radiologie sowie bei Bedarf auch Plastische Chirurgie oder Neurochirurgie. Diese Zusammensetzung entspricht den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft für das "Modul Kopf/Hals". Die Definition onkologischer Orgazentren und kann unter "www.onkozeit.de" nachgelesen werden.

Weder für das frühe (Stadium I und II) noch für das fortgeschrittene Mundhöhlenkarzinom (Stadium III und IV) konnten prospektiv randomisierte kontrollierte Multicenterstudien identifiziert werden, die eine Aussage zur Überlegenheit der chirurgischen Therapie oder der Strahlentherapie zulassen (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206).

Vor der Behandlung soll der Patient ausführlich und mehrfach über seine Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Folgestörungen informiert werden (54) (55) (180). Ebenfalls ist aus prophylaktischen Gründen eine frühzeitige zahnärztliche Betreuung des Patienten essentiell, um bei geplanter oder zurückliegender Strahlentherapie der hierbei sonst gehäuft auftretenden Strahlenkaries, einem Zahnverlust sowie einer möglichen infizierten Osteoradionekrose entgegenzuwirken (181) (182). Weiterhin ist eine professionelle Ernährungsberatung wichtig, mit der die notwendige Kalorien- und Nährstoffaufnahme ermittelt und die hierfür notwendigen Maßnahmen umgesetzt werden sollen (s. Kapitel. 3.7.4).

3.6.1. Chirurgische Behandlung des Primärtumors

34.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms soll die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen. Eine Entscheidung zur chirurgischen Therapie soll unter Berücksichtigung der Erreichbarkeit tumorfreier Resektionsgrenzen und der postoperativen Lebensqualität getroffen werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (153) (159) (207) (161) (162) (163) (164) (208)
	Konsensstärke 19/19

35.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Im Falle eines mikroskopisch verbliebenen Tumorrestes (verfehlte R0-Resektion) sollte eine gezielte Nachresektion erfolgen, um die Prognose des Patienten zu verbessern.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (152)
	Starker Konsens

36.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Kontinuität des Unterkiefers sollte bei der Tumorresektion erhalten bleiben, sofern weder in der Bildgebung noch intraoperativ ein Nachweis einer Tumorinvasion in den Knochen erbracht werden konnte.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (209) (210) (211) de novo: (212) (213) (214)
	Starker Konsens

Hintergrund

Für die Frage nach der besten Therapie des Mundhöhlenkarzinoms konnten keine verwertbaren Studien gefunden werden. Die einzige publizierte prospektive randomisierte Studie, welche die Überlebensraten nach chirurgischer Therapie in Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie mit der alleinigen Radiochemotherapie verglich, war wegen zu geringer Fallzahlen statistisch nicht aussagekräftig (215). Eine Vielzahl nicht randomisierter, retrospektiver oder monozentrischer Studien

beschreiben Überlebensraten oder die Lebensqualität sowohl nach chirurgischer Therapie als auch nach Strahlentherapie. Wegen Fehlern im Studiendesign oder bei der Studiendurchführung ist aus ihnen jedoch keine Empfehlung bezüglich der besten Therapiemodalität abzuleiten (187) (188) (189) (190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205) (206).

Es konnte jedoch insgesamt gezeigt werden, dass kleine und oberflächliche Karzinome der Mundhöhle (T1, T2) sowohl durch die Operation als auch durch eine Strahlentherapie geheilt werden können (216) (207) (217) (218) (185). Bei Tumoren mit Knocheninvasion konnte keine Evidenz für eine bessere lokale Tumorkontrolle durch chirurgische Therapie im Vergleich zur Bestrahlung gefunden werden. Das Risiko einer Osteoradionekrose mit anschließendem Verlust des Kiefers ist jedoch nach Strahlentherapie bei diesen Karzinomen deutlich erhöht (219) (220). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass fortgeschrittene Karzinome der Mundhöhle (T3, T4) nach alleiniger Strahlentherapie eine höhere Rezidivrate aufweisen als andere Kopf-Hals Karzinome (186). Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen der Mundhöhle (T3, T4) sollten daher kombiniert chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt werden (185).

Aufgrund der fehlenden Evidenz zur Frage der definitiven Lokalthherapie müssen für die Entscheidung zur Operation folgende Kriterien berücksichtigt werden:

- die Wahrscheinlichkeit funktioneller Beeinträchtigungen
- die Resektabilität des Tumors
- der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten und
- die Wünsche des Patienten.

Bei operationsfähigen Patienten mit resektablen Mundhöhlenkarzinomen sollte eine Tumorresektion in Kombination mit einer Rekonstruktion erfolgen.

Für die Auswahl der Resektionstechnik des Primärtumors sowie für die Technik der Rekonstruktion sind keine kontrollierten randomisierten Vergleichsstudien verfügbar. Die Entscheidung über das Vorgehen bei der Resektion sowie Rekonstruktion hängt daher in erster Linie von der Erfahrung des Operateurs sowie dem Patientenwunsch ab.

Bei der Beurteilung der Resektabilität eines Tumors muss berücksichtigt werden, dass eine verfehlte R0 - Resektion die Prognose signifikant verschlechtert (159) (207) (161) (162) (163) (164). Gelingt in diesen Fällen eine gezielte Nachresektion mit tumorfreien Absetzungsrändern, verbessert dies die lokale Tumorkontrolle (152). Auch eine postoperative Strahlentherapie mit einer effektiven Tumordosis von mindestens 60 Gy ist geeignet, die lokale Tumorkontrolle bei Patienten mit knappen oder histologisch befallenen Resektionsrändern zu verbessern (221).

Wenn das Erreichen tumorfreier Resektionsränder eine Entfernung des Kieferknochens erforderlich macht, sollte in geeigneten Fällen die Kontinuität des Unterkiefers durch kastenförmige Resektion oder Resektion der Innenspanne erhalten werden (209) (210) (211) (214). Kontinuitäterhaltende Resektionen sind in aller Regel dann indiziert, wenn der makroskopische Tumorabstand zum Unterkiefer mehr als 5 mm beträgt oder wenn im Falle klinisch direkt anliegender Tumoren die intraoperative Schnellschnittuntersuchung am Periost keinen Tumorbefall aufweist (213). Selbst bei Beteiligung des Periostes kann in geeigneten Fällen die Kontinuität des Unterkiefers erhalten werden, wenn weder in der Bildgebung noch im intraoperativen Befund eine Arrosion der Kortikalis erkennbar ist (212). Durch die in diesen Fällen indizierte

Kasten- oder Innenspangenresektion resultiert eine im Vergleich zur Segmentresektion signifikant verbesserte Lebensqualität (214). Eine Kontinuitätsresektion wird empfohlen, wenn in der präoperativen Bildgebung (s. Kapitel 3.4.1) eine eindeutige Knocheninfiltration erkennbar war (213). Ist eine Segmentresektion nicht vermeidbar, so kann durch eine adäquate Rekonstruktion des Unterkiefers mit einem Knochentransplantat eine mit Kontinuitäts-erhaltenden Techniken vergleichbare Lebensqualität erreicht werden (222).

3.6.2. Halslymphknotenausräumung

37.	Statement
	Beim Mundhöhlenkarzinom kommt es in 20-40% zu einer okkulten Metastasierung in die Halslymphknoten. Nahezu immer sind dabei die Level I-III, nur sehr selten das Level V betroffen
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (172) (140) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (219) (232) (233) (234) (235)
	Starker Konsens

38.	Statement
	Liegt ein klinisch unauffälliger Lymphknotenstatus vor (cN0), so unterscheiden sich die Ergebnisse der selektiven Neck-dissection (Level I-III) nicht von denen der modifizierten radikalen oder radikalen Neck-dissection
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (223) (234) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (243) (244)
	Starker Konsens

39.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) soll unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck-dissection durchgeführt werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (234) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) de novo: (253) (254)
	Starker Konsens

Hintergrund

Fester Bestandteil der Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist die Behandlung der Halslymphknoten, die - abhängig von der präoperativen Diagnostik - als klinisch unauffällig, suspekt oder in hohem Maße verdächtig auf einen Tumorbefall eingestuft werden können. Bei der Therapieentscheidung ist jedoch in jedem Fall zu berücksichtigen, dass auch bei klinisch und in der Bildgebung unauffälligem Befund (cN0) histologisch in 20-40% okkulte Metastasen gefunden werden (172) (140) (223) (224) (226) (228) (229) (230) (231) (219) (232) (233) (234) (235) (255). Eine Tiefeninvasion des Primärtumors von mehr als 4mm in der MRT ist häufig assoziiert mit dem Vorliegen ipsilateraler Halslymphknotenmetastasen (172). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in der histologischen Aufarbeitung von Präparaten elektiver Halslymphknotenausräumungen in einem hohen Prozentsatz sogar ein extrakapsuläres Wachstum der nach klinischen Kriterien unauffälligen Lymphknoten vorgelegen hat (172) (140) (223) (224) (226) (228) (229) (230) (231) (219) (232) (233) (234) (235). Im Falle eines Verzichts auf eine prophylaktische Neck-dissection ist die Prognose deutlich eingeschränkt, auch wenn bei später eingetretener Metastasierung eine radikale Halslymphknotenausräumung nachgeholt wird (234) (245) (246) (247) (248) (249) (250).

Gemäß der gängigen Klassifikation nach Robbins werden folgende sechs Lymphknotenlevel unterschieden, die bei der Neck-dissection ausgeräumt werden können (s. Anhang 2) (256):

Level	Bezeichnung	anatomische Begrenzung
IA und IB	submentale Knoten und submandibuläre Knoten	ventral und dorsal des vorderen Digastrikusbauches
II A und II B	obere juguläre Lymphknotengruppe	ventral und dorsal der V. jugularis
III	mittlere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe des Zungenbeins und Membrana cricothyroidea
IV	untere juguläre Lymphknotengruppe	Zwischen Höhe der Membrana cricothyroidea und Clavicula
V A und VB	hinteres Halsdreieck	zwischen SCM und Trapezius oberhalb und unterhalb des Omohyoideus
VI	anteriore prätracheale Lymphknotengruppe	zwischen Höhe des Hyoids und Jugulum

Abhängig von der Intention spricht man von einer elektiven (prophylaktischen) Neck-dissection, wenn ein cNO- Befund vorliegt und einer kurativen Neck-dissection, wenn sich aufgrund der klinischen und radiologischen Voruntersuchungen der Verdacht auf das Vorliegen einer oder mehrerer Lymphknotenmetastasen ergeben hat. Bezüglich des Ausmaßes der Neck-dissection werden folgende Modifikationen unterschieden (139) (256):

Radikale Neck-dissection	Ausräumung der Level I-V zusammen mit Opferung des N. accessorius, der V. jugularis und des M. sternocleidomastoideus
Modifizierte radikale Neck-dissection	Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive Neck-dissection	Ausräumung von weniger Levels als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Ausräumung der Level I-III
Erweiterte Neck-dissection	Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

Das Risiko einer okkulten Metastasierung bei klinisch unauffälligem Halsbefund (cNO) macht eine Empfehlung zur Indikationsstellung einer elektiven (prophylaktischen) Halslymphknotenausräumung erforderlich. Es liegen jedoch keine prospektiv randomisierten Studien vor die eine Risikogrenze, ab der eine elektive Neck-dissection vorgenommen werden muss, näher festlegen. Somit kann umgekehrt auch keine Empfehlung zur Unterlassung einer elektiven Neck-dissection beim Mundhöhlenkarzinom ausgesprochen werden (257) (258). Eine computergestützte Risikoanalyse unter Verwendung retrospektiver Daten konnte jedoch zeigen, dass die für das Mundhöhlenkarzinom zutreffende Wahrscheinlichkeit einer okkulten Metastasierung von über 20% eine elektive Neck-dissection eindeutig rechtfertigt (259). Randomisierte klinische Studien, die bei klinisch unauffälligem Halsbefund die Ergebnisse der elektiven Neck-dissection mit denen einer alleinigen Nachbeobachtung verglichen lassen die Schlussfolgerung zu, dass im Falle einer später eintretenden Metastasierung trotz einer nachgeholtten therapeutischen Halslymphknotenausräumung ("salvage Neck-dissection") grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose zu rechnen ist (234) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (257) (258). Aufgrund der beim "wait and see" - Konzept bis zu sechsfach erhöhten Inzidenz späterer Lymphknotenmetastasen kam es in den Beobachtungsgruppen zu einer signifikant verkürzten krankheitsfreien Überlebenszeit (253) (254). Somit ist selbst bei initialen Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und bei klinisch unauffälligem Hals eine elektive Neck-dissection zu empfehlen (234) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) (253) (254) (260). In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie mit sehr strikten, engmaschigen Nachkontrollen der nicht am Hals ausgeräumten Patienten wurde - auch unter Berücksichtigung der hierfür erforderlichen Patient compliance - eine regelhafte selektive Halslymphknotenausräumung (Level I-III) empfohlen (261).

Zur Frage, welche Level des Halses bei klinisch unauffälligem Lymphknotenbefund im Rahmen einer elektiven Neck-dissection ausgeräumt werden sollten, ist die Studienlage eindeutig. Für das Mundhöhlenkarzinom konnte schon früh gezeigt werden, dass die Metastasierung im Wesentlichen in die Level I-III stattfindet, während Level V nur in ca. 1% betroffen ist (225) (227) (262). Bei den Zungenkarzinomen wurde eine häufigere Metastasierung auch im Level IV beobachtet, so dass dessen Ausräumung bei Zungenkarzinomen zusätzlich erwogen werden kann (263). Abhängig von der Lokalisation des Primärtumors in der Mundhöhle ist der Level IIB im Falle eines klinisch unauffälligen Halses nur selten befallen, und zwar in bis zu 5%, wobei es sich hier fast ausnahmslos um Zungenkarzinome handelt (264) (265) (266). Für die Zungenkarzinome muss daher die Ausräumung des Level IIB gefordert werden, während für die Mundbodenkarzinome ein Verzicht auf die Ausräumung von Level IIB erwogen werden kann, wenn ansonsten kein Hinweis auf Lymphknotenfilialisierung besteht (267).

Die Wahrscheinlichkeit einer kontra- oder bilateralen Metastasierung ist bei Karzinomen des Mundbodens und allgemein bei Mittellinien- nahen Karzinomen erhöht (268) (269). Zahlreiche Therapiestudien konnten bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens beim cN0-Hals keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der selektiven Neck-dissection (Level I-III) und der modifizierten radikalen Neck-dissection (223) (234) (236) (237) (238) (239) (240) (241) (242) (244) oder der radikalen Neck-dissection (243) (270) nachweisen. Ergibt sich in der histopathologischen Aufarbeitung des Präparates einer selektiven Neck-dissection (Level I-III) ein Lymphknotenbefall, so wird vereinzelt dennoch die Erweiterung der Ausräumung auf die Level IV und V sowie eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen (260) (271). Für eine generelle Empfehlung eines Verzichts auf eine adjuvante Strahlentherapie besteht auch bei nicht kapselüberschreitendem pN1 Befund keine gesicherte Evidenz.

40.	Statement
	Der Erhalt des N. accessorius bei der Neck-dissection führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität
Level of Evidence 3	de novo: (272) (273)
	Starker Konsens

41.	Statement
	Die Ergebnisse einer modifizierten radikalen Neck-dissection können in ausgewählten Fällen bei bereits eingetretener Metastasierung mit denen einer radikalen Neck-dissection gleichwertig sein
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (241) (274) (275) (276) (277) (278) (279) de novo: (280) (281) (282)

	Starker Konsens
--	-----------------

42.	Statement
	Die Ergebnisse einer selektiven Neck-dissection (Level I-III) in Kombination mit einer postoperativen Radiochemotherapie können in ausgewählten Fällen bei bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung denen einer modifizierten radikalen Neck-dissection mit postoperativer Radiotherapie gleichwertig sein
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (283) (284) de novo: (285)
	Starker Konsens

43.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Liegt klinisch ein Verdacht auf Lymphknotenbefall vor (cN+), soll eine angemessene Halslymphknotenausräumung, in der Regel eine modifizierte radikale Neck-dissection vorgenommen werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (226) (241) (243) (274) (275) (276) (276) (277) (278) (279) de novo: (280) (281) (282)
	Starker Konsens

Hintergrund

Einheitlicher Konsens besteht in der Literatur auch darüber, dass bei klinisch und radiologisch auffälligem Halsbefund eine in der Regel operative Behandlung erforderlich ist. Wenn die befallenen Lymphknoten fixiert oder nicht resektabel sind, kann die Radiochemotherapie die einzige therapeutische Option darstellen. Bei der histopathologischen Aufarbeitung von Neck-dissection - Präparaten der Stadien N2 und N3 konnten trotz vorausgegangener Radiochemotherapie in mehr als 30% residuale Tumorzellen gefunden werden, obwohl sich post radiationem klinisch eine komplette Remission gezeigt hatte (286) (287) (288).

Da bei klinisch auffälligem Lymphknotenbefund (cN+) das Risiko zusätzlicher okkulten Metastasen in klinisch unauffälligen Levels groß ist, kann eine lokale Ausräumung der betroffenen Lymphknotenregion allein nicht ausreichend sein. Es muss daher mindestens eine selektive Neck-dissection der Level I-IV oder eine modifizierte radikale oder radikale Neck-dissection vorgenommen werden (226) (243). Allgemein wird für das Mundhöhlenkarzinom mit Befall der Level I-III die Wahrscheinlichkeit für eine Beteiligung des Levels IV mit 7-17% und des Levels V mit 0-6% angegeben (225) (233). Dennoch wird auf das Risiko von "skip Metastasen" hingewiesen, die zu einem Befall von Level V führen können, obwohl keine Metastasierung in den Levels II -IV vorlag

(269). Bei klinisch auffälligem Halsbefund (cN+) ist in 5% (267) mit einem Befall des Level IIB zu rechnen, das somit in jedem Fall ausgeräumt werden sollte

(266). Mit steigender T-Kategorie, Befall mehrerer ipsilateraler Lymphknoten und höherem Grading steigt das Risiko einer kontralateralen Metastasierung (289) (290), insbesondere bei Karzinomen nahe der Mittellinie und bei Karzinomen des Mundbodens (268) (290). In diesen Fällen ist daher eine elektive Ausräumung der Level I-III auf der kontralateralen Halsseite in Betracht zu ziehen (290).

Zahlreiche retrospektive und prospektive Studien wurden durchgeführt, um über das Ausmaß der Radikalität der Neck-dissection bei positivem Lymphknotenstatus entscheiden zu können. Bei vergleichbaren Tumor- und Lymphknotenstadien erbringt die modifizierte radikale Neck-dissection eine ebenso zuverlässige lokale Tumorkontrolle wie die radikale Neck-dissection (241) (274) (275) (276) (277) (278) (279) (280) (281) (282). Der Erhalt nicht lymphatischer Strukturen, insbesondere des N. accessorius, führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität (272). Die Ausräumung des Level V ist mit einem erhöhten Risiko einer Schädigung des N. accessorius und einer negativen Beeinflussung der Lebensqualität verbunden (273). Auch konnte gezeigt werden, dass bei ausgewählten Patienten ohne lokal fortgeschrittenen Lymphknotenbefall eine selektive Neck-dissection in Kombination mit einer postoperativen Radiochemotherapie eine ebenso zuverlässige Tumorkontrolle ermöglicht wie eine alleinige radikalere Halslymphknotenausräumung. Bei ausgewählten Patienten ohne lokal fortgeschrittenen Lymphknotenbefall ermöglicht eine selektive Neck-dissection in Kombination mit postoperativer Radiochemotherapie eine zuverlässige regionale Tumorkontrolle (283) (284) (285). Eine Studie der selektiven Neck-dissection mit Ausräumung der Level I-III zeigte bei pN0 und pN+ - Befunden über einen Zeitraum von 38 Monaten keine Unterschiede in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle, wenn es sich bei der pN+-Gruppe lediglich um singuläre und kleine Lymphknoten handelte (291). Es liegt jedoch momentan keine ausreichende Evidenz vor, das Konzept einer selektiven Neck-dissection bei einem cN+ Befund allgemein zu empfehlen. Retrospektive Daten legen die Schlussfolgerung nahe, dass das Risiko eines lokalen Lymphknotenrezidivs mit histologisch bestätigter Größe des befallenen Lymphknotens von mehr als 3 cm (N2) sowie bei zwei oder mehreren befallenen Lymphknoten steigt (292). Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie reduziert in diesen Fällen das Rezidivrisiko am Hals signifikant (223) (230) (234) (66) (293) (294).

