

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms

Version 1.0 – März 2024

AWMF-Registernummer: 017-082OL

Evidenzbericht

Inhaltsverzeichnis

1	Informationen zum Evidenzbericht.....	6
1.1	Autoren des Evidenzberichts	6
1.2	Herausgeber	6
1.3	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	6
1.4	Finanzierung der Leitlinie	6
1.5	Kontakt	7
1.6	Zitierweise des Evidenzberichts	7
1.7	Weitere Dokumente zur Leitlinie	7
1.8	Abkürzungsverzeichnis	8
2	Methoden des Evidenzberichts	12
2.1	Spezifizierung der Forschungsfragen	12
2.2	Suchstrategie	13
2.2.1	Recherche nach aggregierter Evidenz	13
2.2.2	Recherche nach Primärliteratur.....	13
2.3	Literatúrauswahl.....	15
2.3.1	Titel- und Abstract-Screening.....	15
2.3.2	Auswahl auf der Basis von Volltexten	15
2.4	Qualitative Bewertung der eingeschlossenen Publikationen	17
2.5	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz	17
2.5.1	Unterschiedliche Szenarien	17
2.5.2	Neuberechnung Effektschätzer.....	18
2.6	Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (GRADE-Methodik)	18
3	Ergebnisse	21
3.1	PICO 1 – Überleben bei unterschiedlichen Therapieformen (Hypo-/Oropharynx)	21
3.1.1	Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 1).....	21
3.1.1.1	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 1)	22
3.2	PICO 2 – De-Eskalation der Standardtherapie.....	24
3.2.1	Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 2).....	24
3.2.1.1	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 2)	25

3.2.1.2	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der Primärliteratur (PICO 2)	27
3.2.1.3	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 2)	28
3.3	PICO 3 – Radiotherapie vs. Chirurgie	30
3.3.1	Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 3).....	30
3.3.1.1	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 3)	31
3.3.1.2	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der Primärliteratur (PICO 3)	33
3.3.1.3	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 3)	34
3.4	PICO 4 – Offene Chirurgie vs. roboterassistierte Chirurgie (TORS)	35
3.4.1	Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 4).....	35
3.4.1.1	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 4)	37
3.4.1.2	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der Primärliteratur (PICO 4)	38
3.4.1.3	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 4)	39
3.5	PICO 5 – Panendoskopie.....	40
3.5.1	Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 5).....	40
3.5.1.1	Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 5)	41
3.5.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien (Primärliteratur: RCTs und Beobachtungsstudien)	42
4	Evidenztabelle und Summary-of-Findings Tabellen.....	44
4.1	PICO 1 – Hypopharynxkarzinom – Überleben (aggregierte Evidenz, RCT + registerbasierte Studien)	44
4.2	PICO 2 De-Eskalation der Standardtherapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika und Ergebnisse – Registerbasierte Studien]	58
4.2.1	PICO 2.1 – De-Eskalation der Standardtherapie (Bestrahlung + Cisplatin vs. Bestrahlung + Cetuximab) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]	68
4.2.2	PICO 2.1 – De-Eskalation der Standardtherapie (Bestrahlung + Cisplatin vs. Bestrahlung + Cetuximab) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]	69
4.2.3	PICO 2.2 – De-Eskalation der Standardtherapie (IMRT allein vs IMRT + gleichzeitige Chemotherapie) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]	75
4.2.4	PICO 2.2 – De-Eskalation der Standardtherapie (IMRT allein vs IMRT + gleichzeitige Chemotherapie) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung].....	76
4.2.5	PICO 2.3 – De-Eskalation der Standardtherapie (Induktionsschemotherapie mit dosisreduzierter Bestrahlung vs Induktionsschemotherapie mit Standarddosis-Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]	79
4.2.6	PICO 2.3 – De-Eskalation der Standardtherapie (Induktionsschemotherapie mit dosisreduzierter Bestrahlung vs Induktionsschemotherapie mit Standarddosis-Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung].....	80