Wurde bei Tumorstadien N2 oder N3 eine Bestrahlung durchgeführt, die zu keiner kompletten Remission des Halslymphknotenbefundes geführt hat, kann eine nachgeholt Neck-dissection sowohl die lokoregionäre Tumorkontrolle als auch die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Nachbeobachtung verbessern (295) (296). Grundsätzlich konnte auch gezeigt werden, dass eine modifizierte radikale Neck-dissection im Anschluss an eine Radiochemotherapie im Sinne eines neoadjuvanten Behandlungskonzeptes unabhängig von der Ansprechrate der Radiochemotherapie das krankheitsfreie Überleben wie auch das Gesamtüberleben bei N2 und N3 Stadien, nicht aber bei N1 Stadien steigert (286). Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Salvage Neck-dissection bei bereits eingetretenem Lymphknotenrezidiv nach Radiochemotherapie ist allerdings gering (297). Liegt ein kleiner Primärtumor, jedoch ein fortgeschrittener Lymphknotenbefund am Hals vor ist es möglich, operativ lediglich eine adäquate Neck-dissection vorzunehmen und anschließend den Primärtumor wie auch den Hals zu bestrahlen, ohne einen Verlust der lokalen Tumorkontrolle in Kauf nehmen zu müssen (298) (299).

3.6.3. Rekonstruktion

44.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Rekonstruktive Maßnahmen sollen grundsätzlich Teil eines chirurgischen Konzeptes sein. Die Planung der Rekonstruktion soll unter Berücksichtigung der onkologischen Gesamtsituation erfolgen. Der Aufwand der Rekonstruktion soll durch die zu erwartende funktionelle oder ästhetische Verbesserung gerechtfertigt werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (300) (301) (302)
	Starker Konsens

45.	Statement
	Die Rekonstruktion im Bereich der Mundhöhle mit mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten stellt eine bewährte Methode dar. In vielen Fällen ist die Technik des mikrovaskulären Gewebetransfers bereits im Rahmen der Tumorresektion indiziert, um eine sichere Defektdeckung zu erreichen
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (303) (304) (305) (306) (307) (300) (308) (309) (301) (310) (302)
	Starker Konsens

Hintergrund

Als Folge der Entfernung des Primärtumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand entstehen häufig Defekte, die rekonstruktive Maßnahmen erforderlich machen. Ziel dieser Maßnahmen ist der Erhalt - oder bei sekundärer Rekonstruktion die Wiederherstellung - der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion sowie der Gesichtsästhetik. Rekonstruktive Verfahren umfassen lokale Lappenplastiken, die freie Haut-, Schleimhaut- oder Knochentransplantation, muskelgestielte Transplantate sowie den mikrovaskulären Gewebetransfer. Besonders für Defekte des Oberkiefers und den Orbitabereich bieten sich weiterhin die Defektprothetik und die Epithetik an.

Während sich die Indikation für eine sofortige Weichgewebsrekonstruktion häufig bereits aus der Notwendigkeit einer sicheren Defektdeckung ergibt, ist die Frage einer primären Knochenrekonstruktion noch umstritten. Anders als am Weichteilgewebe kann am Knochen der histologische Nachweis tumorfreier Resektionsränder intraoperativ nicht erbracht werden, so dass bei später nachgewiesenem Tumorrest ein

bereits eingebrachtes Knochentransplantat wieder entfernt werden muss. Obwohl gezeigt wurde, dass durch eine sofortige knöcherne Rekonstruktion die Lebensqualität der Patienten nach einer Kontinuitätsresektion des Unterkiefers erhalten werden kann (222), stellt deshalb die Überbrückungsplatte zum Ersatz des Unterkiefers, auch wegen

ihrer einfachen Anwendbarkeit, weiterhin eine sinnvolle rekonstruktive Option dar. Die Rekonstruktionstechniken variieren abhängig von der anatomischen Lokalisation sowie der Belastbarkeit und dem Wunsch des Patienten. So konnte gezeigt werden, dass sich der muskelgestielte myokutane Pectoralis major - Lappen besonders für ältere, wenig belastbare Patienten eignet (302). Es konnte jedoch keine randomisierte kontrollierte Multicenterstudie identifiziert werden, in der die Ergebnisse verschiedener Rekonstruktionstechniken prospektiv miteinander verglichen wurden. Allerdings besteht aus zahlreichen retrospektiven Fallserien Evidenz dafür, dass der mikrovaskuläre Gewebetransfer eine sichere und zuverlässige Technik darstellt, die sich besonders für die intraorale Rekonstruktion bewährt hat (303) (304) (305) (306) (307) (300) (308) (309). In einer retrospektiven Fallserie mit 400 konsekutiven mikrochirurgisch anastomosierten Transplantaten wurde über einen vollständigen Transplantatverlust in weniger als 1%, eine partielle Nekroserate in 3% und eine perioperative Mortalität von 1,3% berichtet (301).

3.6.4. Strahlentherapie

46.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Unterbrechung der Strahlentherapie führt zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle und soll vermieden werden
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (311) (312) (313)
	Starker Konsens

47.	Statement
	Bei einer alleinigen primären perkutanen Bestrahlung sollte eine alternative Fraktionierung (Hyperfraktionierung/Akzelerierung) gewählt werden
GCP	Starker Konsens

Hintergrund

Die konservative, kurativ intendierte Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms besteht aus der Strahlentherapie oder aus der Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie. Die alleinige Chemotherapie wird beim Mundhöhlenkarzinom mit palliativer Intention eingesetzt.

Die Strahlentherapie macht sich ionisierende Strahlen zur Behandlung maligner

Tumore zu Nutze. Ionisierende Strahlen können von extern auf den Tumor gerichtet (perkutane Strahlentherapie) oder nach Implantation von speziellen Kathetern im Nachladeverfahren (Afterloading: ferngesteuertes Einbringen eines radioaktiven Strahlers von außen) direkt in den Tumor eingebracht werden. Die Gesamtdosis der Strahlentherapie wird in der Regel in mehreren Einzeldosen entweder konventionell fraktioniert (1,8-2,0 Gy täglich, 5x/Woche), akzeleriert (>10 Gy/Woche) oder hyperfraktioniert (1,1-1,2 Gy, 2x täglich) verabreicht. Die auf den Tumor einwirkende Gesamtdosis der Strahlenbehandlung ist durch die Strahlentoleranz der umgebenden gesunden Gewebe limitiert, die trotz maximaler Gewebeschonung in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen werden müssen. Zur Graduierung der strahlenbedingten Nebenwirkungen (Strahlentoxizitäten) auf das gesunde umgebende Gewebe sind verschiedene Klassifizierungen in Gebrauch (314) (315) (316), wobei in der Regel Grad 1 die mildeste und Grad 4 die stärkste Toxizität darstellt.

Die Strahlentherapie kann mit kurativer Intention (primäre radikale Strahlentherapie), zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle nach oder vor chirurgischer Therapie (adjuvante oder neoadjuvante Strahlentherapie) sowie zur Linderung von tumorbedingten Symptomen (palliative Strahlentherapie) eingesetzt werden.

Der Effekt der Strahlentherapie auf den Tumor und die umgebenden gesunden Gewebe ist von der Gesamtdosis, der Einzeldosis und der gesamten Behandlungsdauer abhängig.

Bei der konventionellen Fraktionierung wird die Gesamtdosis von ca. 70 Gy auf tägliche Einzeldosen von 1,8 - 2 Gy, fünfmal pro Woche verteilt. Modifikationen sind die Hypo-, die Hyperfraktionierung sowie die akzelerierte Fraktionierung. Bei der Hypofraktionierung werden sehr viel höhere Einzeldosen als die üblichen 1,8 - 2 Gy in vorzugsweise palliativen Situationen verabreicht. Bei der Hyperfraktionierung wird mit geringeren, dafür aber zahlreicheren Einzeldosen bestrahlt; hierbei kann die Gesamtdosis erhöht werden. Während die wöchentliche Gesamtdosis von ca. 10 Gy bei der Hyperfraktionierung eingehalten wird, strebt man bei allen Formen der akzelerierten Bestrahlung eine höhere wöchentliche Gesamtdosis und somit eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit an. Studien belegen, dass beide Modifikationen in der Behandlung von Kopf-Hals Karzinomen im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung zu einer verbesserten lokoregionären Tumorkontrolle, jedoch vorübergehend zu einer erhöhten Strahlentoxizität führen können (317) (318) (319) (320) (321) (322) (323) (324).

Neuere Metaanalysen auf Grundlage randomisierter klinischer Studien und basierend auf individuellen Patientendaten zur alternativen Fraktionierung bei einer alleinig durchgeführten definitiven Bestrahlung (Hyperfraktionierung/Akzelerierung) (325) (326) zeigen neben einer verbesserten lokoregionären Kontrolle auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung. In der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass insbesondere junge Patienten (< 50 Jahre) signifikant von einer alternativen Fraktionierung bezüglich des Überlebens profitieren.

Eindeutig nachgewiesen ist es, dass eine Verlängerung der Behandlungszeit, etwa durch Unterbrechung der Bestrahlung aufgrund von Komplikationen im Krankheitsverlauf, zu einer Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle führt (311) (312).

Um die Toxizität der Strahlentherapie zu verringern, gleichzeitig aber keine Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens hinnehmen

zu müssen, wurde die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) für Patienten mit Kopf-Hals Karzinomen eingeführt. Das Ziel, durch Dosisreduktion an den Ohrspeicheldrüsen eine strahlenbedingte Xerostomie zu vermeiden, konnte in ersten Fallserien erreicht werden (327). Auch in der Zweitbestrahlung, etwa zur Behandlung eines Rezidivtumors, kann die IMRT indiziert sein (328).

Es besteht keine gesicherte Evidenz dafür, dass die direkte Applikation der Strahlung durch eine implantierbare Bestrahlungsquelle (Brachytherapie) im Vergleich zur perkutanen Bestrahlung oder zur Operation bei Kopf-Hals Karzinomen zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens führt. Allerdings liegen Fallserien vor, die für das Zungen- und Mundbodenkarzinom bei initialen Tumorstadien (T1, T2) eine lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren von 65-97% (329) (330) (331) (332) (333) (334) (216) (335) (336) und bei fortgeschrittenen Karzinomen von 49-70% beschreiben (331) (216) (335) (337). Als optimale Tumordosis werden 65 Gy angegeben (332), die zur Vermeidung von Nekrosen oder Knochenkomplikationen nicht überschritten werden sollen (337) (338) (339). Eine Kombination der Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie ist möglich (340) (341). Im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie konnte bei dieser Kombination jedoch keine sichere Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (342).

3.6.5. Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie

48.	Statement
	Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in Verbindung mit der Operation keinen positiven Effekt
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: (343) (344) (160)
	Konsens

49.	Empfehlung
	Bei einer simultanen primären Radiochemotherapie sollte die Chemotherapie mit Cisplatin oder einer Cisplatin-haltigen Kombination erfolgen
GCP	Starker Konsens

50.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablem und nicht metastasiertem Mundhöhlenkarzinom soll, besonders in den Altersgruppen bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: (343) (344)
	Starker Konsens

51.	Empfehlung
	Eine Radiochemotherapie soll nur an Einrichtungen stattfinden, an denen Strahlen- oder Chemotherapie bedingte akute Toxizitäten erkannt und adäquat behandelt werden können
GCP	Starker Konsens

52.	Empfehlung
	Alternativ zu einer Radiochemotherapie kann eine Kombination der Strahlentherapie mit Cetuximab durchgeführt werden.
GCP	Starker Konsens

Hintergrund

Während für die alleinige Chemotherapie kein kurativer Effekt bei der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals Region gefunden werden konnte, ist für die Kombination der Strahlentherapie mit der Chemotherapie ein Überlebensvorteil klar belegt worden (343) (344). Dieser beträgt im Vergleich mit der alleinigen Strahlentherapie beim Mundhöhlenkarzinom 17% (344). Es konnte gezeigt werden, dass der Effekt einer die Strahlentherapie begleitenden Chemotherapie besonders bei Patienten unter 60 Jahren gegeben ist und bei dieser Gruppe 22-24% sowie bei den 60-70-Jährigen noch 12% beträgt (343) (344).

Die Chemotherapie kann grundsätzlich neoadjuvant, adjuvant oder begleitend zu anderen Therapiemodalitäten, in der Regel zur Strahlentherapie, erfolgen. Während

bei der neoadjuvanten Therapie die Chemotherapie in den Wochen vor der Strahlentherapie oder Operation stattfindet, wird sie bei der adjuvanten Therapie erst nach erfolgter Bestrahlung oder Operation durchgeführt. Häufig wird die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie, und zwar nach erfolgter operativer Behandlung durchgeführt (adjuvante Radiochemotherapie). Die alleinige Chemotherapie führt bei neoadjuvanter Applikation zu einem statistisch nicht signifikanten Überlebensvorteil von 2% nach 5 Jahren und zu keinem Effekt bei adjuvanter Behandlungskonzepte (343) (344) (345) (346). Es gibt somit keine Evidenz, die einen Nutzen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie in Kombination mit einer Operation belegt (343) (344) (160) (345) (346). Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU verbessert dagegen im Vergleich zu einer alleinigen lokoregionären Therapie (Operation) die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit nicht-metastasierenden Kopf-Hals Karzinomen statistisch signifikant um 5% (343) (344).

Wird die Chemotherapie begleitend zur Strahlentherapie durchgeführt, kommt es sowohl bei resektablen als auch bei nicht-resektablen Tumoren im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie zu einer Verbesserung der 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 8% sowie zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle von ebenfalls 8% (344). Die Prognoseverbesserung durch eine die Strahlentherapie begleitende Chemotherapie wurde überwiegend bei der konventionellen, aber auch bei der modifizierten Strahlentherapie beschrieben (343) (344) (347).

Im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika kommt dem Cisplatin hierbei die größte Bedeutung zu, da es im Vergleich zu einer Cisplatin enthaltenden Polychemotherapie ebenso effektiv wie seine alleinige Gabe ist, eine Polychemotherapie ohne Cisplatin jedoch zu signifikant schlechteren Ergebnissen führt (343) (344) (347).

Die durch die Kombination mit der Chemotherapie erzielten Überlebensvorteile werden jedoch von einer signifikanten Erhöhung der akuten Strahlentoxizität begleitet. So kommt es neben vermehrter nachteiliger Auswirkungen auf die Hämatologie zu einer Verstärkung der Mukositis (182) (189) (348) (349) (350) (351) (352) (353) (354) (355) (356) (357) wie auch zu vermehrten Langzeitfolgen, besonders Zahnschäden (182) (358). Diese verstärkten Nebenwirkungen wurden vermehrt bei Kombination mit der konventionellen Strahlentherapie gefunden (182) (354) (359) (360) (361). Es ist deshalb zu empfehlen, dass eine Radiochemotherapie nur an Einrichtungen stattfindet, an denen Strahlen- oder Chemotherapie bedingte akute Toxizitäten erkannt und adäquat behandelt werden können.

Für Patienten mit nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals Region zeigten erste Ergebnisse einer Phase III-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil bei neoadjuvanter Cisplatin/5-FU und Doxetacel Vorbehandlung im Vergleich zu einer Cisplatin/5-FU Kombinationstherapie vor radikaler Strahlentherapie (354). Eine ähnliche Studie zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate durch Zugabe von Doxetacel zu einer Cisplatin/5-FU - Induktionschemotherapie im Vergleich zur alleinigen Induktion mit Cisplatin und 5-FU, gefolgt von einer Radiochemotherapie mit Carboplatin (362).

In einer randomisierten Multicenterstudie wurde der Nutzen des gegen den EGF Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpers Cetuximab in Kombination mit einer radikalen Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals Karzinomen, jedoch ohne Einschluss von Mundhöhlenkarzinomen, untersucht. Hierbei ergab sich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle sowie des Gesamtüberlebens von 11 bzw. 10% im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie, ohne dass eine Zunahme der

Strahlentoxizität festgestellt wurde (363). Allerdings hatte die Gabe von Cetuximab bei 17% der Patienten akneiforme Hautveränderungen dritten Grades und bei 3% weitere, durch die Infusion bedingte Toxizitäten zur Folge.

53.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittener T-Kategorie (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: (239) (292) (364) (365) (366) (367) (293) (294)
	Konsens

54.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die postoperative Strahlentherapie soll konventionell fraktioniert werden und bei durchschnittlichem Risiko mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen sowie bei Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen erfolgen
Level of Evidence 1++	Leitlinienadaptation SIGN: (367) (293) (294) (368)
	Konsens

55.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: (369) (370)
	Starker Konsens

56.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Sofern die Indikation zu einer Radiotherapie gestellt wurde, sollte bei Patienten mit erhöhten histopathologischen Risikokriterien für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand <5mm und/oder extrakapsuläres Tumorwachstum) nach erfolgter Tumorresektion die adjuvante Behandlung in Form einer Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen
Level of Evidence 2++	Leitlinienadaptation SIGN: (371) (367) (293) (294) (372) (373)
	Starker Konsens

57.	Statement
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kleinen und zugänglichen Tumoren (T1 / T2) der Mundhöhle können in ausgewählten Fällen durch eine interstitielle Brachytherapie behandelt werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (331) (216) (335) (337)
	Konsens

Hintergrund

Zur Indikationsstellung und Effektivität einer Radio- oder Radiochemotherapie für die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, aber es konnten keine randomisierten klinischen Studien gefunden werden, die eine Strahlentherapie oder Radiochemotherapie mit den Ergebnissen einer alleinigen Operation verglichen. Monozentrische Fallserien zeigen jedoch, dass kleine und oberflächliche Karzinome der Mundhöhle ebenso wie durch eine Operation auch durch eine Strahlentherapie geheilt werden können (216) (207) (217) (218) (185). Ähnliches gilt für die Behandlung des klinisch unauffälligen Halses (cN0), bei der sich die Ergebnisse einer elektiven Neck-dissection in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren nicht signifikant von denen einer prophylaktischen Strahlentherapie unterscheiden (374). Das Risiko einer Osteoradionekrose ist erhöht, wenn die Tumoren den Kieferknochen arrodieren (219) (220).

Während bei Initialstadien oder kleineren Mundhöhlenkarzinomen keine Indikation für eine Radiochemotherapie besteht, sollten fortgeschrittene operable Karzinome der Mundhöhle mit einer Kombination aus Operation und Radiochemotherapie behandelt werden (186) (185). Entsprechend der Ergebnisse von zwei Multicenter Phase III-Studien zur adjuvanten Therapie fortgeschrittener Kopf-Hals Karzinome wird nach der Subgruppenanalyse der Risikoprofile empfohlen, bei Vorliegen von Resektionsrändern

unter 5 mm und bei extrakapsulärem Tumorwachstum die Radiochemotherapie mit Cisplatin vorzunehmen, sofern unter Berücksichtigung der Gesamtsituation eine Indikation für eine Strahlentherapie gestellt wurde (375).

Nicht randomisierte Studien legen nahe, dass Patienten mit positiven Resektionsrändern und/oder Lymphknotenbefall in Bezug auf die lokale Tumorfreiheit und das Gesamtüberleben nach drei Jahren von einer adjuvanten Radiochemotherapie profitieren (376) und dass hierdurch das Risiko eines Lymphknotenrezidivs, besonders bei Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren, reduziert wird (239) (292) (364) (365) (366).

Die postoperative, adjuvante Strahlentherapie schneidet im Vergleich zu einer neoadjuvanten Behandlung bezüglich der lokalen Tumorkontrolle bei Patienten mit chirurgisch entfernten T2-T4-Karzinomen ohne Lymphknotenbefall signifikant besser ab (377) (65).