4.2.7	PICO 2.4 – De-Eskalation der Standardtherapie (Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] + Standard-Bestrahlung vs TORS + reduzierte Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika].....	82
4.2.8	PICO 2.4 – De-Eskalation der Standardtherapie (Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] + Standard-Bestrahlung vs TORS + reduzierte Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]	83
4.2.9	PICO 2.5 – De-Eskalation der Standardtherapie (Paclitaxel/Cisplatin+Bestrahlung mit 63,6Gray vs. Fluorouracil/Cisplatin+Bestrahlung 70,6Gray) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika].....	86
4.2.10	PICO 2.5 – De-Eskalation der Standardtherapie (Paclitaxel/Cisplatin+Bestrahlung mit 63,6Gray vs. Fluorouracil/Cisplatin+Bestrahlung 70,6Gray) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]	87
4.3	PICO 3.....	89
4.3.1	PICO 3– Chirurgie +/- adjuvante Therapie vs Radio(chemo-)therapie bei Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika und Ergebnisse – Registerbasierte Studien].....	89
4.3.2	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie [Studiencharakteristika]	102
4.3.3	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(Chemo)therapie (Endpunkte: Overall survival und Progression-free survival) [GRADE-Bewertung]	104
4.3.4	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Schluckfunktion) [GRADE-Bewertung].....	106
4.3.5	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Mundtrockenheit) [GRADE-Bewertung]	109
4.3.6	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Probleme beim Sprechen) [GRADE-Bewertung]	111
4.3.7	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Probleme mit den Sinnen) [GRADE-Bewertung]	112
4.3.8	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Problem mit Essen in Gesellschaft) [GRADE-Bewertung]...	113
4.3.9	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Physische Funktion) [GRADE-Bewertung]	115
4.3.10	PICO 3 – Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(chemo)therapie (Endpunkt: Veränderung des Geschmackssinnes) [GRADE-Bewertung].....	117
4.4	PICO 4.....	119
4.4.1	PICO 4 – Primäre transorale chirurgische Therapieverfahren vs. offene/externe klassische Chirurgie (Alle Endpunkte) [Studiencharakteristika]	119

4.4.2	PICO 4 – Primäre transorale chirurgische Therapieverfahren vs. offene/externe klassische Chirurgie (Alle Endpunkte) [GRADE Bewertung]	123
4.5	PICO 5.....	131
5	Anlagen	136
5.1	Suchstrategien und Treffermengen	136
5.1.1	PICO 1 – Überleben bei unterschiedlichen Therapieformen (Hypo-/Oropharynx)	136
5.1.2	PICO 2 – De-Eskalation der Standardtherapie	142
5.1.3	PICO 3– Radiotherapie vs. Chirurgie	146
5.1.4	PICO 4 – Offene Chirurgie vs. roboterassistierte Chirurgie (TORS)	151
5.1.5	PICO 5 – Panendoskopie	155
5.2	Genutzte Filter	159
6	Abbildungsverzeichnis	161
7	Tabellenverzeichnis	162
8	Literaturverzeichnis	163

1 Informationen zum Evidenzbericht

Der vorliegende Evidenzbericht enthält eine detaillierte Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse der systematischen Evidenzrecherche und -bewertung.

1.1 Autoren des Evidenzberichts

Katherine Taylor (KT), Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, (IMBEI, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

Oliver Bayer (OB), Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, (IMBEI, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz

1.2 Herausgeber

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

1.3 Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie



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



Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)

1.4 Finanzierung der Leitlinie

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

1.5 Kontakt

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

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

1.6 Zitierweise des Evidenzberichts

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Evidenzbericht 1.0, 2024, AWMF-Registernummer: 017- 082OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oro-und-hypopharynxkarzinom> (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.7 Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem wird eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie) erstellt. Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-082OL>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oro-und-hypopharynxkarzinom>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie wird außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar sein. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>

1.8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5FU	5-Fluorouracil
a	adjuvant
A(1-15)	Ausschlusskriterium
AD	Andreas Dietz
adj.	adjustiert
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMSTAR 2	Assessment of Multiple Systematic Reviews-2
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
cF	konventionelle Fraktionierung
CisFU	Cisplatin und 5-Fluorouracil
CRT	Chemoradiotherapie
CT	Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DAHANCA	Danish Head and Neck Cancer Study Group
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGHNOKHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
ECE	extrakapsulärer Ausbreitung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Stadium
EHNS	European Head and Neck Society
EORTC	European Organization for Research Treatment of Cancer
F-FDG	F-Fluorodeoxyglucose
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Material
ggf	gegebenenfalls
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray

Abkürzung	Erläuterung
HPV	Humane Papillomaviren
HPV16	Humanes Papillomavirus Subtyp 16
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
I ²	statistische Maßzahl zur Messung von Heterogenität
IC	Induktionstherapie
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
ITC	indirect treatment comparisons
KB	Keine Behandlung
KI	Konfidenzintervall
KT	Katherine Taylor
LRPFS	Lokoregional progressionsfreies Überleben
LRT	lokoregionale Therapie
MA	Meta-Analyse
MD	Mean Difference (mittlere Differenz)
MDADI	MD Anderson Dysphagia Inventory
NCDB	National Cancer Database
ND	neck dissection
NPV	negativer prädiktiver Wert
OB	Oliver Bayer
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OPSCC	Oropharyngeal Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
OPSCC	Oropharynxkarzinomen
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
OVID	Suchplattform für medizinische Datenbanken
p16	spezifisches HPV-Proteinen
PacCis	Paclitaxel und Cisplatin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie- Sonde
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und und Computertomographie
PF	Physische Funktion
PFS	Progressionsfreies Überleben

Abkürzung	Erläuterung
PhysF	Physical Functioning
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PM	positiven Resektionsrändern
PPV	positiver prädiktiver Wert
PRO	Subjektiver Bericht des Patientenerlebens
PT	Tracheostoma
QLQ-C30	Core Quality of Life Question from the EORTC
QLQ-H&N35	Head and Neck Cancer Quality of Life Module from the EORTC
QLQ-HN43	Updated version of the Head and Neck Cancer Quality of Life Module from the EORTC
QoL	Lebensqualität
R	Rand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Respiratorische Einschränkungen
Ref.	Referenz
RoB 2	Cochrane Risk of Bias 2 Tool
RoB2	Cochrane Risk of Bias 2 Tool
RR	Risk Ratio
RT	Radiotherapie
S	Chirurgie
s, o	Ergänzung zu funktionellen Qualitäten bezüglich der Erhebung als Patientenaussage (subjektiv), oder Messung/Prüfung (objektiv)
SE	Essen im sozialen Umfeld
SensP	Probleme mit dem Sinnen (Geschmack und Riechen)
SchF	Schluckfunktion
SF	Schlüsselfrage
SMD	standardisierten Mittelwertunterschiede
SnF	Riechfunktion
SoF	Summary of Findings
SP	Probleme beim Sprechen
SR	Systematischer Review
Tax	Taxane
TF	Schmeckfunktion
TL	totale Laryngektomie

Abkürzung	Erläuterung
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TORS	Transorale roboterassistierte Chirurgie
TOS	Transorale Chirurgie
TTCC	Spanish Head and Neck Cancer Group
UICC	Union for International Cancer Control
WB	Wilfried Budach
WHO	World Health Organization
X	Mundtrockenheit

2 Methoden des Evidenzberichts

2.1 Spezifizierung der Forschungsfragen

Während des Kick-Off Meetings, das am 26.11.2021 als Videokonferenz durchgeführt wurde, wurde entschieden, welche der im Antrag geplanten Schlüsselfragen (SF) evidenzbasiert und welche als Expertentexte bearbeitet werden sollten. Demnach sollen fünf Schlüsselfragen evidenzbasiert bearbeitet werden, alle weiteren Schlüsselfragen als Expertentext oder als Adaptierung aus den deutschen S3-Leitlinien Mundhöhlenkarzinom und Larynxkarzinom.

Die fünf als evidenzbasiert zu beantwortenden Schlüsselfragen wurden mittels PICO-Schema suchtauglich formuliert. Entsprechend der Empfehlung des Manuals für „Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien [Version 2.0]“ (1) wurde entschieden, die systematische Literatursuche iterativ-hierarchisch durchzuführen.

Während der Suche und Aufbereitung der Evidenz für die Schlüsselfrage 1 wurde deutlich, dass diese nicht präzise genug formuliert wurde und nach Absprache mit der Leitlinienkoordination wurde diese Frage deutlich reduziert auf Hypopharynx und den Endpunkt: „Überleben“. Bei Frage 2 zeigte sich, dass diese untergliedert werden sollte. Daraus entstanden die neuen Schlüsselfragen 2.1 bis 2.5.

Tabelle 1: Übersicht über die PICO-Schlüsselfragen

Abkürzung	Formulierung der Schlüsselfragen (SF)
SF1 (initial)	Wie ist das Überleben und Lebensqualität bei Oro- oder Hypopharynxkarzinomen mindestens 1 Jahr nach Therapieende?
SF1 (aktualisiert)	Wie ist das Überleben bei Hypopharynxkarzinomen mindestens 1 Jahr nach Therapieende?
SF2	Erzielt eine Deeskalation (Synonym: Deintensivierung) der Standardtherapie bei p16-positiven oder HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen gleiche oder nicht schlechtere Ergebnisse (genaue Beschreibung der Endpunkte unten) als bei p16-negativen oder HPV16-negativen Oropharynxkarzinomen?
SF2.1	Bestrahlung + Cisplatin vs. Bestrahlung + Cetuximab bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen
SF2.2	IMRT allein vs IMRT + gleichzeitige Chemotherapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen
SF2.3	Induktionsschemotherapie mit dosisreduzierter Bestrahlung vs Induktionsschemotherapie mit Standarddosis-Bestrahlung bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen
SF2.4	Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] + Standard-Bestrahlung vs TORS + reduzierte Bestrahlung bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen
SF2.5	Paclitaxel/Cisplatin+Bestrahlung mit 63,6 Gray vs. Fluorouracil/Cisplatin+Bestrahlung 70,6 Gray bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen

Abkürzung	Formulierung der Schlüsselfragen (SF)
SF3	Wie ist das Überleben und die Lebensqualität bei p16-positiven und/oder HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen nach primärer Bestrahlung oder Radiochemotherapie im Vergleich zur primären Chirurgie mit oder ohne adjuvante Therapie?
SF4	Sind bei Oro- bzw. Hypopharynxkarzinomen transorale chirurgische Therapieverfahren zur Resektion des Primärtumors den offenen klassischen externen Techniken in Hinblick auf Akutkomplikationen (bis zu einem Jahr ab Therapieende) und Spätfunktionalität (ab 1 Jahr nach Therapieende) überlegen?
SF5	Erhöht bei Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen die im Primärstaging nach Erstdiagnose obligatorische Panendoskopie die diagnostische Güte der Tumorausdehnung und Detektionsrate an Zweitkarzinomen in Vergleich zu der aktuell üblichen Bildgebung?

2.2 Suchstrategie

2.2.1 Recherche nach aggregierter Evidenz

Entsprechend des AWMF-Regelwerkes für Leitlinienentwicklung wurde zuerst pro Schlüsselfrage nach aggregierter Evidenz, d.h. nach systematischen Reviews und Meta-Analysen, gesucht. Dazu entwickelten wir mit Unterstützung einer Informationsspezialistin (Frau Lorena Cascant Ortolano) der Universitätsbibliothek Mainz, sensitive Suchstrategien für alle fünf PICO-Fragen. Für die Eingrenzung der Treffer auf systematische Reviews und Meta-Analysen nutzten wir einen validierte Filter der „Canada’s Drug and Health Technology Agency“ (2). Es wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE (via OVID), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Epistemonikos, Web of Science (Core Collection). Die Suchen wurden im Januar 2022 für PICO 1, im Februar 2022 für PICO 2, im April 2022 für PICO 3 & 4 und im Mai 2022 für PICO 5 ausgeführt.

2.2.2 Recherche nach Primärliteratur

Für den Fall, dass die PICO-Frage nicht ausreichend mittels aggregierter Evidenz beantwortet werden konnten, wurden im zweiten Schritt Suchen nach Primärliteratur (RCTs und ggf. Beobachtungsstudien) mittels validierter Filtern durchgeführt (3).

Außerdem wurden innerhalb der Treffermengen zusätzlich registerbasierte Studien identifiziert, die neben der aggregierten Evidenz und randomisiert-kontrollierten Studien für die Beantwortung der Schlüsselfragen und spezifischer Subgruppen (z.B. HPV-Status) von den Klinikern herangezogen wurden.

Die Suchstrategien für alle systematisch recherchierten Fragen im PICO-Format sind im Anhang dieses Dokuments detailliert dargestellt (Kapitel 5.1).

Für die Suche nach registerbasierten Studien innerhalb der Treffermenge der Primärliteratur nutzten wir einen selbst erstellten Filter in der Software Endnote® (Literaturverwaltungssoftware) mit folgenden Begriffen: „data

base"[title/abstract], „database“[title/abstract], „registry“[abstract],
„register“[abstract], „SEER“[abstract], „NCDB“[abstract], „DAHANCA“[abstract].

2.3 Literatúrauswahl

2.3.1 Titel- und Abstract-Screening

Das Titel- und Abstract-Screening wurde mit Hilfe der beiden Online-Screening-Tools Rayyan (PICO Frage 1) oder Covidence (PICO Fragen 2-5) unabhängig voneinander von zwei Methodiker*innen (KT und OB) durchgeführt.