Unter Berücksichtigung der histopathologischen Tumoreigenschaften, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden sind, wurden die Indikationen für eine Radio- oder Radiochemotherapie genauer definiert. Es konnte gezeigt werden, dass ein extrakapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen den wichtigsten Risikofaktor für ein Lokalrezidiv nach einer Neck-dissection darstellt (165) (167) (378) (379) (380) (381) (382). Ebenfalls erhöhte lokale Rezidivraten finden sich bei knappen oder positiven Resektionsrändern, einem fortgeschrittenen Tumorstadium, jeglichem Lymphknotenbefall mit mehr als 3cm im Durchmesser, multiplem Lymphknotenbefall und bei Gefäß- oder Nervinfiltration (153) (167) (378) (381) (382) (369) (383) (384). Die lokoregionäre Tumorkontrolle ist dabei besonders in allen Fällen mit zwei oder mehr der genannten Risikofaktoren verschlechtert (378) (379) (159). Während bei durchschnittlichem Risiko eine Dosis von 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen, verteilt über 5 Tage/Woche als ausreichend angesehen wird, soll in den beschriebenen Fällen eines stark erhöhten Risikos für ein Tumorrezidiv die adjuvante Strahlentherapie mit einer konventionellen Fraktionierung und mit nicht weniger als 57,6 Gy appliziert werden (367). So kann bei einer knappen R0- oder einer R1-Resektion mit Dosen von mindestens 60 Gy eine lokale Tumorkontrolle von bis zu 92% erreicht werden (221). Besonders bei extrakapsulärem Lymphknotenwachstum ist eine Dosiserhöhung auf mindestens 63 Gy in Fraktionierungen von 1,8 Gy oder ein Boost auf 66 Gy in 33 Fraktionen indiziert (367) (293) (294). Eine postoperative akzelerierte Strahlentherapie bietet im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie keine Vorteile in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate (369) (368). Die Zeitspanne von der Operation bis zur Beendigung der Strahlentherapie beeinflusst die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben signifikant und sollte höchstens 11 Wochen betragen (369) (370).

Bei Patienten mit histopathologischen Kriterien für ein erhöhtes Rezidivverhalten soll nach Resektion des Mundhöhlenkarzinoms anstelle einer adjuvanten Strahlentherapie eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen, da die Kombination mit der Chemotherapie (Cisplatin) zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, des krankheitsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens führt (293) (294) (372) (385). Dieser Effekt wirkt sich besonders nach R1-Resektionen und bei befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum aus (373).

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, die das Ergebnis einer Brachytherapie mit einer perkutanen Bestrahlung bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen vergleichen. Die Evidenz für eine Indikation der Brachytherapie ergibt sich aus großen Fallstudien erfahrener Zentren.

Mit der interstitiellen Brachytherapie konnten bei Patienten mit Frühstadien eines Zungen- oder Mundbodenkarzinoms lokale Tumorkontroll-Raten nach 5 Jahren von 79-97% bei T1- und 65-8% bei T2 - Tumoren erzielt werden (329) (330) (331) (332)

(333) (334) (216) (335) (336). Die 5-jährige lokale Tumorkontrolle war vergleichbar mit der alleinigen chirurgischen Resektion an denselben Zentren (216). Die 5-jährige lokale Tumorkontrolle bei Patienten mit T3 - Mundhöhlenkarzinomen betrug 49-70% (331) (216) (335) (337).

Während eine Dosis von 65 Gy führte zu einer optimalen lokalen Kontrolle führte (332), hatte eine Dosiserhöhung lediglich eine Risikosteigerung für Komplikationen wie Nekrosebildung und Osteonekrosen zur Folge (337) (338) (339). Eine Dosis-Rate von mehr als 0,55 Gy/Stunde und ein Quellenabstand von mehr als 15 mm erhöht das Risiko für Weichgewebs- und Knochennekrosen signifikant (334) (340) (341) (386).

3.6.6. Prävention und Behandlung strahlenbedingter Begleiterscheinungen

58.	Statement
	Es bestehen Hinweise dafür, dass mit der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) die Häufigkeit und der Schweregrad einer strahleninduzierten Xerostomie reduziert werden können
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (327)
	Starker Konsens

59.	Empfehlung
	Patienten, die wegen eines Karzinoms im Bereich der Mundhöhle bestrahlt werden, sollen eine optimale Zahn- und Mundpflege erhalten
GCP	Starker Konsens

60.	Empfehlung
	Patienten sollen vor der Durchführung einer Radio/ Radiochemotherapie im Bereich der Mundhöhle zur Vermeidung einer Osteoradionekrose eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. eine konservierende und/oder chirurgische Zahnsanierung

	erhalten
GCP	Starker Konsens

61.	Empfehlung
GCP	Zu Beginn einer Strahlentherapie im Bereich der Mundhöhle soll eine Fluoridierungsschiene und bei Bedarf eine Distanzschiene angefertigt werden
	Konsens

62.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die wegen eines Karzinoms im Bereich der Mundhöhle bestrahlt wurden, sollte bei erhaltener Restfunktion der Speicheldrüsen dreimal täglich Pilocarpin oral angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen
Level of Evidence 1+	Leitlinienadaptation SIGN: (387) (388)
	Konsens

Hintergrund

Die Nebenwirkungen einer Radiatio werden durch die unvermeidbare Mitbestrahlung gesunder, den Tumor umgebender Nachbargewebe verursacht. Man unterscheidet akute Nebenwirkungen, die während oder unmittelbar nach der Strahlentherapie auftreten von späten Nebenwirkungen, die erst nach Monaten oder Jahren sichtbar werden.

Die wichtigste akute Nebenwirkung bei einer Bestrahlung und/oder Zytostatikabehandlung im Kopf-Hals Bereich ist die Mukositis, eine entzündliche, schmerzhaft Schädigung des Schleimhautepithels und der Submukosa des bestrahlten Aerodigestivtraktes. Zur Graduierung der strahlenbedingten Nebenwirkungen (Strahlentoxizitäten) auf das gesunde umgebende Gewebe sind verschiedene Klassifizierungen in Gebrauch (314) (315) (316), wobei in der Regel Grad 1 die mildeste und Grad 4 die stärkste Toxizität darstellt. Mit steigender Bestrahlungsdosis nimmt auch der Schweregrad der Mukositis zu, so dass die Nahrungsaufnahme mit Erreichen von Grad 3 oder Grad 4 erheblich eingeschränkt sein kann. Bestehen starke Schmerzen, ist häufig das Anlegen einer PEG-Sonde sowie- auch wegen des erhöhten Risikos lokaler und systemischer Infektionen - eine stationäre Betreuung der Patienten erforderlich. Ähnlich wie die Schleimhaut kann auch die äußere Kopf-, Gesichts- und Halshaut vom akuten Strahlenschaden betroffen sein.

Zu den Spätschäden gehören die Schädigung der Zahnhartsubstanz und des Zahnhalteapparates. Bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms ist daher aus

prophylaktischen Gründen eine frühzeitige zahnärztliche Betreuung essentiell, um bei geplanter oder zurückliegender Strahlentherapie dem sonst gehäuft auftretendem Zahnverlust oder einer Strahlenkaries entgegenzuwirken; hierzu gehört auch die Anfertigung einer Fluoridierungs- und ggf. einer Distanzschiene vor Beginn der Strahlentherapie (181) (182). Weiterhin kommt es häufig zu einer ausgeprägten und

dauerhaften Mundtrockenheit (Xerostomie), wenn die Speicheldrüsen, besonders die Ohrspeicheldrüse, im Strahlenfeld liegen. Diese Nebenwirkung kann durch die Technik der IMRT abgemildert werden. Als Folge der Xerostomie resultieren Sprech-, Schluck- und Geschmacksstörungen sowie durch den fehlenden Reinigungseffekt des Speichels eine weitere Schädigung der Zahnhartsubstanz. Eine gefürchtete Langzeitkomplikation ist die infizierte Osteoradionekrose, die in ca. 5% der bestrahlten Patienten auftritt und zum Teilverlust des Unterkiefers führen kann. Das Risiko einer Osteoradionekrose ist erhöht, wenn es zu einer Tumorarrosion am Unterkiefer gekommen ist und dieser somit im direkten Strahlenfeld liegt (219) (220) (389). Die chirurgische Behandlung der infizierten Osteoradionekrose des Unterkiefers ist technisch anspruchsvoll und kann langfristig in der Regel nur durch einen mikrovaskulären Knochentransfer gelöst werden. Schließlich tritt als Spätfolge einer Strahlentherapie im Bereich der Kau- und Schlundmuskulatur eine Fibrose ein, die zu einer Einschränkung der Schluckfunktion und der Mundöffnung (Trismus) führen kann.

Momentan liegen noch keine Studien vor, welche die Lebensqualität nach Radio- oder Radiochemotherapie ausführlich darstellen.

Zur Prophylaxe und Behandlung einer strahleninduzierten Mukositis gehört zunächst eine Basis-Mundpflege, die vom Patienten selbst, aber auch gemäß etablierter Mundpflegeprotokolle vom Pflegepersonal vorgenommen werden sollte. Die symptomatische Therapie beinhaltet vorwiegend eine suffiziente Schmerztherapie entsprechend der WHO-Richtlinien, beginnend mit topischen Analgetika bis hin zur Opioidtherapie. Der Einsatz von Benzidamin - Mundspüllösungen reduziert die Anzahl und den Schweregrad der Mundschleimhautläsionen und verringert den Schmerz der Mukositis (390) (391) (392). In der größten der vorliegenden Studien wurde ein Behandlungsschema mit 4-8 mal täglichen Anwendungen einer 15 ml Spüllösung verwendet. Die Spülungen erfolgten bereits vor Beginn der Strahlenbehandlung, erstreckten sich kontinuierlich über den gesamten Bestrahlungszeitraum und wurden erst 2-3 Wochen nach Beendigung der Therapie abgeschlossen (390). Die meisten Patienten dieser Studie waren mit einer konventionell fraktionierten Radiatio behandelt worden, so dass der Nutzen von Benzidamin im Falle einer Radiochemotherapie oder einer modifiziert fraktionierten Bestrahlung nicht sicher belegt werden kann. Es findet sich allerdings keine Evidenz für den Nutzen anderer Interventionen oder Substanzen zur Behandlung einer strahleninduzierten Mukositis (393) (394) (395) (396) (397) (398) (399) (400) (401) (402) (403) (404) (405) (406) (407).

Die durch Radio- oder Radiochemotherapie hervorgerufene akute und als Spätfolge einsetzende Xerostomie kann durch eine zeitgleich mit der Bestrahlung erfolgende Gabe von Amifostin signifikant reduziert werden (394). Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass hierdurch die Ansprechrate der Bestrahlung, die Rezidivrate nach 18 Monaten oder das Gesamtüberleben nach 24 Monaten beeinträchtigt wird (393) (395). Unter der Gabe von Amifostin wurde Erbrechen signifikant häufiger als in einer Kontrollgruppe beobachtet, nicht jedoch Hypotonie oder Übelkeit (395). Die Gabe von Amifostin für die Prävention der strahleninduzierten Xerostomie kann nicht außerhalb klinischer Studien empfohlen werden.

Um die Xerostomie zu verringern, gleichzeitig aber keine Verschlechterung der lokalen Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens hinnehmen zu müssen, wurde die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) für Patienten mit Kopf-Hals Karzinomen eingeführt. Das Ziel, durch Dosisreduktion an den Ohrspeicheldrüsen eine strahlenbedingte Xerostomie zu vermeiden, konnte in ersten Fallserien erreicht werden (327).

Die orale Applikation von Pilocarpin auf die mit Speicheldrüsen besetzte Mundschleimhaut während der Strahlentherapie führte im Vergleich zu einer Placebogruppe zu einer signifikant verbesserten Speichelflussrate nach drei Monaten (387). Dieser Effekt hat sich jedoch nicht auf die Lebensqualität der Patienten ausgewirkt. Bei abgeschlossener konventionell fraktionierter Strahlentherapie und bereits bestehender Xerostomie, aber noch vorhandener Restfunktion einzelner Speicheldrüsen führte die orale Gabe von Pilocarpin (5-10 mg dreimal täglich) im Vergleich zu einer Placebogruppe zu einer signifikanten subjektiven Verbesserung der Mundtrockenheit und einem verringerten Bedarf an künstlichem Speichel (388). Eine optimale Dauer der Pilocarpin-Applikation konnte nicht ermittelt werden.

Zur Prophylaxe und Behandlung des Strahlenschadens an der äußeren Haut im Kopf-Halsbereich konnten keine speziellen Angaben gefunden werden, da die meisten Studien Bestrahlungen im Brustbereich einbeziehen. Es konnte keine Evidenz für die Annahme gefunden werden, dass das Waschen während der Strahlentherapie die akute strahleninduzierte Hauttoxizität erhöht (408). Die prophylaktische Anwendung von Aloe Vera Gel oder wässrigen bzw. Sucralfat enthaltenden Cremes reduziert nicht die Häufigkeit oder den Schweregrad der akuten Hauttoxizität (409) (410) (411). In einer kleinen randomisierten klinischen Studie reduzierte CAVILON™ No-sting Barrier Film (3M®) die Dauer der feuchten Hautabschuppung im Vergleich zu einer 10%igen Glycerin Creme (409). Die Evidenz dieser Studie reicht jedoch nicht aus, eine spezifische Intervention für die Prävention oder die Behandlung des strahlenbedingten Hautschadens zu empfehlen.

3.6.7. **Behandlung des lokoregionären Rezidivs**

Der häufigste Grund für eine erfolglose primäre Tumorbehandlung und in der Folge ein tumorbedingtes Versterben ist das lokoregionäre Tumorrezidiv; es tritt beim Mundhöhlenkarzinom in zirka einem Fünftel der Patienten auf. Als kurativ intendierte therapeutische Optionen stehen in diesen Fällen die erneute Operation (Salvage-OP) oder/und die Radio- oder Radiochemotherapie zur Verfügung.

Die Entscheidung über das geeignete Vorgehen beim lokalen Tumorrezidiv sollte auf der Basis der individuellen Situation des Patienten getroffen werden, wobei das Stadium des Tumorrezidivs und seine potentielle Resektabilität, die vorausgegangene Behandlung, die wahrscheinliche Effektivität der Therapie in Abwägung ihrer Risiken und ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität, die allgemeine körperliche Verfassung und nicht zuletzt der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden muss. Die Therapieentscheidung soll hierbei nach histologischer Rezidivsicherung und einem Re-Staging vom interdisziplinären Team des Tumorboards getroffen werden. Die Patienten und ihre Angehörigen sollen ausführlich über die Behandlungsrisiken und die Erfolgsaussichten der erneuten chirurgischen oder konservativen Therapie, auch in Bezug auf eine Dauerheilung, informiert werden, besonders auch unter Würdigung der

zu erwartenden Lebensqualität. Bei der Entscheidungsfindung soll auch die Möglichkeit einer palliativen Therapie erwogen werden.

63.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Salvage-Operation sollte bei allen Patienten mit einem resektablen lokoregionären Rezidiv nach vorausgegangener Strahlentherapie oder Operation in Erwägung gezogen werden. Der Eingriff sollte nur durch ein erfahrenes chirurgisches Team mit umfangreichen Möglichkeiten der Rekonstruktion und in einer Einrichtung mit einer geeigneten intensivmedizinischen Einrichtung durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (412) (413)
	Starker Konsens

64.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei bereits bestrahlten Patienten mit einem nicht-resektablen lokoregionären Rezidiv sollte eine Zweitbestrahlung mit ggf. kurativer Intention in Betracht gezogen werden. Die Bestrahlung sollte nur in einer Einrichtung mit adäquater Expertise und idealerweise innerhalb einer klinischen Therapiestudie erfolgen
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (414) (415) (416) (417) (418) (419)
	Starker Konsens

Hintergrund

Für die chirurgische Behandlung des Tumorrezidivs nach vorausgegangener Bestrahlung von Larynx-, Pharynx- oder Mundhöhlenkarzinomen wurde in einer Metaanalyse großer retrospektiver Fallserien eine 5-Jahres - Überlebensrate von insgesamt 39% und speziell für das Mundhöhlenkarzinom von 43,4% ermittelt (412). Das krankheitsfreie Überleben nimmt dabei mit steigendem Stadium des Tumorrezidivs ab (96) (412), wobei eine Korrelation des Behandlungserfolges zum ursprünglichen Tumorstadium nicht gefunden werden konnte. Ebenfalls gab es keine Korrelation zwischen dem krankheitsfreien Überleben nach Salvage-Therapie und der ursprünglichen, primär angewendeten Behandlungsmodalität (412). Bei einer Salvage-Operation eines Tumorrezidivs variieren die angegebenen Komplikationsraten von 39-53%, von denen 18,5-27% als signifikante Komplikationen eingestuft wurden und in 3,2-5,2% einen letalen Ausgang hatten (412) (413). Mit steigenden Tumorstadien wurde eine erhöhte Anzahl von Komplikationen festgestellt (413). Es besteht keine ausreichende Evidenz für die Annahme, dass die Komplikationsraten von Salvage-Operationen bei zuvor bestrahlten Patienten höher sind als im nicht bestrahlten Kollektiv (412) (413). Abhängig vom Tumorstadium, nicht jedoch der Lokalisation des

Rezidivs erlangte dabei die Hälfte der Patienten ihre präoperative Lebensqualität zurück (412).

Eine wichtige therapeutische Option besteht in einer Radio- oder Radiochemotherapie, die mit einer hohen Tumordosis erfolgen kann, wenn zuvor ausschließlich chirurgisch behandelt wurde. Eine Indikation für dieses Vorgehen ist besonders dann gegeben, wenn das Rezidiv nicht resektabel erscheint oder die Operation zu einer nicht hinnehmbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität führen würde. Auch wenn die Rezidivregion bereits vorbestrahlt wurde kann die Möglichkeit einer erneuten Bestrahlung bestehen. Es wurden keine randomisierten Studien gefunden, die bei fortgeschrittenem Tumorrezidiv im Kopf-Hals Bereich das Gesamtüberleben oder die Lebensqualität nach erneuter Bestrahlung, Salvage - Operation oder palliativer Chemotherapie miteinander verglichen haben.

Bei Patienten mit kleinen, früh erkannten Rezidiven (T1N0 und T2N0) oder Zweitkarzinomen im Bereich einer bereits bestrahlten Region führt eine alleinige Brachytherapie mit 60 Gy zu einer lokalen Tumorkontrolle von 69-80% und einem Gesamtüberleben von 30% nach 5 Jahren (414) (415). Eine erneute Radio- oder Radiochemotherapie wird häufig angeboten, wenn es sich um ein nicht resektables Rezidiv handelt und somit keine andere Möglichkeit einer kurativ intendierten Behandlung besteht. In zahlreichen kleineren Studien mit selektiertem Patientengut wurden 5-Jahres Überlebensraten zwischen 9 und 20% und lokale Tumorkontrollraten von 11-48% beschrieben (416) (417) (418) (419). Hierbei war die Tumorkontrolle signifikant besser, wenn die Zweitbestrahlung mit mehr als 50 Gy durchgeführt werden konnte (416) (417) (419). Die lokalen Nebenwirkungen auf das gesunde Gewebe sind in 9-18% mit schwerwiegenden Strahlenspätchäden verbunden (420) (418) (421). In großen Fallserien wurden nach einer Zweitbestrahlung in 41% eine Fibrose der Halsmuskulatur, in ebenfalls 41% Mundschleimhautnekrosen, in 30% Trismus und in 11% letale Komplikationen beschrieben (416). Eine schwerwiegende akute Strahlentoxizität ist bei über 80-jährigen Patienten wahrscheinlicher, besonders bei Zweitbestrahlungen am Hals (421). Es gibt Hinweise darauf, dass die IMRT zur Verbesserung des therapeutischen Index einer Zweitbestrahlung beitragen kann (328).