Für die Sichtung der Titel- und Abstracts nutzten wir folgende Kriterien, um zu entscheiden, ob wir die Publikationen im zweiten Schritt auf Volltextebene prüfen würden. Hier wurden Treffen nur dann ausgeschlossen, wenn aus dem Titel oder Abstract deutlich hervorging, dass eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

1. Publikation nicht auf englisch, deutsch oder einer (süd-)westeuropäische Sprache (z.B. chinesisches)
2. Studiendesign für die jeweilige Fragestellung nicht relevant
3. Artikeltyp der Publikation nicht relevant [Editorial, narratives Review, Kommentar, Brief etc.]
4. Intervention oder Kontrollgruppe der Intervention für die jeweilige Fragestellung nicht relevant.
5. Falsche Krebsentität für die jeweilige Fragestellung.
6. Falsche Studienpopulation für die jeweilige Fragestellung trotz passender Krebsentität (z.B. Rezidive anstatt Primärtumore, HPV- anstatt HPV+ Tumore, andere Histologie: kein Plattenepithelkarzinom)
7. Veraltete Publikationen

Bei divergenten Entscheidungen zum Ein- oder Ausschluss eines Treffers (Schritt 1) gingen wir konservativ vor, d.h. der Treffer wurde zur Volltextsuchung überführt.

2.3.2 Auswahl auf der Basis von Volltexten

Nach Beschaffung der Volltexte all jener Publikationen, die im Titel-/Abstract-Screening als potenziell relevant eingestuft wurden, wurde diese von zwei unabhängigen Personen (KT, OB) anhand vorab festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien im Volltext gesichtet. Diese Kriterien bezogen sich zumeist auf die untersuchte Population (Oro-/Hypopharynx, z.B. HPV-Status), die Interventions- und die Kontrollgruppe, die Verfügbarkeit von relevanten Endpunkten und die Aktualität der Publikation. Unstimmigkeiten bezüglich Ein- oder Ausschluss wurden durch Diskussion zwischen den Methodiker*innen (KT, OB) und in seltenen Fällen nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren (AD, WB) geklärt.

Die in Tabelle 2 aufgeführten generischen Einschlusskriterien dienen der Orientierung. Pro Schlüsselfrage wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in Kapitel 3 dezidiert aufgelistet.

Tabelle 2: Generische Einschlusskriterien für die Literatúrauswahl nach dem PICO-Schema

Patient / Population	Oro-/Hypopharynx tumor, z.B. zusätzlich HPV-Status
Intervention	Definition der untersuchten Intervention / Maßnahme
Comparison	Definition der Kontrollgruppe
Outcomes (Endpunkte)	Studien wurden nur dann eingeschlossen, wenn mindestens einer der vordefinierten, zu untersuchenden Endpunkte (Outcomes) berichtet wurde.
Studiendesign	Systematische Reviews bzw. Meta-Analysen von RCTs oder Beobachtungsstudien wurden berücksichtigt. Im Falle fehlender aggregierter Evidenz aus Beobachtungs- oder Registerstudien genutzt und falls möglich zusammengefasst
Publikationsdatum	Für einzelne Schlüsselfragen wurden inhaltlich relevante Zeiträume vorab definiert.

Tabelle 3: Ausschlusskriterien für die Literatúrauswahl

Abkürzung (für Flow-Charts)	Genau Beschreibung des Ausschlusskriteriums
A1	Studiendesign entspricht nicht die Einschlusskriterien
A2	Studienpopulation < als 50% der in der Fragestellung spezifizierten Zielpopulation oder Ergebnisse sind nicht nach Krebsentität berichtet
A3	Publikation veraltet bezüglich Behandlung
A4	Intervention oder Endpunkt nicht relevant, ungeeignete oder unzureichend berichtete Endpunkte/ Effektschätzer (z.B. nicht getrennt nach Intervention oder Zusammenfassung von OS, PFS, DFS)
A5	aktuellere oder vollständigere Publikation vorhanden
A6	sys. Reviews oder Meta-Analysen ohne Ergebnisse (z.B. es wurden keine relevanten Studien gefunden)
A7	keine relevante Kontrollgruppe (entweder einarmige Studien oder Kontrollgruppe, die nicht den Einschlusskriterien entspricht)
A8	laufende Studie (ohne Ergebnisse)
A9	Fragestellung der Studie nicht relevant
A10	keine Vollpublikation (nur Abstract) oder Volltext nicht verfügbar
A11	Studie vorzeitig beendet
A12	Endpunkt nicht stratifiziert nach HPV-Status / kein HPV-Status berichtet
A13	Duplikat
A14	Sprache entspricht nicht den Einschlusskriterien
A15	Meta-Analyse von Effektschätzern aus Studiendesigns, die nicht den Einschlusskriterien entsprechen (z.B. mono-zentrische, retrospektive Fallserien)

2.4 Qualitative Bewertung der eingeschlossenen Publikationen

Systematische Reviews, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden von dem Methodiker*innen (KT und OB) nach [AMSTAR 2](#) bewertet (4). Die Bewertung nach AMSTAR 2 diente dazu, eine oder mehrere Übersichtsarbeiten auszuwählen, die als Grundlage für die Beantwortung der Forschungsfrage dienen konnten und die Qualität dieser Übersichtsarbeiten zu eruieren.

Die Bewertung von RCTs erfolgte pro eingeschlossener Studie mit dem Cochrane Risk of Bias 2 Tool (RoB2) (5,6).

2.5 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Wir suchten nach aggregierter Evidenz, d.h. systematischen Reviews mit oder ohne Meta-Analysen (SR/MA) mit Präferenz für SR/MA auf der Basis von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) oder kontrollierten Beobachtungsstudien.

Um die Aktualität des SR/MA zu gewährleisten, führten wir für alle eingeschlossenen SR/MA eine Aktualisierungssuche durch, und zwar ab dem Datum der letzten Suche, die im Methodenteil der jeweiligen Publikation berichtet wurde. Dies mit dem Ziel aggregierte Evidenz zu nutzen, ohne dabei aktuelle Studien zu verpassen, die zur Beantwortung der Schlüsselfragen beitragen könnten.

- (a) Fanden wir ein inhaltlich passende SR/MA, bei denen auch die eingeschlossenen Einzelstudien den Ein-/Ausschlusskriterien der PICO-Frage genügten, wurde der Effektschätzer und das dazugehörige Konfidenzintervall aus der SR/MA identisch aus der Publikation übernommen.
- (b) Fanden wir SR/MA, bei denen einzelnen Studien nicht den Einschlusskriterien der PICO-Frage genügten (z. B. gemischte Patientenskollektive, zu niedriger Anteil an HPV+ Patienten), berechneten wir den oder die Effektschätzer neu, indem wir nur jene Studien berücksichtigten, die den Einschlusskriterien der PICO-Frage entsprachen.
- (c) Wenn wir keine SR/MA fanden, suchten wir stattdessen nach Primärliteratur, nach individuellen RCTs und ggf. nach kontrollierten Beobachtungsstudien.
- (d) Auf den Wunsch der Leitlinienkoordinatoren und in Absprache mit den Verantwortlichen der AWMF suchten wir für einzelne Schlüsselfragen zusätzlich zu SR/MA, RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien ebenfalls nach bevölkerungsbasierten Registerstudien. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass es für die Gruppe der Hypo-/Oropharynx Tumore und spezifische Subgruppen (z. B. HPV+ vs. HPV- Patienten) für einzelne Fragestellungen keine klinischen Studien gibt in denen medizinische Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien).

2.5.1 Unterschiedliche Szenarien

Es gab vier unterschiedliche Szenarien bei der Suche und Zusammenfassung der Evidenz:

2.5.2 Neuberechnung Effektschätzer

Für wenige Schlüsselfragen berechneten wir neue Effektschätzer auf der Basis der inkludierten Einzelstudien (Szenario b). Die Effektschätzer wurden mit der Software „Review Manager, Version 5.4“ berechnet (7). Dichotome Endpunkte wurden als Risk Ratio (RR) oder Odds Ratio (OR) einschließlich des 95% Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Für kontinuierliche Endpunkte wurden die Mittelwertunterschiede (MD) bzw. die standardisierten Mittelwertunterschiede (SMD), ebenfalls mit 95 %-KI, berechnet.

2.6 Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (GRADE-Methodik)

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte wurde von zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe getrennt vorgenommen. Gemäß des GRADE-Ansatzes wurden die folgenden Aspekte bewertet, was zu einer Zunahme oder Abnahme des Vertrauens in die Evidenz führte (8).

Risiko der Verzerrung (Risk of Bias): Ein hohes Verzerrungsrisiko oder auch nur Bedenken hinsichtlich des Bias-Risikos in einer oder mehreren der eingeschlossenen Studien können das Vertrauen in die Evidenz verringern.