3.6.8. Palliative und palliativmedizinische Behandlung

65.	Empfehlung
	Patienten mit einem unheilbaren Tumorleiden, jedoch einem guten Allgemein- und Leistungszustand sollen einer palliativen platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab zugeführt werden. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie erwogen werden. Eine exzessive Toxizität durch eine Kombinations-Chemotherapie sollte vermieden werden.
GCP	Konsens

66.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einem inkurablen Mundhöhlenkarzinom kann eine palliative Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (422)
	Starker Konsens

67.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einem inkurablen Mundhöhlenkarzinom können palliative chirurgische und/oder radiologisch-interventionelle Maßnahmen zur Verbesserung Tumor-assoziiertes Komplikationen in Erwägung gezogen werden
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (423) (424) (425) (426) (427) (428)
	Starker Konsens

Hintergrund

Das Mundhöhlenkarzinom muss als unheilbar angesehen werden, wenn

- das lokoregionäre Tumorstadium so weit fortgeschritten ist, dass eine Resektion aus anatomischen und/oder funktionellen Gründen nicht mehr möglich und auch von einer Strahlentherapie kein kurativer Effekt mehr zu erwarten ist,
- der Allgemeinzustand des Patienten so stark reduziert ist, dass eine chirurgische Therapie unmöglich und auch die Durchführung einer Strahlentherapie ausgeschlossen ist,
- der Patient nach bereits erfolgter radikaler chirurgischer oder konservativer Therapie ein lokoregionäres Rezidiv erlitten hat und eine Salvage Therapie (Rettungsoperation, Zweitbestrahlung) aus operationstechnischen oder strahlenbiologischen Gründen nicht mehr möglich ist,
- Fernmetastasen vorhanden sind.

Patienten mit einem nicht mehr heilbaren Tumorleiden haben vielfältige physische und psychische Begleitprobleme, die eine zusätzliche Herausforderung für die Behandlung darstellen. Aus diesem Grund sollten diese Patienten frühzeitig einer professionell durchgeführten supportiven Therapie zugeführt werden.

Obwohl die palliative Chemotherapie eine wichtige Behandlungsoption darstellt, liegen keine randomisierten prospektiven Multicenterstudien vor, die eine Evidenz für eine verbesserte Lebensqualität mit dieser Maßnahme im Vergleich zu einer alleinigen supportiven Therapie nachweisen können. Weiterhin existiert keine evidenzbasierte

Studie, die den Vorteil einer bestimmten palliativen Chemotherapie belegt.

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals Karzinom können mit einer palliativ intendierten Chemotherapie Ansprechraten von 10-35% erzielt werden (429) (430) (431) (432) (433). Patienten mit einem unheilbaren Tumorleiden, jedoch einem guten Allgemein- und Leistungszustand sollen einer palliativen platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab zugeführt werden. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie erwogen werden. Eine exzessive Toxizität durch eine Kombinations-Chemotherapie sollte grundsätzlich vermieden werden (363). In einer Studie mit hochdosiertem Cytarabin in Kombination mit Cisplatin/5-FU wurde über eine Ansprechrate von 57% berichtet (434). Es konnte eindeutig belegt werden, dass besonders Patienten mit einem besseren Allgemein- und Leistungszustand von einer palliativen Chemotherapie profitieren (432).

Es wurde gezeigt, dass eine alleinige Chemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zu einer Behandlung mit Methotrexat zu einer längeren Überlebenszeit führt, aber eine höhere Toxizität aufweist (429). Obwohl die Ansprechrate einer palliativen Chemotherapie durch eine Kombination verschiedener Zytostatika verbessert werden kann gibt es keine Evidenz für eine verlängerte Überlebenszeit (429) (430) (431) (432) (435). Die Verbesserung der Ansprechrate durch eine Kombinations-Chemotherapie wird von einer erhöhten hämatologischen und auch allgemeinen Toxizität begleitet (430) (431) (432). Während die Kombination von Cisplatin und Paclitaxel bei dreistündiger Paxlitaxel-Infusion sich weder in ihrer Toxizität noch in der Ansprechrate oder der erreichten Überlebenszeit von der Kombination aus Cisplatin und 5-FU unterscheidet (435), ist eine 24-stündige Paxlitaxel-Infusion mit einer exzessiv erhöhten hämatologischen Toxizität verbunden (436).

Ebenso wie für die Chemotherapie liegen auch für die palliative Strahlentherapie keine evidenzbasierten Studien vor, die eine Effektivität dieser Behandlungsmodalität beim inkurablen Kopf-Hals Karzinom belegen können. In klinischen Studien konnten keine Empfehlungen für eine optimale Dosierung oder einen optimalen Zeitplan einer palliativen Strahlentherapie ermittelt werden.

In einer klinischen Studie an 505 Patienten mit einem inkurablen Kopf-Hals Karzinom führte eine kurzfristige palliative Strahlentherapie mit 20 Gy in 5 Fraktionen über 5 Tage bei 55% der Patienten zu einer anhaltenden Symptomverbesserung (422).

Eine palliativ intendierte chirurgische Intervention kann gerechtfertigt sein, wenn durch eine Verringerung der Tumormasse eine Symptomverbesserung, besonders eine Schmerzreduktion, eine Verringerung von Blutungen oder eine Verbesserung der Atmung erwartet werden kann. Auch für palliativ-chirurgische Maßnahmen konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die ihre Evidenz in Bezug auf Lebensverlängerung oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigten.

Kleinere retrospektive Studien und klinische Erfahrungen legen nahe, dass palliativ-chirurgische und interventionell-radiologische Maßnahmen wie eine Tracheostoma-Anlage, die Tumorreduktion mittels Laser, die Embolisation, die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG-Anlage) und Nervblockaden eine feste Rolle beim

Management spezifischer Tumor-assoziiertes Probleme haben. Ihre Indikation kann gegeben sein bei einer Verlegung der oberen Atemwege, für das Debridement von nekrotisch zerfallenen, bakteriell besiedelten Tumormassen, bei Blutungen, Dysphagie und Schmerzen (423) (424) (425) (426) (427) (428).

3.7. Nachsorge und Rehabilitation

3.7.1. Nachsorge

68.	Empfehlung
	Als maximale Nachsorgeintervalle sollten auch bei Beschwerdefreiheit für das 1. und 2. Jahr 3 Monate und das 3. bis 5. Jahr 6 Monate eingehalten werden. Für jeden Patienten sollte ein strukturierter individueller Nachsorgeplan erstellt werden. Die Lebensqualität der Patienten sollte in regelmäßigen Abständen erfragt werden. Nach dem 5. Jahr sollten die üblichen Früherkennungsmaßnahmen zur Anwendung kommen.
GCP	Starker Konsens

Hintergrund

Wesentlicher Bestandteil der gesamten Therapie ist eine regelmäßige Tumornachsorge, die bei Bedarf interdisziplinär mit dem mitbetreuenden Radioonkologen und Hals-Nasen-Ohrenarzt sowie in Kommunikation mit dem niedergelassenen betreuenden Fachkollegen erfolgen sollte. Die Bedeutung der Tumornachsorge wird aus der Tatsache erkennbar, dass es bei ca. einem Fünftel der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom zu einem lokalen Tumorrezidiv kommt, welches in 76% innerhalb der ersten zwei Jahre auftritt; auch im dritten Jahr nach abgeschlossener Primärbehandlung entwickeln sich noch 11% der Rezidive (437). Hauptziel der Tumornachsorge ist somit die sorgfältige Untersuchung der Mundhöhle und des Halses zum Ausschluss erneut wachsender Tumore, die nach den Ergebnissen einer retrospektiven Studie nur in 61% zu Symptomen führen, also von 39% der Patienten nicht bemerkt werden (437). Ein weiterer Nutzen der Tumornachsorge ist die Erkennung metachroner Zweittumoren im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes und der Lunge, die mit einem ähnlichen Risikoprofil wie das Mundhöhlenkarzinom einhergehen und in 4-33% der Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx auftreten (131) (132) (133).

Weiterhin ist die Beurteilung des funktionellen Folgezustandes (Kau-, Sprech- und Schluckfunktion), des Schmerzstatus und der Notwendigkeit rehabilitativer (Logopädie, Schlucktraining) oder supportiver Maßnahmen (Schmerztherapie, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Lymphdrainage) Aufgabe der Tumornachsorge. Insbesondere bei Patienten mit inkurablem Tumorleiden, aber auch bei funktionellen oder ästhetischen Beeinträchtigungen ist zu prüfen, ob die Notwendigkeit einer psychosozialen Betreuung gegeben ist. Wenn im Rahmen der Tumorresektion auf primäre rekonstruktive Maßnahmen verzichtet wurde und Behinderungen der Sprech-, Schluck-

und Kaufunktion bestehen, kann während der Nachsorgesprechstunde die Möglichkeit einer sekundären Rekonstruktion erörtert werden, sofern kein Anhalt eines aktiven Tumorgeschehens besteht. Ähnliches gilt für die Frage der kaufunktionellen Rehabilitation durch prothetische oder implantologische Maßnahmen.

Auch die allgemeine Lebensqualität der Patienten und ihre psychosoziale Verfassung sollte während der gesamten Nachsorge beobachtet und hinterfragt werden. Es kann

als gesichert gelten, dass 2-3 Monate nach der Diagnose eine schwere depressive Verstimmung auftritt und sich, sofern kein Rezidiv eintritt, die Lebensqualität anschließend langsam und kontinuierlich verbessert (438) (439). Aufgrund dieser psychologischen Belastungen und auch der Tatsache, dass Funktionen wie Essen, Trinken, Sprechen, Speichelfluss, Geschmack, Geruch sowie auch das Sexualeben nicht mehr die Qualität wie vor der Erkrankung haben, benötigen die Patienten nicht selten soziale und psychologische Unterstützung (440).

Als maximale Nachsorgeintervalle gelten auch bei Beschwerdefreiheit für das 1. und 2. Jahr 3 Monate und das 3. bis 5. Jahr 6 Monate. Nach dem 5. Jahr sollten die üblichen Früherkennungsmaßnahmen zur Anwendung kommen. Bei besonderer Risikokonstellation oder akut aufgetretenen Beschwerden können in Zusammenarbeit mit den betreuenden Fachkollegen auch häufigere Untersuchungen notwendig werden. Nähere Informationen zum Vorgehen bei bekannten Vorläuferläsionen der Mundschleimhaut sind der entsprechenden Leitlinie zu entnehmen (AWMF 007-092).

Die bei jedem Nachsorgetermin notwendigen Untersuchungen sind die sorgfältige und systematische Inspektion und Palpation der gesamten Mundhöhle, des Oropharynx und des Halses. Einfach zu erhebende und nützliche Hinweise auf das eventuelle Vorliegen eines Tumorrezidivs sind auch durch Erfragen von Schmerzen und Gewichtsverlust eruierbar (441) (442). Eine kostengünstige und direkt durchführbare Maßnahme zur Kontrolle der Halslymphknoten stellt die Ultraschalluntersuchung dar. Zur Kontrolle des Lokalbefundes und zur Detektion möglicher Zweittumoren sollte eine CT oder MRT während der ersten zwei Jahre in Abständen von 6 Monaten und anschließend bis zum fünften Jahr alle 12 Monate durchgeführt werden. Besteht aufgrund dieser Untersuchungen ein weiter abzuklärender Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv, eine Fernmetastasierung oder einen Zweittumor kann die Durchführung einer PET in Erwägung gezogen werden (130) (443). Um eine Verfälschung der Bildgebung zu vermeiden, sollte die Probeentnahme aus der suspekten Region erst nach der Bildgebung erfolgen. Es besteht keine Evidenz dafür, dass regelmäßige Thorax-Röntgenaufnahmen oder die Bestimmung von Tumormarkern im Serum einen Nutzen in der Tumornachsorge haben (444) (289) (445) (446) (447). Auch eine prophylaktische Gabe von β -Carotin hat sich als nicht gerechtfertigt erwiesen (448).

3.7.2. Kaufunktionelle Rehabilitation

69.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die wegen eines Mundhöhlenkarzinoms operiert und/oder bestrahlt worden sind, sollten eine Wiederherstellung ihrer Kaufähigkeit durch eine kaufunktionelle Rehabilitation durch Implantat- bzw. konventionell prothetische Versorgung erhalten. Weiterhin sollte bei diesen Patienten eine regelmäßige zahnärztliche Überwachung erfolgen. Zahnärztlich-chirurgische Maßnahmen sollten bei diesen Patienten durch mit diesem Krankheitsbild erfahrene Fachkollegen vorgenommen werden.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (181) (182) (449) (450) (451) (452)
	Konsens

Hintergrund

Es ist gut belegt, dass Patienten mit einem Karzinom im Bereich der Mundhöhle in etwa 90% auch unter Karies, Parodontalerkrankungen oder einer Infektion der Mundschleimhaut leiden (453), sich der Notwendigkeit einer zahnärztlichen Behandlung aber oft nicht bewusst sind (454). Weiterhin ist bekannt, dass es besonders nach Strahlentherapie zu teilweise erheblichen Schädigungen der Zahnhartsubstanz und des Parodontiums kommt und Komplikationen nach Zahnextraktionen (Wundheilungsstörungen, infizierte Osteoradionekrose der Kiefer) ein erhebliches Problem darstellen können (181) (182). Es ist deshalb dringend erforderlich, diese Patienten einer professionellen zahnärztlichen Kontrolle zu unterziehen und jegliche Interventionen am bestrahlten Kiefer ausschließlich durch entsprechend geschulte Fachkollegen mit chirurgischer Expertise durchführen zu lassen (181). Auch unter den optimalen Bedingungen einer kontinuierlichen zahnärztlichen Betreuung kann die Führbarkeit der Patienten problematisch sein, denn 51% von ihnen brechen die Nachsorge im Laufe der Zeit ab (181).

Da Patienten nach einer tumorbedingten Zahn- und/oder Kieferteilentfernung kaufunktionell behindert sind und eine signifikant geringere Lebensqualität aufweisen als prothetisch versorgte Patienten (449), ist die Organisation der dentalen Rehabilitation eine wichtige Aufgabe der Tumornachsorge. Die prothetische Versorgung kann dabei aufgrund der postoperativ veränderten Anatomie problematisch sein und erfordert nicht selten ein besonderes Engagement des Behandlers. Obwohl die Insertion dentaler Implantate in den verbliebenen Kieferknochen oder in mikrovaskulär anastomosierte Knochentransplantate zu einer erheblichen Erweiterung der prothetischen Möglichkeiten geführt hat, muss mit einer erhöhten Implantat-Verlustrate im bestrahlten Knochen - besonders bei Rauchern - gerechnet werden (450) (451). Es gibt keine ausreichende Evidenz für ein am besten geeignetes prothetisches Vorgehen bei Patienten, die wegen eines Mundhöhlenkarzinoms operiert und/oder bestrahlt worden sind (452).

Zur Frage der Implantatversorgung nach Bestrahlung der Kopf-Hals Region wird auf die S3-Leitlinie "Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation in Zusammenhang mit Kopf-Hals Bestrahlung" (AWMF 007-089) verwiesen.

70.	Statement
	Die infizierte Osteoradionekrose der Kiefer stellt eine schwerwiegende Behandlungskomplikation dar. Es besteht keine Evidenz für einen Effekt einer alleinigen hyperbaren Sauerstofftherapie zur Prophylaxe oder Behandlung dieser Komplikation. Die hyperbare Sauerstofftherapie kann in Verbindung mit chirurgischen Maßnahmen zur Prophylaxe oder Behandlung einer Osteoradionekrose sinnvoll sein.
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: (219) (220) (389) (455) (456) (457) (458)
	Konsens

Hintergrund

Die schwerwiegendste Komplikation für Patienten, die wegen eines Karzinoms im Bereich der Mundhöhle oder des Oropharynx eine Radio- oder Radiochemotherapie erhalten haben, stellt die infizierte Osteoradionekrose des Kieferknochens dar. Ihre durchschnittliche Inzidenz wird mit 5% angegeben (389). Das Risiko einer Osteoradionekrose steigt noch weiter an, wenn eine Bestrahlung wegen einer Tumorinvasion in den Kieferknochen vorgenommen wurde (219) (220). Am häufigsten betroffen ist die Molarenregion des Unterkiefers, und oft ist der infizierten Osteoradionekrose eine Zahnextraktion vorausgegangen (389). Die Strahlentherapie eines Tumorrezidivs mit Gesamtdosen über 60 Gy ist, oft in Verbindung mit einer Chemotherapie, in 20% der Fälle für eine infizierte Osteoradionekrose verantwortlich (459) (460) (461) (455). Die Behandlung dieser Komplikation reicht von einer systemischen Antibiotikatherapie über die Abtragung des infizierten Knochens und eine Sequestrotomie bis hin zur Kontinuitätsresektion des betroffenen Kieferabschnittes, wobei die anschließende Rekonstruktion aufgrund vorausgegangener Operationen und Bestrahlungen technisch anspruchsvoll ist (460) (461) (455). Es liegt keine ausreichende Evidenz für den Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie zur Prävention oder Behandlung einer Osteoradionekrose vor. Eine multizentrische Fallkontrollstudie zeigte keinen Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit Osteoradionekrose, wenn sie ohne weitere chirurgische Interventionen erfolgte (456). Ein systematisches Review ergab eine nur schwache Evidenz für einen Effekt einer hyperbaren Sauerstofftherapie zur Verhinderung einer Osteoradionekrose nach Zahnextraktionen (457). Es besteht Evidenz für den Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie, wenn sie zusätzlich im Rahmen einer Operation oder rekonstruktiven Maßnahme eingesetzt wird (455) (457). Trotz klinischer Beobachtungen, dass eine hyperbare Sauerstofftherapie die Verluste zahnärztlicher Implantate reduzieren kann (451), ergab ein systematisches Review keine Evidenz für oder gegen den Nutzen einer solchen Maßnahme (458).

3.7.3. Sprech- und Schluckrehabilitation

71.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Kau-, Sprech- und Schluckstörungen sollten eine adäquate funktionelle Therapie erhalten. Die Patienten sollten bereits vor Behandlungsbeginn bei entsprechend qualifizierten Therapeuten vorgestellt werden, wenn als Folge der geplanten chirurgischen oder konservativen Maßnahmen Kau-, Schluck- und/oder Sprechstörungen zu erwarten sind.
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (462) (463) (464) (465) (466) (467)
	Starker Konsens

72.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einer Dysphagie sollten einer adäquaten Diagnostik, z.B. einer hochfrequenten Fluoroskopie mit Kontrastmittel oder einer fiberoptischen Endoskopie zugeführt werden.
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (465) (466)
	Starker Konsens

73.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die wegen eines Mundhöhlenkarzinoms Probleme bei der Nahrungsaufnahme und beim Sprechen haben und/oder eine Radio/Radiochemotherapie erhalten, sollten vor, während und nach der Behandlung Zugang zu einem mit diesem Krankheitsbild erfahrenen Logopäden haben.
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (468)
	Starker Konsens

Hintergrund

Zur Beurteilung von tumor- oder behandlungsbedingten Beeinträchtigungen des Sprech-, Sprach- und Schluckvermögens sollten Logopäden, Phoniater und/oder Physiotherapeuten herangezogen werden (462).

Jeder Patient, der aufgrund einer Kau-, Transport- und Schluckstörung unfähig ist, sich ausreichend mit fester oder flüssiger Kost zu ernähren oder eine adäquate Trinkmenge einzuhalten (Dysphagie), unterliegt einem signifikanten Ernährungsrisiko. Eine unbehandelte oder schlecht kontrollierte Dysphagie verringert die Lebensqualität, behindert die zielgerechte Behandlung des Tumors und kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen, etwa einer Aspirationspneumonie, führen (463). Das Aspirationsrisiko wurde für Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom mit 14% angegeben (464). Nach Abschluss einer Bestrahlung im Kopf-Hals Bereich bleiben 17 - 36 % der Patienten auf eine Sonde angewiesen, und 10-15% versterben in 3-5 Jahren an einer Aspiration (469). Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen Karzinoms im Kopf-Halsbereich eine Radio-Chemotherapie erhalten haben, erleiden zu ca. einem Drittel eine Aspirationspneumonie (468). Die Prophylaxe dieser Komplikation gehört zu den wichtigsten Aufgaben der Dysphagiebehandlung (463). Eine Modifikation der Kopf- und Körperhaltung während des Schluckens kann beispielsweise die Aspirationsgefahr deutlich verringern (463). Die Schlucktherapie sollte daher von adäquat ausgebildeten Logopäden vorgenommen werden (464) (465).

Diagnostisch kann zur Abklärung des Aspirationsrisikos vor Behandlungsbeginn eine hochfrequente Fluoroskopie oder eine Endoskopie durchgeführt werden (465).