Inkonsistenz: Heterogenität zwischen den Studien, die nicht durch eine Subgruppenanalyse erklärt werden kann, kann das Vertrauen in die Evidenz verringern.

Indirektheit: Unterschiede zwischen der ursprünglichen PICO-Frage und den eingeschlossenen Studien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleichsgruppe oder Ergebnisse können das Vertrauen in die Evidenz beeinträchtigen. Insbesondere bei der Verwendung von Surrogat-Outcomes muss die Übertragbarkeit kritisch bewertet werden und das Vertrauen in die Evidenz muss möglicherweise herabgestuft werden.

Großer Effekt: Wenn der ermittelte Effekt groß ist (z.B. RR entweder >2,0 oder <0,5 auf der Grundlage einheitlicher Daten aus mindestens zwei Studien), kann dies zu einer Erhöhung des Vertrauens in die Evidenz führen.

Unser Vertrauen in die Evidenz wurde dann als einer von vier GRADE-Qualitätslevel des Vertrauens ausgedrückt (Tabelle 4)

Tabelle 4: Grade des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

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

Für die strukturierte Bewertung der Vertrauenswürdigkeit nach GRADE erstellten wir einen Entscheidungsbaum (siehe unten), den wir mit Fachleuten der AWMF diskutierten. Dieser ermöglichte es uns, durch die Beantwortung einer Abfolge von strukturierten Fragen, die sich auf die vier oben genannten Aspekte bezogen, einheitliche GRADE-Qualitätslevel (hoch, moderat, gering, sehr gering) pro Endpunkt zu vergeben. Alle spezifischen Gründe für Auf- oder Abwertungen wurden in den Evidenztabelle als Fußnoten dokumentiert.

Es gab weiterhin Raum für subjektive Auf- oder Abwertungen, falls es ungewöhnliche Bedingungen oder Charakteristika gab. Dies war nur sehr selten erforderlich und wurde ebenfalls als Fußnote dokumentiert. Ziel des Vorgehens war eine Vereinheitlichung der Entscheidungen mittels einer transparenten Methodik.