Die Fluoroskopie hat sich auch zur Beurteilung des Risikos einer Aspirationspneumonie bei Patienten, die eine Radio-Chemotherapie erhalten haben, als hilfreich erwiesen (468). Gleichzeitig kann mit dieser Methode eine Rezidivdiagnostik erfolgen (464). Ebenso ist die fiberoptische endoskopische Evaluation des Schluckvorganges ein geeignetes Hilfsmittel zur Diagnostik einer Dysphagie. Sekretbildungen und Verschleimungen im Larynx/Pharynx können visualisiert und bewertet werden. Die fiberoptische endoskopische Evaluation kann für eine gezielte Behandlungsplanung eingesetzt werden. Diese Methode ist kostengünstig und stellt eine zuverlässige Alternative zur Fluoroskopie dar (466).

Ziel der Sprech- und Schluckrehabilitation ist es, die Beweglichkeit der verbliebenen Schleimhautstrukturen und der Strukturen der Mundhöhle, z. B. Zunge, auf das erreichbare Optimum zu bringen und bei Trägern einer Trachealkanüle ein strukturiertes Trachealkanülen-Management durchzuführen. Hierdurch sollen Voraussetzungen für eine bestmögliche Kommunikation und Nahrungsaufnahme geschaffen werden. Speziell nach einer Glossektomie oder anderen großen Resektionen hat sich die Logopädie als hilfreich erwiesen (467).

Verschiedene Autoren empfehlen, die Phasen der oralen Nahrungskarenz so kurz wie möglich zu halten, da bereits eine 2-wöchige Unterbrechung der oralen Nahrungsaufnahme negative Folgen haben kann (470). Aus diesem Grunde sollte ein Therapiebeginn möglichst bereits ca. 14 Tage vor Einsetzen der Radio/Radiochemotherapie angestrebt werden (471). Patienten, die sich vor der Radio/Radiochemotherapie wieder oral ernähren können, halten durch die regelmäßigen oralen Bewegungen die Strukturen während der Bestrahlung elastisch.

Eine Lymphdrainage kann nach Beendigung der Radio/Radiochemotherapie zur Behandlung eines fazialen oder zervikalen Lymphödems sinnvoll sein. Diese Behandlung sollte mit ausreichendem zeitlichen Abstand zur Tumorthherapie erfolgen und nur von auf diesem Gebiet erfahrenen Behandlern durchgeführt werden.

3.7.4. Ernährungstherapie

74.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die tumor- oder behandlungsbedingt dem Risiko einer Malnutrition ausgesetzt sind, sollten frühzeitig eine professionelle Ernährungsberatung und Ernährungstherapie erhalten.
Level of Evidence 2+	Leitlinienadaptation SIGN: (472) (473) (474) (475) (476) (477)
	Starker Konsens

Hintergrund

Frühzeitige Maßnahmen zur Sicherung einer ausreichenden Ernährung, entweder durch

Anlage einer PEG-Sonde oder einer nasogastralen Ernährungssonde, sowie eine weitergehende kontinuierliche Ernährungsberatung und Diätmodifikation bei Schluckstörungen tragen wesentlich zum Behandlungserfolg und zur Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals Karzinomen bei. In einem retrospektiven Review konnten Faktoren identifiziert werden, nach denen Patienten eine professionelle Ernährungsberatung und Ernährungsunterstützung benötigen (473). Dies sind

- Alkoholabusus
- Beteiligung der Zungenwurzel
- Pharyngektomie
- Rekonstruktionen mit Pectoralis major-Lappen
- Strahlentherapie
- fortgeschrittenes Tumorwachstum und
- schlecht differenzierte Tumoren

Die Ernährung über eine PEG-Sonde hat sich als sicher und effektiv erwiesen, jedoch liegt keine Evidenz für den richtigen Zeitpunkt einer PEG-Anlage vor (474) (475). Eine prophylaktische PEG-Anlage wird empfohlen, wenn eine intensive Radio(-Chemo)-Therapie geplant ist (476). Im Vergleich zur nasogastralen Ernährungssonde, die einen das Schluck- und Sprechvermögen beeinträchtigenden Fremdkörper darstellt, wird die PEG-Sonde wegen ihres höheren Tragekomforts als angenehmer bewertet, obwohl sie häufiger mit einer persistierenden Dysphagie und einer vermehrten Notwendigkeit pharyngo-ösophagealer Dilatationen einhergeht (477). Weitere Informationen zur Ernährungstherapie sind in der S3-Leitlinie "Parenterale Ernährung" (AWMF 073-018) enthalten.

3.7.5. Psychosoziale Beratung und Betreuung

75.	Empfehlung
	Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom soll eine psychosoziale Betreuung durch Sozialarbeiter angeboten werden.
GCP	Starker Konsens

76.	Empfehlung
	Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung sollen Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, niedergelassen Psychotherapeuten, Selbsthilfegruppen, Sozialberatung).
GCP	Starker Konsens

Hintergrund

Es wurde nachgewiesen, dass ein Viertel aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom unter Angst und Depressionen leiden und Schwierigkeiten haben, ihre Lebensqualität aufrecht zu erhalten (478) (479). Die komplexen Bedürfnisse von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom machen eine aktive psychosoziale Betreuung erforderlich, die noch mindestens drei Monate nach Abschluss der Therapie fortgeführt werden sollte (478) (480). Es liegen keine Studien vor, die den klinischen Nutzen der psychosozialen Therapie, speziell bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom, evidenzbasiert untersucht haben. Die Wirksamkeit psychoonkologischer Interventionen bei Krebspatienten generell ist jedoch gut belegt (s. S3-LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten, AWMF 032-052OL). Es wurde bislang nicht geklärt, wann die Therapie durch Sozialarbeiter und wann durch Psychologen erfolgen sollte. Allerdings ist bekannt, dass 59% der Patienten Unterstützung seitens eines Sozialarbeiters und 22% seitens eines Psychologen wünschen (481). Es liegen keine auf wissenschaftlicher Grundlage gesicherten Erkenntnisse darüber vor, von welchem Angebot an psychosozialer Unterstützung Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am meisten profitieren. In einem systematischen Review konnten Faktoren ermittelt werden, die bereits vor Beginn der Behandlung einen besonderen Bedarf für eine psychosoziale Betreuung erkennen lassen (482). Diese Faktoren sind

- geringer Ausbildungsgrad
- Kinderlosigkeit
- männliches Geschlecht
- Alkoholabusus und
- Arbeitslosigkeit

Ein weiterer Prädiktor für eine erhöhte psychische Belastung ist fehlende soziale Unterstützung (481). Häufige von den Patienten geäußerte Probleme betreffen das soziale Zusammenleben, die Kommunikation und die Angst vor fehlender wirtschaftlicher Absicherung. Zeitpunkte der schlechtesten psychosozialen Situation des Patienten sind Diagnosestellung und Therapiebeginn (483). Bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom kann es nach anfänglicher Verbesserung im Rahmen der ersten Behandlungsphase in der Folge zu einem erneuten Verlust an Lebensqualität kommen. Im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes sollte den Patienten über den Sozialdienst ein Angebot für eine Rehabilitationsmaßnahme gemacht werden.

4. Qualitätsindikatoren

Gemäß den methodischen Vorgaben wurden von den Empfehlungen dieser Leitlinie Qualitätsindikatoren abgeleitet. Die einzelnen methodischen Schritte hierzu finden sich im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozessen bzw. Ergebnisse dient¹. 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.

Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten 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 bewertet²:

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 wurde 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

¹ 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.

² in Anlehnung an Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Expertenkreis Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF. Qualitätsindikatoren – Manual für Autoren. äzq Schriftenreihe Band 36, Make a Book, Neukirchen, Zugriff <http://www.aeqz.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>

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.

Es wurden insgesamt 10 Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75% angenommen (siehe Tabelle 1).

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

Tabelle 1: Angenommene Qualitätsindikatoren nach vorläufiger Bewertung:

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/weitere Informationen
QI 1: Primärdiagnostik/Klinische Untersuchung		
Z: Anzahl Patienten mit Hals-Nasen-Ohrenärztlicher Untersuchung zum Ausschluss synchroner Zweittumore N: Alle Patienten mit Primärdiagnostik eines Mundhöhlenkarzinoms	Nr. 8 Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden.	GCP, starker Konsens ergänzenden Anmerkungen: Eine Zusammenarbeit zwischen MKG und HNO ist wünschenswert. Grundsätzlich soll eine Überweisung an HNO erfolgen.
QI 2: Bildgebende Verfahren und weitere Diagnostik/ Bildgebende Verfahren und Diagnostik zum Nachweis einer Metastasierung		
Z: Anzahl Patienten mit Untersuchung der Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit CT oder MRT zur Feststellung der N-Kategorie N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom	Nr. 17 Zur Feststellung des N-Stadiums soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden.	Empfehlung LoE 2+, starker Konsens Literatur: Leitlinienadaptation SIGN: (67) (91); de novo: (87) (92) (93) (94) (89)
QI 3: Bildgebende Verfahren und weitere Diagnostik/ Bildgebende Verfahren und Diagnostik zum Ausschluss synchroner Zweittumoren, Fernmetastasen, unbekannter Primärtumoren (CUP) und		

Rezidive		
<p>Z: Anzahl Patienten mit Thorax CT zum Ausschluss pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom)</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom Stadium III + IV</p>	<p>Nr. 21 Bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III, IV) soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden.</p>	<p>Empfehlung LoE 3, starker Konsens</p> <p>Literatur: Leitlinienadaptation SIGN: (125); de novo: (126) (127) (128)</p>
QI 4: Biopsie und Histopathologie		
<p>Z: Anzahl Patienten, bei denen der histopathologische Befund wie folgt dokumentiert ist: Tumorlokalisierung, makroskopische Tumorgroße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäß-invasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben befallenen Bezirken und infiltrierte Strukturen, R-Status</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Operation</p>	<p>Nr. 28 Der histopathologische Befund soll in Kommunikation mit dem Kliniker die genaue Lokalisation einer ggf. vorliegenden R+-Situation beschreiben. Das Tumorpräparat soll mit klarer Bezeichnung der anatomischen Topographie an den Pathologen geschickt werden. Hierzu kann eine Faden- oder Farbmarkierung erfolgen. Der histopathologische Befund soll umfassen: Tumorlokalisierung, makroskopische Tumorgroße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben befallenen Bezirken und infiltrierte Strukturen, R-Status.</p>	<p>Empfehlung LoE 2++, starker Konsens</p> <p>Literatur: Leitlinienadaptation SIGN: (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156)</p>

QI 5: Behandlungsempfehlungen		
<p>Z: Anzahl Patienten mit interdisziplinärer Behandlung nach Abstimmung in Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom</p>	<p>Nr. 30 Die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.</p>	<p>GCP, starker Konsens</p> <p>ergänzenden Anmerkungen: Interdisziplinäre Behandlung wurde als sehr wichtig erachtet. Eine höchstmögliche Indikatorausprägung wird angestrebt.</p>
QI 6: Behandlungsempfehlungen/ Halslymphknotenausräumung		
<p>Z: Anzahl Patienten mit elektiver Neck-Dissection</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und cNO jeglicher T-Kategorie</p>	<p>Nr. 39 Bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cNO) soll unabhängig vom T-Stadium eine elektive Neck-dissection durchgeführt werden.</p>	<p>Empfehlung LoE 3, starker Konsens</p> <p>Literatur: Leitlinienadaptation SIGN: (234) (245) (246) (247) (248) (249) (250) (251) (252) de novo: (253) (254)</p>
QI 7: Behandlungsempfehlungen/ Strahlentherapie		
<p>Z: Anzahl Patienten ohne Unterbrechung der Strahlentherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Strahlentherapie</p>	<p>Nr. 46 Eine Unterbrechung der Strahlentherapie führt zu einer Verschlechterung der Tumorkontrolle und soll vermieden werden.</p>	<p>Empfehlung LoE 2+, starker Konsens</p> <p>Literatur: Leitlinienadaptation SIGN: (311) (312) (313)</p> <p>ergänzenden Anmerkungen: Definition „Unterbrechung“: Eine Unterbrechung liegt vor, wenn sich dadurch der empfohlene Zeitraum bis zum Abschluss von 11 Wochen verzögert</p>

QI 8: Behandlungsempfehlungen/ Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie		
<p>Z: Anzahl Patienten mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit T3/T4-Kategorie, knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler oder Gefäßinvasion oder LK+</p>	<p>Nr. 53 Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei fortgeschrittenem T-Stadium (T3/T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und/oder Lymphknotenbefall erfolgen.</p>	<p>Empfehlung LoE 1++, Konsens</p> <p>Literatur: Leitlinienadaptation SIGN: (239) (292) (364) (365) (366) (367) (293) (294)</p> <p>ergänzenden Anmerkungen: Definition „knapper“ Sicherheitsabstand: 1-3 mm</p>
QI 9: Behandlungsempfehlungen/ Prävention und Behandlung strahlenbedingter Begleiterscheinungen		
<p>Z: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Radio- oder Radiochemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Radio- oder Radiochemotherapie</p>	<p>Nr. 60 Patienten sollen vor der Durchführung einer Radio/ Radiochemotherapie im Bereich der Mundhöhle zur Vermeidung einer Osteoradionekrose eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. eine konservierende und/oder chirurgische Zahnsanierung erhalten.</p>	<p>GCP, starker Konsens</p>
QI 10: Nachsorge und Rehabilitation/ Psychosoziale Beratung und Betreuung		
<p>Z: Anzahl Patienten mit dokumentiertem Angebot einer psychosozialen Betreuung durch einen Sozialarbeiter</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom</p>	<p>Nr. 75 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom soll eine psychosoziale Betreuung durch Sozialarbeiter angeboten werden.</p>	<p>GCP, starker Konsens</p> <p>ergänzenden Anmerkungen: Durch den Sozialarbeiter soll das Vorhandensein des Angebotes an den Patienten kommuniziert werden.</p>

5. Anhang

T-Klassifikation (Primärtumor)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung 2cm
T2	Tumorausdehnung 2-4cm
T3	Größte Tumorausdehnung >4cm
T4	Infiltration in Nachbarstrukturen

N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten bis 3cm
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3-6cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis 6cm
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten bis 6cm
N3	Metastase(n) über 6cm

M-Klassifikation

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

R-Faktor

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Grading

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

L (Lymphgefäßinvasion)

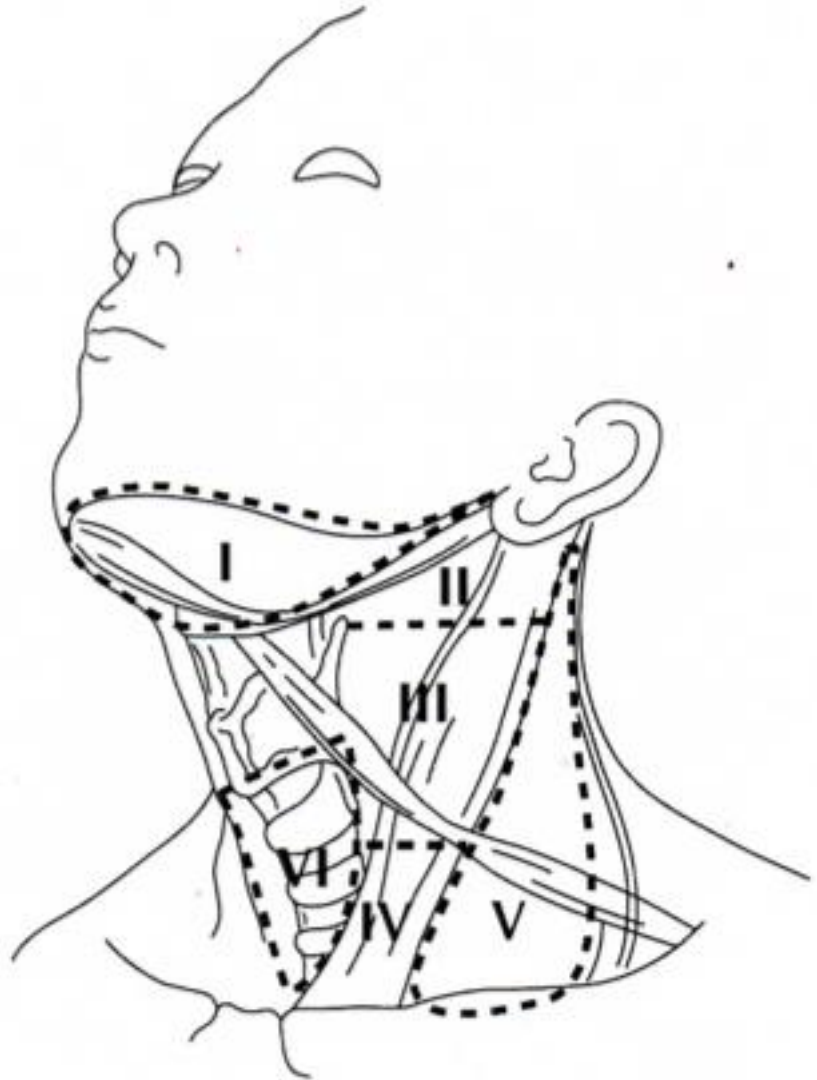
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

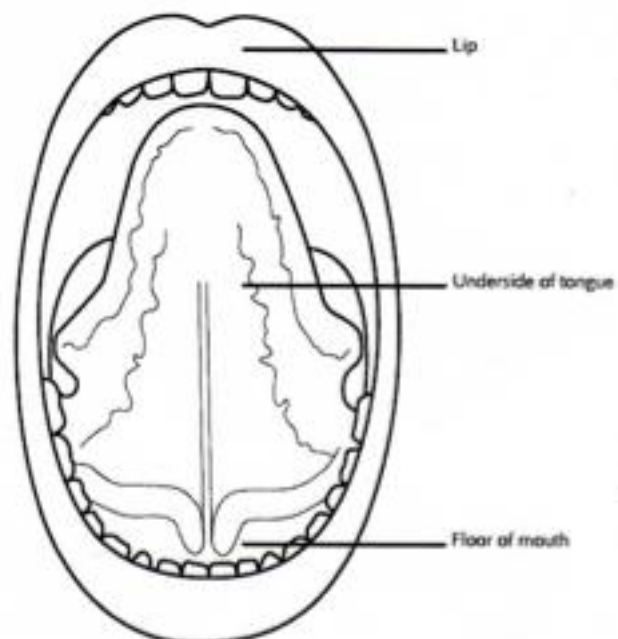
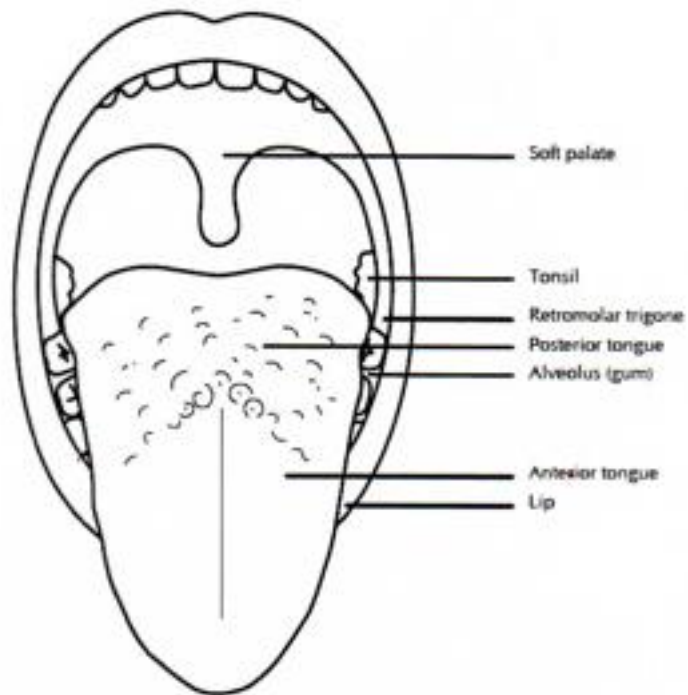
V (Veneninvasion)

V0	Veneninvasion nicht nachweisbar
V1	Veneninvasion mikroskopisch erkennbar
V2	Veneninvasion makroskopisch erkennbar

Tumorstadien nach UICC-Kriterien

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





6. Literatur

1. Lippman SM, Spitz M, Trizna Z, Benner SE, Hong WK. Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer*. 1994;74(9 Suppl):2719-25. Epub 1994/11/01.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken 2006.
3. Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RC. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(7):751-8. Epub 2003/07/12.
4. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. Ergebnisse aus dem DÖSAK Tumorregister. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2000;4 Suppl 1:S216-25. Epub 2000/08/12.
5. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(10):957-64. Epub 2003/02/18.
6. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*. 1997;33(5):302-12. Epub 1998/02/12.
7. Figuero Ruiz E, Carretero Pelaez MA, Cerero Lapiedra R, Esparza Gomez G, Moreno Lopez LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Medicina oral : organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2004;9(1):14-23. Epub 2004/01/06.
8. Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigsberg H, Franklin DM. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(8):1064-71; quiz 94. Epub 2002/08/30.
9. Hay JL, Ostroff JS, Cruz GD, LeGeros RZ, Kenigsberg H, Franklin DM. Oral cancer risk perception among participants in an oral cancer screening program. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(2):155-8. Epub 2002/02/28.
10. Horowitz AM, Canto MT, Child WL. Maryland adults' perspectives on oral cancer prevention and early detection. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(8):1058-63. Epub 2002/08/30.
11. Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, Watt R, Gelbier S, Peters TJ, et al. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *British dental journal*. 1999;187(6):319-22. Epub 1999/12/10.

12. Vora AR, Yeoman CM, Hayter JP. Alcohol, tobacco and paan use and understanding of oral cancer risk among Asian males in Leicester. *British dental journal*. 2000;188(8):444-51. Epub 2000/08/23.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 90: Diagnosis and management of head and neck cancer. 2006.
14. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, Levi F, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1227-9. Epub 2002/11/20.
15. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;98(3):440-5. Epub 2002/03/29.
16. Cheng YJ, Hildesheim A, Hsu MM, Chen IH, Brinton LA, Levine PH, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Cancer causes & control : CCC*. 1999;10(3):201-7. Epub 1999/08/24.
17. De Boer MF, Van den Borne B, Pruyn JF, Ryckman RM, Volovics L, Knegt PP, et al. Psychosocial and physical correlates of survival and recurrence in patients with head and neck carcinoma: results of a 6-year longitudinal study. *Cancer*. 1998;83(12):2567-79. Epub 1999/01/05 21:59.
18. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):332-9. Epub 2001/03/10.
19. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*. 1998;34(5):340-6. Epub 1998/12/23.
20. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1999;83(1):1-4. Epub 1999/08/17.
21. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikollajczak A, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12(1):25-33. Epub 2003/01/28.
22. Perea-Milla Lopez E, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, Zanetti R, Rosso S, Serrano S, et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer*. 2003;88(11):1702-7. Epub 2003/05/29.
23. Critchley JA, Unal B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*. 2003;58(5):435-43. Epub 2003/05/03.

24. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2001;25(4):263-70. Epub 2002/03/26.
25. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*. 1999;94(10):1551-73. Epub 2000/05/03.
26. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003;12(10):1091-4. Epub 2003/10/28.
27. Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer*. 2002;87(11):1230-3. Epub 2002/11/20.
28. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs DR, Jr., La Vecchia C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *European journal of clinical nutrition*. 2000;54(6):487-9. Epub 2000/07/06.
29. Oreggia F, De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*. 2001;37(2):141-5. Epub 2001/02/13.
30. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Fryzek J, et al. Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(6):907-12. Epub 2003/06/11.
31. Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, Sanchez Hernandez JJ, Grande AG, Garcia AG, et al. Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain. *Head Neck*. 2002;24(9):830-40. Epub 2002/09/05.
32. Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer*. 1999;80(3-4):614-20. Epub 1999/07/17.
33. De Stefani E, Oreggia F, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Tomatoes, tomato-rich foods, lycopene and cancer of the upper aerodigestive tract: a case-control in Uruguay. *Oral Oncol*. 2000;36(1):47-53. Epub 2000/07/13.
34. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, et al. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;100(3):355-60. Epub 2002/07/13.
35. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2003;105(1):113-6. Epub 2003/04/03.

36. Dahlstrom KR, Adler-Storthz K, Etzel CJ, Liu Z, Dillon L, El-Naggar AK, et al. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(7):2620-6. Epub 2003/07/12.
37. van der Waal I, Scully C. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 6. Co-morbidities. *Dental update*. 2011;38(4):283-4. Epub 2011/07/01.
38. Axell T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta odontologica Scandinavica*. 2001;59(5):315-9. Epub 2001/10/30.
39. Macfarlane GJ, Boyle P, Scully C. Oral cancer in Scotland: changing incidence and mortality. *BMJ*. 1992;305(6862):1121-3. Epub 1992/11/07.
40. Department of Dental Services. Screening for oral cancer. London: Royal College of Surgeons of England. 1994.
41. British Dental Association. Opportunistic oral cancer screening. BDA occasional paper, April 2000 (issue number 6). [cited 11 August 2006]. Available from url: http://www.bda-dentistry.org.uk/about/docs/mouth_cancer.pdf.
42. Elahi A, Zheng Z, Park J, Eyring K, McCaffrey T, Lazarus P. The human OGG1 DNA repair enzyme and its association with orolaryngeal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2002;23(7):1229-34. Epub 2002/07/16.
43. Elahi A, Bendaly J, Zheng Z, Muscat JE, Richie JP, Jr., Schantz SP, et al. Detection of UGT1A10 polymorphisms and their association with orolaryngeal carcinoma risk. *Cancer*. 2003;98(4):872-80. Epub 2003/08/12.
44. Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Spitz MR, Wei Q. Expression of nucleotide excision repair genes and the risk for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2002;94(2):393-7. Epub 2002/03/20.
45. Zheng Y, Shen H, Sturgis EM, Wang LE, Eicher SA, Strom SS, et al. Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Carcinogenesis*. 2001;22(8):1195-9. Epub 2001/07/27.
46. Zheng Z, Park JY, Guillemette C, Schantz SP, Lazarus P. Tobacco carcinogen-detoxifying enzyme UGT1A7 and its association with orolaryngeal cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(18):1411-8. Epub 2001/09/20.
47. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(23):1772-83. Epub 2003/12/05.

48. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *Journal of dental research*. 2002;81(3):192-7. Epub 2002/03/06.
49. Jones TM, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland NJ. Waiting times during the management of head and neck tumours. *J Laryngol Otol*. 2002;116(4):275-9. Epub 2002/04/12.
50. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *British dental journal*. 2000;188(5):262-5. Epub 2000/04/12.
51. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC). The effectiveness of Toluidine Blue Dye as an adjunct to oral cancer screening in general dental practice: Report 24. University of Birmingham: Department of Public Health & Epidemiology; 2000.
52. Kujan O, Glenn AM, Duxbury AJ, Thakker N, Sloan P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD004150. Epub 2003/10/30.
53. Humphris GM, Freeman R, Clarke HM. Risk perception of oral cancer in smokers attending primary care: a randomised controlled trial. *Oral Oncol*. 2004;40(9):916-24. Epub 2004/09/24.
54. Humphris GM, Ireland RS, Field EA. Randomised trial of the psychological effect of information about oral cancer in primary care settings. *Oral Oncol*. 2001;37(7):548-52. Epub 2001/09/21.
55. Humphris GM, Ireland RS, Field EA. Immediate knowledge increase from an oral cancer information leaflet in patients attending a primary health care facility: a randomised controlled trial. *Oral Oncol*. 2001;37(1):99-102. Epub 2000/12/20.
56. Chow T-L, Lee DT-Y, Choi C-Y, Chan TT-F, Lam S-H. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2009;135(9):882-5.
57. Fielding D, Agnew J, Wright D, Hodge R. Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2010;142(3 Suppl 1):S20-6.
58. Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, Steinstraesser L, Nieberler M, Baurecht H, 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):1649-55.
59. Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, Steinstraesser L, Baurecht H, Wolff K-D, et al. Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2009;47(4):279-83.

60. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, 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):613-9.
61. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(12):2942-8.
62. Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer*. 1992;70(1):14-9. Epub 1992/07/01.
63. Day TA, Davis BK, Gillespie MB, Joe JK, Kibbey M, Martin-Harris B, et al. Oral cancer treatment. Current treatment options in oncology. 2003;4(1):27-41. Epub 2003/01/15.
64. de Vries N, Van der Waal I, Snow GB. Multiple primary tumours in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1986;15(1):85-7. Epub 1986/02/01.
65. Kramer FJ, Janssen M, Eckardt A. Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical oral investigations*. 2004;8(2):56-62. Epub 2004/03/17.
66. Scottish Executive Health Department. Scottish Referral Guidelines for Suspected Cancer. Edinburgh: Scottish Executive Health Department; 2002. [cited 11 August 2006]. Available from url: http://www.show.scot.nhs.uk/sehd/mels/hdl2002_45.pdf.
67. Wilson JA, editor. Effective head and neck cancer management: consensus document. London: British Association of Otorhinolaryngologists, Head and Neck Surgeons; 1998.
68. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(1):43-9. Epub 1999/03/02.
69. Kaanders JH, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol*. 2002;63(3):299-307. Epub 2002/07/27.
70. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, Nagumo K, Amagasa T, Omura K, et al. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(1):114-22.
71. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, Peretti G, Maroldi R, Farina D, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2004;130(7):837-43.

72. Van Cann EM, Koole R, Oyen WJG, de Rooy JWJ, de Wilde PC, Slootweg PJ, 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):535-41.
73. Hendrikx AWF, Maal T, Dieleman F, Van Cann EM, Merkx MAW. 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):436-9.
74. Goerres GW, Schmid DT, Schuknecht B, Eyrich GK. 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):281-7.
75. Yen T-C, Chang JT-C, Ng S-H, Chang Y-C, Chan S-C, Wang H-M, et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med*. 2005;46(5):775-81.
76. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(9):853-9. Epub 2006/05/26.
77. Wax MK, Myers LL, Gona JM, Husain SS, Nabi HA. The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3):163-7. Epub 2003/09/06.
78. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J, van der Laan BFM, van der Wal JE, Gravendeel JP, et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncology*. 2008;44(1):31-6.
79. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, 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):2524-35.
80. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology*. 2009;51(10):677-86.
81. Rao LP, Das SR, Mathews A, Naik BR, Chacko E, Pandey M. Mandibular invasion in oral squamous cell carcinoma: investigation by clinical examination and orthopantomogram. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2004;33(5):454-7.
82. Vidiri A, Ruscito P, Pichi B, Pellini R, Covello R, Sperduti I, 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):575-82.

83. Vidiri A, Guerrisi A, Pellini R, Manciooco V, Covello R, Mattioni O, 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. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:73.
84. Babin E, Desmonts C, Hamon M, Benateau H, Hitier M. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol*. 2008;33(1):47-51.
85. Baek C-H, Chung MK, Son Y-I, Choi JY, Kim H-J, Yim YJ, et al. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med*. 2008;49(9):1422-8.
86. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, Bauer D, Risse J, Fluss MO, et al. 18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2006;47(2):256-61.
87. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD, Hoffman J, 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 Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1326-31.
88. Roh J-L, Yeo N-K, Kim JS, Lee JH, Cho K-J, Choi S-H, 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):887-93.
89. Wiener E, Pautke C, Link TM, Neff A, Kolk A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Radiol*. 2006;58(1):113-8.
90. Gu DH, Yoon DY, Park CH, Chang SK, Lim KJ, Seo YL, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol*. 2010;51(10):1111-9.
91. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250(1):11-7. Epub 1993/01/01.
92. Ng S-H, Yen T-C, Liao C-T, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med*. 2005;46(7):1136-43.
93. Ng S-H, Yen T-C, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, Wang H-M, 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):4371-6.

94. Sumi M, Kimura Y, Sumi T, Nakamura T. Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26(6):1626-33.
95. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Kneegt P, Marres HA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1027-32. Epub 1998/04/16.
96. Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg*. 2000;231(2):229-34. Epub 2000/02/16.
97. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(9):1255-60. Epub 1998/09/02.
98. Balogova S, Perie S, Kerrou K, Grahek D, Montravers F, Angelard B, et al. Prospective comparison of FDG and FET PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Imaging Biol*. 2008;10(6):364-73.
99. Jeong H-S, Baek C-H, Son Y-I, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J, 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):203-10.
100. Kim SY, Roh JL, Kim JS, Ryu CH, Lee JH, Cho KJ, et al. Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(2):208-15.
101. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, 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):129-36.
102. Gencoglu U, Guneren E, Gozu A, Ozsoy Z, Vural G. 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):82-4.
103. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, 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):1395-400.
104. Cammilleri S, Lussato D, Guelfucci B, Lief F, Bellot V, Chrestian M, 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). *Bull Cancer*. 2004;91(4):E1-4.

105. Burns P, Foster A, Walshe P, O'Dwyer T. Sentinel lymph node biopsy in node-negative squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Journal of Laryngology & Otology*. 2009;123(4):439-43.
106. Hart RD, Nasser JG, Trites JR, Taylor SM, Bullock M, Barnes D. Sentinel lymph node biopsy in N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2005;131(1):34-8.
107. Hoft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU, et al. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *British Journal of Cancer*. 2004;91(1):124-8. Epub 2004/06/10.
108. Keski-Santti H, Kontio R, Leivo I, Tornwall J, Matzke S, Makitie AA, 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 Otolaryngol (Stockh)*. 2008;128(1):98-102.
109. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, et al. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2008;117(11):854-63.
110. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T, et al. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Mol Imaging Biol*. 2009;11(1):46-53.
111. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Cho DY, Man KC, Min JY, 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):865-70.
112. Pentenero M, Cistaro A, Brusa M, Ferraris MM, Pezzuto C, Carnino R, et al. Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2008;30(11):1488-96.
113. Wensing BM, Vogel WV, Marres HAM, Merks MAW, Postema EJ, Oyen WJG, 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):809-13.
114. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K-i, Tei K, Totsuka Y, Takinami S-i, et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med*. 2008;22(3):177-84.
115. Piao Y, Bold B, Tayier A, Ishida R, Omura K, Okada N, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(6):933-8.
116. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(10):712-20. Epub 2008/05/15.

117. Hohlweg-Majert B, Metzger MC, Voss PJ, Holzle F, Wolff K-D, Schulze D. 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):753-9.
118. Thomsen JB, Sorensen JA, Grupe P, Karstoft J, Krogdahl A. Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging. *Acta Radiol*. 2005;46(5):492-6.
119. To EWH, Tsang WM, Cheng J, Lai E, Pang P, Ahuja AT, et al. Is neck ultrasound necessary for early stage oral tongue carcinoma with clinically N0 neck? *Dentomaxillofac Radiol*. 2003;32(3):156-9.
120. Alvarez Amezaga J, Barbier Herrero L, Pijoan del Barrio JI, Martin Rodriguez JC, Romo Simon L, Genolla Subirats J, et al. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(3):E235-43.
121. Barzan L, Sulfaro S, Alberti F, Politi D, Pin M, Savignano MG, 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 Otorhinolaryngol Ital*. 2004;24(3):145-9.
122. Burcia V, Costes V, Faillie JL, Gardiner Q, de Verbizier D, Cartier C, 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):592-7.e1.
123. Borgemeester MC, van den Brekel MWM, van Tinteren H, Smeele LE, Pameijer FA, van Velthuysen M-LF, et al. Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically N0 neck: factors influencing its accuracy. *Head & Neck*. 2008;30(11):1505-13.
124. Brouwer J, de Bree R, Comans EFI, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. 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):479-83.
125. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(12383307):409-11.
126. Andrie J, Scharfetter VH, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl GM. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate? *J Laryngol Otol*. 2009;123(8):885-8. Epub 2009/04/18.
127. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, et al. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*. 2009;31(12):1563-70.
128. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head & Neck*. 2005;27(11):990-4.

129. Bongers V, Hobbelink MG, van Rijk PP, Hordijk G-J. Cost-effectiveness of dual-head 18F-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2002;17(12136522):303-6.
130. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope.* 2000;110(10983949):1493-7.
131. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101(2 Pt 1):105-12. Epub 1992/02/01.
132. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 1):397-401. Epub 2000/03/16.
133. Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol.* 2003;32(12866595):107-9.
134. Keith DJW, Ong TK, Martin IC. The role of thoracic computed tomography in staging newly-diagnosed oral squamous cell carcinoma. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2006;44(3):198-202.
135. Bisase B, Kerawala C, Lee J. 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):367-9.
136. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(3):294-301. Epub 2000/08/30.
137. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope.* 2002;112(12439171):2009-14.
138. Regelinck G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(8):1024-30. Epub 2002/08/13.
139. Royal College of Pathologists. Standards and Datasets for Reporting Cancers: Datasets for histopathology reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms. 2nd Edition. London: The Royal College of Pathologists; 2005. [cited 11 August 2006]. Available from url: <http://www.rcpath.org/resources/pdf/HeadNeckDatasetJun05.pdf>.

140. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck*. 2002;24(11891957):258-61.
141. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, De Franciscis G, Calearo C. Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998;36(6):440-5.
142. Hirvikoski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, Pirinen R, Salmi L, Halonen P, et al. Enhanced apoptosis correlates with poor survival in patients with laryngeal cancer but not with cell proliferation, bcl-2 or p53 expression. *Eur J Cancer*. 1999;35(10448265):231-7.
143. Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol*. 2001;19(11689578):4107-16.
144. Yamazaki H, Inoue T, Teshima T, Tanaka E, Koizumi M, Kagawa K, et al. Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control? *Anticancer Res*. 1998;18(2B):1261-5. Epub 1998/06/06.
145. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, Clifford AR, McNeil EB, Bagia JS, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? *Head Neck*. 2003;25(11):937-45. Epub 2003/11/07.
146. Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Kosugi S-i, Tanabe T, Hatakeyama K. Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg*. 2002;87(1):38-44.
147. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. (WHO Classification of Tumours).
148. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang H-Z, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62(12499279):7350-6.
149. Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck*. 1999;21(5):408-13.
150. Wong RJ, Keel SB, Glynn RJ, Varvares MA. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2000;110(1):65-72.
151. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wal JE, van der Waal I. The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(11896817):11-5.

152. Bailey JS, Blanchaert RH, Ord RA. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(11526566):1007-10.
153. McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I, Hamill R, McNeil E, Hammersley N, et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003;41(4):224-31. Epub 2003/08/30.
154. Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJJ, Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. *Oral Oncol.* 2002;38(12110346):500-3.
155. Ribeiro NFF, Godden DRP, Wilson GE, Butterworth DM, Woodward RTM. Do frozen sections help achieve adequate surgical margins in the resection of oral carcinoma? *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(12729775):152-8.
156. DiNardo LJ, Lin J, Karageorge LS, Powers CN. Accuracy, utility, and cost of frozen section margins in head and neck cancer surgery. *Laryngoscope.* 2000;110(10 Pt 1):1773-6. Epub 2000/10/19.
157. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* 2001;111(11404625):1079-87.
158. Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(11052252):389-92.
159. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1):137-48. Epub 1997/08/01.
160. Licitra L, Locati LD, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2003;14(3):367-72. Epub 2003/02/25.
161. Kovacs AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(5):447-53.
162. O'Brien CJ, Adams JR, McNeil EB, Taylor P, Laniewski P, Clifford A, et al. Influence of bone invasion and extent of mandibular resection on local control of cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(5):492-7.
163. Hicks WL, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck.* 1997;19(5):400-5.

164. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.* 1990;160(4):410-4.
165. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1998;20(1):16-21. Epub 1998/02/17.
166. Tankere F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope.* 2000;110(11129021):2061-5.
167. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* 2003;39(12509965):130-7.
168. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu OS, Karatay MC, Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(5 Pt 1):447-54. Epub 2002/05/23.
169. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Nagggar AK, et al. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer.* 2003;97(12627511):1464-70.
170. Esposito ED, Motta S, Cassiano B, Motta G. Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(3):253-7. Epub 2001/03/10.
171. Enepekides DJ, Sultanem K, Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Rochon L. Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(5):713-7.
172. Byers RM, El-Nagggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck.* 1998;20(2):138-44. Epub 1998/03/04.
173. Ferlito A, Partridge M, Brennan J, Hamakawa H. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(6):660-5. Epub 2001/10/27.
174. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebbersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):805-13. Epub 2001/09/11.
175. Buchwald C, Lindeberg H, Pedersen BL, Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980-1998. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1104-10. Epub 2001/06/19.

176. Friesland S, Mellin H, Munck-Wikland E, Nilsson A, Lindholm J, Dalianis T, et al. Human papilloma virus (HPV) and p53 immunostaining in advanced tonsillar carcinoma--relation to radiotherapy response and survival. *Anticancer Res.* 2001;21(1B):529-34. Epub 2001/04/13.
177. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000;92(9):709-20. Epub 2000/05/04.
178. Takes RP, Baatenburg De Jong RJ, Alles MJ, Meeuwis CA, Marres HA, Knecht PP, et al. Markers for nodal metastasis in head and neck squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(5):512-8. Epub 2002/05/11.
179. Helliwell TR. Molecular markers of metastasis in squamous carcinomas. *The Journal of pathology.* 2001;194(3):289-93. Epub 2001/07/06.
180. Newell R, Ziegler L, Stafford N, Lewin RJ. The information needs of head and neck cancer patients prior to surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2004;86(6):407-10. Epub 2004/11/06.
181. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(6):673-7. Epub 1998/12/30.
182. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):93-8. Epub 2002/12/31.
183. dos Santos CR, Goncalves Filho J, Magrin J, Johnson LF, Ferlito A, Kowalski LP. Involvement of level I neck lymph nodes in advanced squamous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(10):982-4. Epub 2001/10/20.
184. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma--treatment results in 138 consecutively admitted patients. *Acta Oncol.* 2000;39(4):529-36. Epub 2000/10/21.
185. Rodgers LW, Jr., Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck.* 1993;15(1):16-9. Epub 1993/01/01.
186. Levendag PC, Nowak PJ, van der Sangen MJ, Jansen PP, Eijkenboom WM, Planting AS, et al. Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 1996;19(5):469-77.
187. Crampette L, Garrel R, Gardiner Q, Maurice N, Mondain M, Makeieff M, et al. Modified subtotal laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy--long term results in 81 patients. *Head Neck.* 1999;21(2):95-103. Epub 1999/03/26.

188. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 2001;111(4 Pt 1):663-8. Epub 2001/05/19.
189. Luukkaa M, Aitasalo K, Pulkkinen J, Lindholm P, Valavaara R, Grenman R. Neodymium YAG contact laser in the treatment of cancer of the mobile tongue. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(3):318-22. Epub 2002/05/28.
190. Edwards DM, Johnson NW. Treatment of upper aerodigestive tract cancers in England and its effect on survival. *Br J Cancer*. 1999;81(2):323-9. Epub 1999/09/25.
191. Bahadur S, Thakar A, Mohanti BK, Lal P. Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol*. 2002;116(1):29-32. Epub 2002/02/28.
192. Leon X, Quer M, Orus C, Moran J, Recher K. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259(1):32-6. Epub 2002/04/17.
193. Barzan L, Talamini R, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Franchin G. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with surgery and radiotherapy. *J Laryngol Otol*. 2002;116(1):24-8. Epub 2002/02/28.
194. MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, Gilbert RW, Birt D, Davidson J. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(1):65-71. Epub 2000/04/12.
195. Porter MJ, McIvor NP, Morton RP, Hindley AC. Audit in the management of T3 fixed-cord laryngeal cancer. *Am J Otolaryngol*. 1998;19(6):360-4. Epub 1998/12/05.
196. Staton J, Robbins KT, Newman L, Samant S, Sebelik M, Vieira F. Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):43-7. Epub 2002/08/06.
197. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(9):964-71. Epub 1998/09/17.
198. Bergqvist M, Brodin O, Pouzon A, Linder A, Hesselius P, Blomquist E. Radiation treatment of T1-T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective analysis and long-term follow-up of 135 patients. *Anticancer Res*. 2002;22(2B):1239-42. Epub 2002/08/10.

199. Paisley S, Warde PR, O'Sullivan B, Waldron J, Gullane PJ, Payne D, et al. Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1245-50. Epub 2002/04/17.
200. Orus C, Leon X, Vega M, Quer M. Initial treatment of the early stages (I, II) of supraglottic squamous cell carcinoma: partial laryngectomy versus radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(9):512-6. Epub 2000/12/29.
201. Medini E, Medini I, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. Curative radiotherapy for stage II-III squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am J Clin Oncol.* 1998;21(3):302-5. Epub 1998/06/17.
202. Lavertu P, Bonafede JP, Adelstein DJ, Saxton JP, Strome M, Wanamaker JR, et al. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III or IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(4):401-6. Epub 1998/04/29.
203. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2219-25. Epub 2000/06/01.
204. Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, Cassisi NJ. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol.* 2000;18(1):35-42. Epub 2000/01/07.
205. Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope.* 2003;113(11):1949-54. Epub 2003/11/07.
206. Pfreundner L, Hoppe F, Willner J, Preisler V, Bratengeier K, Hagen R, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin and CT-based 3D radiotherapy in patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas--a possibility for organ preservation. *Radiother Oncol.* 2003;68(2):163-70. Epub 2003/09/16.
207. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope.* 2000;110(10):1764-72.
208. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(1):30-4.
209. Brown JS, Kalavrezos N, D'Souza J, Lowe D, Magennis P, Woolgar JA. Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(4):275-84.
210. Wolff D, Hassfeld S, Hofele C. Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004;32(5):318-23.

211. Munoz Guerra MF, Naval Gias L, Campo FR, Perez JS. Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(11):1289-96.
212. Muscatello L, Lenzi R, Pellini R, Giudice M, Spriano G. Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: A 13-year experience. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2010;267 (5):759-64.
213. Abler A, Roser M, Weingart D. [On the indications for and morbidity of segmental resection of the mandible for squamous cell carcinoma in the lower oral cavity]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2005;9(3):137-42. Zur Indikation und Morbidität der Kontinuitätsresektion des Unterkiefers beim Plattenepithelkarzinom der unteren Mundhohlenetage.
214. Namaki S, Matsumoto M, Ohba H, Tanaka H, Koshikawa N, Shinohara M. Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy. *J Oral Sci.* 2004;46(2):113-7.
215. Soo KC, Tan EH, Wee J, Lim D, Tai BC, Khoo ML, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer.* 2005;93(3):279-86. Epub 2005/07/14.
216. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Buisset E, Mirabel X, Van JT, Prevost B. Management of early oral cavity cancer. Experience of Centre Oscar Lambret. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30(3):216-20. Epub 1994/05/01.
217. Panje WR, Smith B, McCabe BF. Epidermoid carcinoma of the floor of the mouth: surgical therapy vs combined therapy vs radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980;88(6):714-20.
218. Iyer SG, Pradhan SA, Pai PS, Patil S. Surgical treatment outcomes of localized squamous carcinoma of buccal mucosa. *Head Neck.* 2004;26(10):897-902.
219. Turner SL, Slevin NJ, Gupta NK, Swindell R. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity--evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. *Radiother Oncol.* 1996;41(1):21-9. Epub 1996/10/01.
220. Glanzmann C, Gratz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol.* 1995;36(2):94-9100.
221. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(1):17-21.
222. Rogers SN, Devine J, Lowe D, Shokar P, Brown JS, Vaugman ED. Longitudinal health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: a comparison between rim and segment. *Head & Neck.* 2004;26(1):54-62.

223. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg.* 1996;172(8988669):650-3.
224. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MWM, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck.* 2002;24(11891961):282-9.
225. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66(1):109-13.
226. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, Sessions RB, Strong EW. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg.* 1988;156(4):286-9.
227. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.* 1988;10(3):160-7.
228. Smith GI, O'Brien CJ, Clark J, Shannon KF, Clifford AR, McNeil EB, et al. Management of the neck in patients with T1 and T2 cancer in the mouth. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42(6):494-500. Epub 2004/11/17.
229. Crean S-J, Hoffman A, Potts J, Fardy MJ. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck.* 2003;25(12953312):758-62.
230. Hao S-P, Tsang NM. The role of supraomohyoid neck dissection in patients of oral cavity carcinoma (small star, filled). *Oral Oncol.* 2002;38(11978555):309-12.
231. O'Brien CJ, Traynor SJ, McNeil E, McMahon JD, Chaplin JM. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(3):360-5. Epub 2000/03/18.
232. Henick DH, Silver CE, Heller KS, Shaha AR, El GH, Wolk DP. Supraomohyoid neck dissection as a staging procedure for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck.* 1995;17(2):119-23.
233. Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N Z J Surg.* 1997;67(12):860-5.
234. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(7873143):278-82.
235. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg.* 1994;168(7977957):391-4.

236. Johnson JT. Carcinoma of the larynx: selective approach to the management of cervical lymphatics. *Ear Nose Throat J.* 1994;73(5):303-5. Epub 1994/05/01.
237. Manni JJ, van den Hoogen FJ. Supraomohyoid neck dissection with frozen section biopsy as a staging procedure in the clinically node-negative neck in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg.* 1991;162(4):373-6.
238. Leon X, Quer M, Orus C, Sancho FJ, Bague S, Burgues J. Selective dissection of levels II-III with intraoperative control of the upper and middle jugular nodes: a therapeutic option for the N0 neck. *Head Neck.* 2001;23(6):441-6.
239. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg.* 1985;150(4):414-21. Epub 1985/10/01.
240. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope.* 1984;94(7):942-5.
241. Molinari R, Cantu G, Chiesa F, Grandi C. Retrospective comparison of conservative and radical neck dissection in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;89(6 Pt 1):578-81. Epub 1980/11/01.
242. Spiro RH, Gallo O, Shah JP. Selective jugular node dissection in patients with squamous carcinoma of the larynx or pharynx. *Am J Surg.* 1993;166(4):399-402.
243. Bier J. Radical neck dissection versus conservative neck dissection for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Recent Results Cancer Res.* 1994;134:57-62.
244. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Am J Surg.* 1998;176(5):422-7. Epub 1999/01/05.
245. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg.* 1989;158(4):309-13.
246. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31(4):601-20. Epub 1998/08/01.
247. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau WF. Treatment of neck nodes in oral cancer. *Surg Oncol.* 1992;1(1341238):73-8.
248. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck.* 1993;15(4):308-12.
249. Grandi C, Mingardo M, Guzzo M, Licitra L, Podrecca S, Molinari R. Salvage surgery of cervical recurrences after neck dissection or radiotherapy. *Head Neck.* 1993;15(4):292-5.

250. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer*. 1980;46(2):386-90.
251. Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa G, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(1):23-9.
252. Wolfensberger M, Zbaeren P, Dulguerov P, Muller W, Arnoux A, Schmid S. Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck*. 2001;23(7):525-30.
253. D'Cruz AK, Siddachari RC, Walvekar RR, Pantvaidya GH, Chaukar DA, Deshpande MS, 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):618-24.
254. Huang S-F, Kang C-J, Lin C-Y, Fan K-H, Yen T-C, Wang H-M, et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer*. 2008;112(5):1066-75.
255. Akhtar S, Ikram M, Ghaffar S. Neck involvement in early carcinoma of tongue. Is elective neck dissection warranted? *JPMA J Pak Med Assoc*. 2007;57(6):305-7.
256. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(12):751-8.
257. Piedbois P, Mazon JJ, Haddad E, Coste A, Martin M, Levy C, et al. Stage I-II squamous cell carcinoma of the oral cavity treated by iridium-192: is elective neck dissection indicated? *Radiother Oncol*. 1991;21(2):100-6.
258. Yuen AP, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Kwong D. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(9):779-82.
259. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(8):699-702.
260. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncology*. 2008;44(12):1134-8.

261. Yuen AP-W, Ho CM, Chow TL, Tang LC, Cheung WY, Ng RW-M, et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head & Neck*. 2009;31(6):765-72.
262. Jin WL, Ye WM, Zheng JW, Zhou L, Zhu HG, Zhang ZY, et al. Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. *Chinese Medical Journal*. 2008;121(19):1871-4.
263. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 1997;19(1):14-9. Epub 1997/01/01.
264. Corlette TH, Cole IE, Albsoul N, Ayyash M. Neck dissection of level IIb: is it really necessary? *Laryngoscope*. 2005;115(9):1624-6.
265. Elsheikh MN, Mahfouz ME, Elsheikh E. Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1636-40.
266. Lim YC, Song MH, Kim SC, Kim KM, Choi EC. 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):1088-91.
267. Santoro R, Franchi A, Gallo O, Burali G, de' Campora E. Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: clinical and pathologic evaluation. *Head & Neck*. 2008;30(11):1483-7.
268. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Tagawa EK, Santos IR. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck*. 1999;21(2):104-10.
269. De Zinis LOR, Bolzoni A, Piazza C, Nicolai P. 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):1131-5.
270. Yu S, Li J, Li Z, Zhang W, Zhao J. Efficacy of supraomohyoid neck dissection in patients with oral squamous cell carcinoma and negative neck. *American Journal of Surgery*. 2006;191(1):94-9.
271. Liaw G-A, Yen C-Y, Chiang W-F, Lee C-H, Yang C, Chiou C-T, et al. Outcome of treatment with total main tumor resection and supraomohyoid neck dissection in oral squamous cell carcinoma. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(12):971-7.
272. Inoue H, Nibu K-I, Saito M, Otsuki N, Ishida H, Onitsuka T, et al. Quality of life after neck dissection. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2006;132(6):662-6.

273. Laverick S, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. The Impact of Neck Dissection on Health-Related Quality of Life. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004;130 (2):149-54.
274. Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson D. Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg*. 1978;136(707734):516-9.
275. Lingeman RE, Helmus C, Stephens R, Ulm J. Neck dissection: radical or conservative. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86(6 Pt 1):737-44. Epub 1977/11/01.
276. Brandenburg JH, Lee CY. The eleventh nerve in radical neck surgery. *Laryngoscope*. 1981;91(11):1851-9.
277. Andersen PE, Shah JP, Cambronero E, Spiro RH. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. *Am J Surg*. 1994;168(7977984):499-502.
278. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(5):975-87.
279. Chu W, Strawitz JG. Results in suprahyoid, modified radical, and standard radical neck dissections for metastatic squamous cell carcinoma: recurrence and survival. *Am J Surg*. 1978;136(707733):512-5.
280. Kohler HF, Cunha Iwd, Kowalski LP. Impact of modified radical neck dissections on the number of retrieved nodes, recurrence and survival. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2010;76(3):374-7.
281. Patel RS, Clark JR, Gao K, O'Brien CJ. Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck. *Head & Neck*. 2008;30(9):1231-6.
282. Rapoport A, Ortellado DK, Amar A, Lehn CN, Dedivitis RA, Perez RS, et al. Radical versus supraomohyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the inferior level of the mouth. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2007;73(5):641-6.
283. Chepeha DB, Hoff PT, Taylor RJ, Bradford CR, Teknos TN, Esclamado RM. Selective neck dissection for the treatment of neck metastasis from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2002;112(12148849):434-8.
284. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, et al. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(12365890):1180-4.
285. Shepard PM, Olson J, Harari PM, Levenson G, Hartig GK. Therapeutic selective neck dissection outcomes. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2010;142(5):741-6.

286. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, Fisher SR, Clough RL, Downey MA, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(15050318):1418-23.
287. Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP, et al. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2005;115(15933512):1015-20.
288. Wang SJ, Wang MB, Yip H, Calcaterra TC. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. *Laryngoscope*. 2000;110(11081586):1794-7.
289. Ritoe SC, Krabbe PF, Jansen MM, Festen J, Joosten FB, Kaanders JH, et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2002;112(11):2002-8. Epub 2002/11/20.
290. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. 2006;28(10):896-901.
291. Pathak KA, Das AK, Agarwal R, Talole S, Deshpande MS, Chaturvedi P, et al. Selective neck dissection (I-III) for node negative and node positive necks. *Oral Oncology*. 2006;42 (8):837-41.
292. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*. 1984;6(3):724-9. Epub 1984/01/01.
293. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52. Epub 2004/05/07.
294. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44. Epub 2004/05/07.
295. Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, Mittal BB, Pelzer H, Kies MS, et al. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2004;26(15122662):447-55.
296. Clayman GL, Johnson CJ, Morrison W, Ginsberg L, Lippman SM. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(11177029):135-9.
297. Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck*. 1999;21(7):591-4.

298. Byers RM, Clayman GL, Guillaumondequi OM, Peters LJ, Goepfert H. Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Head Neck*. 1992;14(2):133-8.
299. Reddy AN, Eisele DW, Forastiere AA, Lee DJ, Westra WH, Califano JA. Neck dissection followed by radiotherapy or chemoradiotherapy for small primary oropharynx carcinoma with cervical metastasis. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1196-200. Epub 2005/07/05.
300. Villaret DB, Futran NA. The indications and outcomes in the use of osteocutaneous radial forearm free flap. *Head Neck*. 2003;25(6):475-81. Epub 2003/06/05.
301. Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, Calcaterra TC, Rawnsley JD, Alam D, et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):962-6. Epub 2004/08/18.
302. Castelli ML, Pecorari G, Succo G, Bena A, Andreis M, Sartoris A. Pectoralis major myocutaneous flap: analysis of complications in difficult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(10):542-5. Epub 2002/02/07.
303. Chiarini L, De Santis G, Bedogni A, Nocini PF. Lining the mouth floor with prelaminate fascio-mucosal free flaps: clinical experience. *Microsurgery*. 2002;22(5):177-86. Epub 2002/09/05.
304. Azizzadeh B, Yafai S, Rawnsley JD, Abemayor E, Sercarz JA, Calcaterra TC, et al. Radial forearm free flap pharyngoesophageal reconstruction. *Laryngoscope*. 2001;111(5):807-10. Epub 2001/05/19.
305. Jol JK, Quak JJ, de Bree R, Leemans CR. Larynx preservation surgery for advanced posterior pharyngeal wall carcinoma with free flap reconstruction: a critical appraisal. *Oral Oncol*. 2003;39(6):552-8. Epub 2003/06/12.
306. Disa JJ, Pusic AL, Hidalgo DA, Cordeiro PG. Microvascular reconstruction of the hypopharynx: defect classification, treatment algorithm, and functional outcome based on 165 consecutive cases. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003;111(2):652-60; discussion 61-3. Epub 2003/02/01.
307. Genden EM, Kaufman MR, Katz B, Vine A, Urken ML. Tubed gastro-omental free flap for pharyngoesophageal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(7):847-53. Epub 2001/08/04.
308. Hayden RE, Deschler DG. Lateral thigh free flap for head and neck reconstruction. *Laryngoscope*. 1999;109(9):1490-4. Epub 1999/09/28.
309. Makitie AA, Beasley NJ, Neligan PC, Lipa J, Gullane PJ, Gilbert RW. Head and neck reconstruction with anterolateral thigh flap. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(5):547-55. Epub 2003/11/05.

310. Julieron M, Germain MA, Schwaab G, Marandas P, Bourgain JL, Wibault P, et al. Reconstruction with free jejunal autograft after circumferential pharyngolaryngectomy: eighty-three cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(7):581-7. Epub 1998/07/31.
311. Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, Downing D. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol*. 1996;41(3):203-7. Epub 1996/12/01.
312. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ, Duncan WB, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(2):319-29. Epub 1998/02/11.
313. Board of the Faculty of Clinical Oncology. Guidelines for the Management of the Unscheduled Interruption or Prolongation of a Radical Course of Radiotherapy. 2nd Edition. London: The Royal College of Radiologists; 2002. [cited 11 August 2006]. Available from url: <http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/gaps.pdf>.
314. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6. Epub 1995/03/30.
315. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, Phillips TL, Wasserman TH. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1041-2. Epub 1995/03/30.
316. The National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Programme. [cited 11 August 2006]. Available from url: <http://ctep.info.nih.gov>.
317. Wiernik G, Bates TD, Bleeheh NM, Brindle JM, Bullimore J, Fowler JF, et al. Final report of the general clinical results of the British Institute of Radiology fractionation study of 3F/wk versus 5F/wk in radiotherapy of carcinoma of the laryngo-pharynx. *The British journal of radiology*. 1990;63(747):169-80. Epub 1990/03/01.
318. Rezvani M, Alcock CJ, Fowler JF, Haybittle JL, Hopewell JW, Wiernik G. Normal tissue reactions in the British Institute of Radiology Study of 3 fractions per week versus 5 fractions per week in the treatment of carcinoma of the laryngo-pharynx by radiotherapy. *The British journal of radiology*. 1991;64(768):1122-33. Epub 1991/12/01.
319. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, Sykes AJ, Swindell R, Slevin NJ. Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience. *Radiother Oncol*. 2003;68(2):105-11. Epub 2003/09/16.
320. Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(2):259-67. Epub 1997/01/15.

321. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Accelerated radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, revised 2002. 2002. [cited 11 August 2006]. Available from url:http://www.cancercare.on.ca/pdf/full5_6c.pdf.
322. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9388):933-40. Epub 2003/09/27.
323. Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, Kraszewska E, Kukolowicz P, Jarzabski A, et al. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol*. 2002;62(1):1-10. Epub 2002/02/07.
324. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol*. 1997;44(2):111-21. Epub 1997/08/01.
325. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843-54. Epub 2006/09/05.
326. Glennly AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD006387. Epub 2010/12/15.
327. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):907-16. Epub 2001/03/10.
328. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MS. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2002;27(2):171-6. Epub 2002/06/21.
329. Podd TJ, Carton AT, Barrie R, Dawes PK, Roberts JT, Stassen LF, et al. Treatment of oral cancers using iridium-192 interstitial irradiation. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1994;32(7947563):207-13.
330. Shibuya H, Hoshina M, Takeda M, Matsumoto S, Suzuki S, Okada N. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(1):51-8.
331. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Marchal C, Kozminski P, et al. Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol*. 1995;35(7480819):177-85.

332. Mazon JJ, Crook JM, Benck V, Marinello G, Martin M, Raynal M, et al. Iridium 192 implantation of T1 and T2 carcinomas of the mobile tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(6):1369-76.
333. Matsumoto S, Takeda M, Shibuya H, Suzuki S. T1 and T2 squamous cell carcinomas of the floor of the mouth: results of brachytherapy mainly using ¹⁹⁸Au grains. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(8598360):833-41.
334. Leung TW, Wong VY, Kwan KH, Ng TY, Wong CM, Tung SY, et al. High dose rate brachytherapy for early stage oral tongue cancer. *Head Neck.* 2002;24(3):274-81. Epub 2002/03/14.
335. Hareyama M, Nishio M, Saito A, Kagami Y, Asano K, Oouchi A, et al. Results of cesium needle interstitial implantation for carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(1):29-34.
336. Bachaud JM, Delannes M, Allouache N, Benchalal M, Alzieu C, David JM, et al. Radiotherapy of stage I and II carcinomas of the mobile tongue and/or floor of the mouth. *Radiother Oncol.* 1994;31(3):199-206.
337. Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, Luporsi E, Peiffert D, Aletti P, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):673-9. Epub 1994/07/01.
338. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C, et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(3):577-85. Epub 1997/02/01.
339. Fujita M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, Kiriu H, et al. An analysis of mandibular bone complications in radiotherapy for T1 and T2 carcinoma of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(2):333-9. Epub 1996/01/15.
340. Mazon JJ, Crook J, Martin M, Peynegre R, Pierquin B. Iridium 192 implantation of squamous cell carcinomas of the oropharynx. *Am J Otolaryngol.* 1989;10(5):317-21. Epub 1989/09/01.
341. Pernot M, Malissard L, Taghian A, Hoffstetter S, Luporsi E, Forcard JJ, et al. Velotonsillar squamous cell carcinoma: 277 cases treated by combined external irradiation and brachytherapy--results according to extension, localization, and dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):715-23. Epub 1992/01/01.
342. Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M, Westin T. A prospective quality of life study of patients with oral or pharyngeal carcinoma treated with external beam irradiation with or without brachytherapy. *Oral Oncol.* 1997;33(3):189-96. Epub 1997/05/01.
343. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC

- Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355(9208):949-55. Epub 2000/04/18.
344. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy: 5505. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14S (July 15 Supplement)).
345. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14. Epub 2009/05/19.
346. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33-40. Epub 2011/06/21.
347. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC cancer*. 2006;6:28. Epub 2006/02/02.
348. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Concomitant chemotherapy and radiotherapy in squamous cell head and neck cancer (excluding nasopharynx). 2000. [cited 11 August 2006]. Available from url: http://www.cancercare.on.ca/pdf/sumry5_6c.pdf.
349. Henk JM, Bishop K, Shepherd SF. Treatment of head and neck cancer with CHART and nimorazole: phase II study. *Radiother Oncol*. 2003;66(1):65-70. Epub 2003/02/01.
350. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):78-92. Epub 2002/12/31.
351. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1318-24. Epub 1998/04/29.
352. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1458-64. Epub 2000/03/29.
353. Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, Rab Khan A, Abeyakoon S, Hadjieva T, et al. Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiother Oncol*. 2003;67(1):17-26. Epub 2003/05/22.

354. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(24):2081-6. Epub 1999/12/22.
355. Zakotnik B, Smid L, Budihna M, Lesnicar H, Soba E, Furlan L, et al. Concomitant radiotherapy with mitomycin C and bleomycin compared with radiotherapy alone in inoperable head and neck cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(5):1121-7. Epub 1998/08/27.
356. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol*. 2004;21(2):95-107. Epub 2004/08/10.
357. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):838-47. Epub 1996/03/01.
358. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, Black MJ. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(3):587-91. Epub 1997/02/01.
359. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):92-8. Epub 2002/12/31.
360. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2091-8. Epub 2003/12/03.
361. Gupta NK, Swindell R. Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(5):339-44. Epub 2001/11/22.
362. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, J GL, Stewart S, Gorlia T, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). Abstract No: 5508. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14S July 15 Supplement)*.
363. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78. Epub 2006/02/10.

364. Bartelink H, Breur K, Hart G, Annyas B, van Slooten E, Snow G. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck dissection. *Cancer*. 1983;52(6):1008-13.
365. Jesse RH, Fletcher GH. Treatment of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1977;39(Suppl 2):868-72.
366. Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL, et al. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(9486600):529-34.
367. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(1):3-11. Epub 1993/04/30.
368. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo R, Gabriele P, Sormani MP, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):762-71. Epub 2005/02/15.
369. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):571-8. Epub 2001/10/13.
370. Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, Begg AC, Wilson G, Bentzen SM, et al. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer*. 2002;86(4):517-23. Epub 2002/03/01.
371. Bataini JP, Bernier J, Asselain B, Lave C, Jaulerry C, Brunin F, et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: tentative multivariate modelling system to predict the radiocurability of neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(3350718):635-42.
372. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(5):999-1004. Epub 1996/12/01.
373. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-50. Epub 2005/09/15.
374. Chow JM, Levin BC, Krivit JS, Applebaum EL. Radiotherapy or surgery for subclinical cervical node metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115(8):981-4. Epub 1989/08/01.

375. Bernier J. [Adjuvant treatment of head and neck cancers: advances and challenges]. *Bull Cancer*. 2007;94(9):823-7. Epub 2007/09/20. Le traitement adjuvant des carcinomes ORL localement avances: acquis et challenges.
376. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, Grimes M. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(4):737-42.
377. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(1):21-8. Epub 1991/01/01.
378. Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Byers RM, Garden AS, Goepfert H. Neck surgery in patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy. *Head Neck*. 1996;18(6):552-9. Epub 1996/11/01.
379. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1982;7(3):185-92. Epub 1982/06/01.
380. Goffinet DR, Fee WE, Jr., Goode RL. Combined surgery and postoperative irradiation in the treatment of cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol*. 1984;110(11):736-8. Epub 1984/11/01.
381. Barzan L, Talamini R. Analysis of prognostic factors for recurrence after neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(12):1299-302. Epub 1996/12/01.
382. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck*. 2004;26(11):984-94. Epub 2004/10/02.
383. Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115(11):1304-9. Epub 1989/11/01.
384. Foote RL, Buskirk SJ, Stanley RJ, Grambsch PM, Olsen KD, DeSanto LW, et al. Patterns of failure after total laryngectomy for glottic carcinoma. *Cancer*. 1989;64(1):143-9. Epub 1989/07/01.
385. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, MBaumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 5507.
386. Mazon JJ, Crook JM, Marinello G, Walop W, Pierquin B. Prognostic factors of local outcome for T1, T2 carcinomas of oral tongue treated by iridium 192 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(2):281-5. Epub 1990/08/01.

387. Fisher J, Scott C, Scarantino CW, Leveque FG, White RL, Rotman M, et al. Phase III quality-of-life study results: impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer--RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(3):832-6. Epub 2003/06/06.
388. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Symptomatic treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients (revised). 2002. [cited 11 August 2006]. Available from url: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc5-8s.pdf>.
389. Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J. Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Australian dental journal*. 1999;44(3):187-94. Epub 1999/12/11.
390. Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001;92(4):875-85. Epub 2001/09/11.
391. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *International journal of tissue reactions*. 1987;9(2):115-9. Epub 1987/01/01.
392. Kim JH, Chu FC, Lakshmi V, Houde R. Benzydamine HCl, a new agent for the treatment of radiation mucositis of the oropharynx. *Am J Clin Oncol*. 1986;9(2):132-4. Epub 1986/04/01.
393. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):917-30. Epub 2001/03/10.
394. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. The role of amifostine as a radioprotectant in the management of patients with squamous cell head and neck cancer. Practice Guideline Report #5-8 - 2004 Update. 2004. [cited 11 August 2006]. Available from url: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc5-8f.pdf>.
395. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2005*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
396. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P, et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer*. 2001;37(16):2003-9. Epub 2001/10/13.
397. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):525-34. Epub 2000/03/04.

398. Grotz KA, Wustenberg P, Kohnen R, Al-Nawas B, Henneicke-von Zepelin HH, Bockisch A, et al. Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutine in patients with head and neck cancer--a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39(1):34-9. Epub 2001/02/17.
399. Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda HS, Das BP. Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis. *International journal of tissue reactions.* 2001;23(3):105-10. Epub 2001/08/24.
400. Kostrica R, Rottenberg J, Kvech J, Betka J, Jablonicky P. Randomised, double-blind comparison of efficacy and tolerability of diclofenac mouthwash versus placebo in mucositis of oral cavity by radiotherapy. *J Clin Res* 2002;5(1-15):1-15.
401. Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2):479-85. Epub 2002/09/24.
402. Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer.* 2003;88(7):1012-6. Epub 2003/04/03.
403. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G, et al. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer investigation.* 2003;21(1):21-33. Epub 2003/03/20.
404. El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J, Balogh J, Gelinas M, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):3956-63. Epub 2002/09/28.
405. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):167-74. Epub 2003/12/31.
406. Trotti A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R, et al. A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(3):674-81. Epub 2004/02/18.
407. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003807. Epub 2002/07/26.

408. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;58(3):333-9. Epub 2001/03/07.
409. Graham P, Browne L, Capp A, Fox C, Graham J, Hollis J, et al. Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):241-6. Epub 2003/12/31.
410. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(2):345-9. Epub 1996/09/01.
411. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol.* 2004;73(2):153-62. Epub 2004/11/16.
412. Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18. Epub 2000/03/14.
413. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, et al. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(12):1317-21. Epub 2003/12/17.
414. Peiffert D, Pernot M, Malissard L, Aletti P, Hoffstetter S, Kozminski P, et al. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):681-6. Epub 1994/07/01.
415. Mazon JJ, Langlois D, Glaubiger D, Huart J, Martin M, Raynal M, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(7):957-62. Epub 1987/07/01.
416. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1996;7(9):913-8. Epub 1996/11/01.
417. Pomp J, Levendag PC, van Putten WL. Reirradiation of recurrent tumors in the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 1988;11(5):543-9. Epub 1988/10/01.
418. Stevens KR, Jr., Britsch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):687-98. Epub 1994/07/01.
419. Emami B, Bignardi M, Spector GJ, Devineni VR, Hederman MA. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope.* 1987;97(1):85-8. Epub 1987/01/01.

420. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(2):377-85. Epub 2001/05/31.
421. Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, Akiba T. Complications following re-irradiation for head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2002;23(4):215-21. Epub 2002/07/10.
422. Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother Oncol.* 2004;71(3):275-80. Epub 2004/06/03.
423. Laccourreye O, Lawson G, Muscatello L, Biacabe B, Laccourreye L, Brasnu D. Carbon dioxide laser debulking for obstructing endolaryngeal carcinoma: a 10-year experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(5):490-4. Epub 1999/05/21.
424. Wilner HI, Lazo A, Metes JJ, Beil KA, Nowack P, Jacobs J. Embolization in cataclysmal hemorrhage caused by squamous cell carcinomas of the head and neck. *Radiology.* 1987;163(3):759-62. Epub 1987/06/01.
425. Citardi MJ, Chaloupka JC, Son YH, Ariyan S, Sasaki CT. Management of carotid artery rupture by monitored endovascular therapeutic occlusion (1988-1994). *Laryngoscope.* 1995;105(10):1086-92. Epub 1995/10/01.
426. Morrissey DD, Andersen PE, Nesbit GM, Barnwell SL, Everts EC, Cohen JI. Endovascular management of hemorrhage in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(1):15-9. Epub 1997/01/01.
427. Paiva MB, Blackwell KE, Saxton RE, Calcaterra TC, Ward PH, Soudant J, et al. Palliative laser therapy for recurrent head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Laryngoscope.* 1998;108(9):1277-83. Epub 1998/09/17.
428. Paleri V, Stafford FW, Sammut MS. Laser debulking in malignant upper airway obstruction. *Head Neck.* 2005;27(4):296-301. Epub 2005/01/27.
429. A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. *Br J Cancer.* 1990;61(2):311-5. Epub 1990/02/01.
430. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1994;5(6):521-6. Epub 1994/07/01.

431. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1245-51. Epub 1992/08/01.
432. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 1992;10(2):257-63. Epub 1992/02/01.
433. Schornagel JH, Verweij J, de Mulder PH, Cognetti F, Vermorken JB, Cappelaere P, et al. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1649-55. Epub 1995/07/01.
434. Jelic S, Stamatovic L, Vucicevic S, Petrovic Z, Kreacic M, Babovic N, et al. Use of high-dose cytarabine to enhance cisplatin cytotoxicity-effects on the response and overall survival rates of advanced head and neck cancer patients. *Eur J Cancer.* 2002;38(11):1478-89. Epub 2002/07/12.
435. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3562-7. Epub 2005/05/24.
436. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):1088-95. Epub 2001/02/22.
437. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):426-30. Epub 1992/01/01.
438. Hammerlid E, Persson LO, Sullivan M, Westin T. Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(4):507-16. Epub 1999/04/03.
439. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer--a longitudinal study. *Head Neck.* 2001;23(2):113-25. Epub 2001/04/17.
440. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope.* 2001;111(8):1440-52. Epub 2001/09/25.

441. Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2001;23(5):372-5. Epub 2001/04/11.
442. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer*. 2002;94(4):1131-41. Epub 2002/03/29.
443. Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(7):767-73. Epub 1999/07/10.
444. Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *Laryngoscope*. 2000;110(12):2033-6. Epub 2000/12/29.
445. Merckx MA, Boustahji AH, Kaanders JH, Joosten F, Marres HA, Bruaset I, et al. A half-yearly chest radiograph for early detection of lung cancer following oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(4):378-82. Epub 2002/10/04.
446. Gottschlich S, Maune S, Maass JD, Gorogh T, Hoffmann M, Hoffmann-Fazel A, et al. Serum p53 autoantibodies in the follow-up of head and neck cancer patients. *Oncology*. 2000;59(1):31-5. Epub 2000/07/15.
447. Krimmel M, Hoffmann J, Krimmel C, Cornelius CP, Schwenzer N. Relevance of SCC-Ag, CEA, CA 19.9 and CA 125 for diagnosis and follow-up in oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 1998;26(4):243-8. Epub 1998/10/20.
448. Mayne ST, Cartmel B, Baum M, Shor-Posner G, Fallon BG, Briskin K, et al. Randomized trial of supplemental beta-carotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res*. 2001;61(4):1457-63. Epub 2001/03/14.
449. Allison PJ, Locker D, Feine JS. The relationship between dental status and health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol*. 1999;35(2):138-43. Epub 1999/08/06.
450. Granstrom G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontology* 2000. 2003;33:145-62. Epub 2003/09/03.
451. Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J. Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1999;14(5):673-80. Epub 1999/10/26.
452. McCord JF, Michelinakis G. Systematic review of the evidence supporting intra-oral maxillofacial prosthodontic care. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*. 2004;12(3):129-35. Epub 2004/11/04.
453. Rosenberg SW. Oral complications of cancer therapies. Chronic dental complications. *NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute*. 1990(9):173-8. Epub 1990/01/01.

454. Toljanic JA, Heshmati RH, Bedard JF. Dental follow-up compliance in a population of irradiated head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(1):35-8. Epub 2002/01/24.
455. Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *British journal of plastic surgery.* 2003;56(2):92-9. Epub 2003/06/07.
456. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4893-900. Epub 2004/11/03.
457. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD005005. Epub 2005/07/22.
458. Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *Journal of dental education.* 2003;67(1):64-8. Epub 2003/01/24.
459. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer treatment reviews.* 2002;28(1):65-74. Epub 2002/05/25.
460. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(3):289-95. Epub 2003/05/28.
461. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol.* 2004;72(1):1-13. Epub 2004/07/09.
462. Royal College of Speech and Language Therapists. *Clinical Guidelines.* London: RCSLT; 2004. [cited 11 August 2006]. Available from url: http://www.rcslt.org/resources/RCSLT_Clinical_Guidelines.pdf.
463. Sullivan P, Guildford A. *Swallowing intervention in oncology.* San Diego: Singular Publishing Group INC; 1999.
464. Kreuzer SH, Schima W, Schober E, Pokieser P, Kofler G, Lechner G, et al. Complications after laryngeal surgery: videofluoroscopic evaluation of 120 patients. *Clinical radiology.* 2000;55(10):775-81. Epub 2000/10/29.
465. Stenson KM, MacCracken E, List M, Haraf DJ, Brockstein B, Weichselbaum R, et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(3):371-7. Epub 2000/03/18.

466. Aviv JE. Prospective, randomized outcome study of endoscopy versus modified barium swallow in patients with dysphagia. *Laryngoscope*. 2000;110(4):563-74. Epub 2000/04/14.
467. Furia CL, Kowalski LP, Latorre MR, Angelis EC, Martins NM, Barros AP, et al. Speech intelligibility after glossectomy and speech rehabilitation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(7):877-83. Epub 2001/08/04.
468. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(1):23-8. Epub 2002/05/15.
469. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(3):383-8. Epub 2004/03/05.
470. Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA, Lee FS, Martin-Harris B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1362-7. Epub 2004/07/29.
471. Kulbersh BD, Rosenthal EL, McGrew BM, Duncan RD, McColloch NL, Carroll WR, et al. Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life. *Laryngoscope*. 2006;116(6):883-6. Epub 2006/06/01.
472. Clinical Standards: food, fluid and nutritional care in hospitals. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2003. [cited 1 March 2004]. Available from url: <http://www.nhshealthquality.org>.
473. Schweinfurth JM, Boger GN, Feustel PJ. Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2001;23(5):376-82. Epub 2001/04/11.
474. Deurloo EE, Schultze Kool LJ, Kroger R, van Coevorden F, Balm AJ. Percutaneous radiological gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(1):94-7. Epub 2001/03/10.
475. Beaver ME, Myers JN, Griffenberg L, Waugh K. Percutaneous fluoroscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(10):1141-4. Epub 1998/10/17.
476. Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(8):871-5. Epub 1998/08/26.
477. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer*. 2001;91(9):1785-90. Epub 2001/05/04.

478. Chawla S, Mohanti BK, Rakshak M, Saxena S, Rath GK, Bahadur S. Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1999;8(1-2):73-8. Epub 1999/08/24.
479. Gritz ER, Carmack CL, de Moor C, Coscarelli A, Schacherer CW, Meyers EG, et al. First year after head and neck cancer: quality of life. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):352-60. Epub 1999/08/24.
480. Zwahlen RA, Dannemann C, Gratz KW, Studer G, Zwahlen D, Moergeli H, et al. Quality of life and psychiatric morbidity in patients successfully treated for oral cavity squamous cell cancer and their wives. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(6):1125-32. Epub 2008/05/20.
481. Singer S, Brown A, Einenkel J, Hauss J, Hinz A, Klein A, et al. Identifying tumor patients' depression. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(11):1697-703. Epub 2010/09/21.
482. Spelten ER, Sprangers MA, Verbeek JH. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psycho-oncology*. 2002;11(2):124-31. Epub 2002/03/29.
483. Relic A, Mazemda P, Arens C, Koller M, Glanz H. Investigating quality of life and coping resources after laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(10):514-7. Epub 2002/02/07.