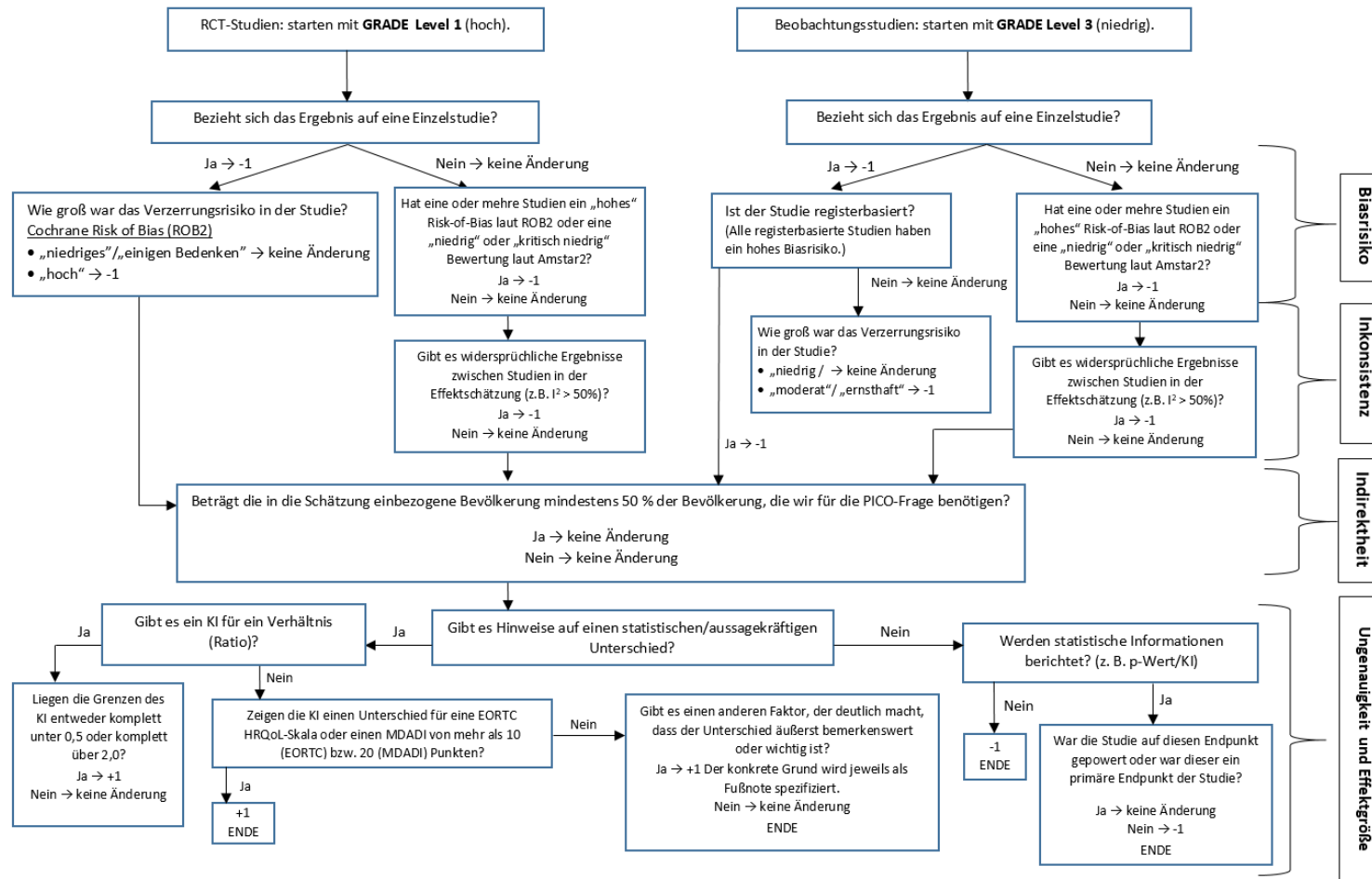


Abbildung 1: Flußdiagramm GRADE-Bewertung der Evidenz nach GRADE (RCTs und Beobachtungsstudien)

3 Ergebnisse

Im Folgenden finden sich die Beschreibungen der systematisch recherchierten Schlüsselfragen. Pro Frage wird zuerst die genaue Fragestellung im PICO-Schema benannt, danach folgen die Ein- und Ausschlusskriterien, in Abhängigkeit vom Studiendesign:

- (a) für die aggregierte Evidenz
- (b) für Primärliteratur (nur RCTs (und ggf. Beobachtungsstudien))
- (c) ggf. registerbasierte Studien

Nach den Tabellen mit den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien pro Evidenzlevel wird die genaue Treffermenge und die Auswahl mittels Flussdiagramm dargestellt.

3.1 PICO 1 - Überleben bei unterschiedlichen Therapieformen (Hypo-/[Oro]pharynx)

3.1.1 Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 1)

PICO 1: Wie ist das Überleben und Lebensqualität bei Oro- oder Hypopharynxkarzinomen bezüglich folgender Endpunkte mindestens 1 Jahr nach Therapieende?

(Diese PICO-Frage wurde im Laufe der Erstellung der Leitlinie angepasst, und zwar wurde die Population auf Patienten mit Hypopharynx eingeschränkt, s. Evidenzbericht)

Population	Personen mit Oropharynx- oder Hypopharynxkarzinom
Intervention	Chirurgie allein, Chemo allein Bestrahlung allein, Primäre Radiochemotherapie (platinbasiert)* Primäre ‚Bioradiation‘ (Cetuximab) Chirurgie + adjuvante Therapie
Comparison	Keine Kontrollgruppe (nur deskriptive Datenanalysen)
Outcome	OS Cancer-specific survival Distant metastasis free survival PFS LRPFS oSF, oSP, oX, oSnF, oTF, PT, permanent PEG PRO: sSnF, sTF QoL Skalen (QLQ-C30 und QLQ-HN35/QLQ-HN43): PhysF, SchF, SE, SP, X, SensP

PICO 1: Wie ist das Überleben und Lebensqualität bei Oro- oder Hypopharynxkarzinomen bezüglich folgender Endpunkte mindestens 1 Jahr nach Therapieende?

(Diese PICO-Frage wurde im Laufe der Erstellung der Leitlinie angepasst, und zwar wurde die Population auf Patienten mit Hypopharynx eingeschränkt, s. Evidenzbericht)

Zeitpunkt	mindestens 1 Jahr nach Therapieende (falls Therapieende nicht bekannt, Zeit ab Datum der Erstdiagnose)
Studiendesign	Nur prospektive und kontrollierte Studien (RCT oder Beobachtungsstudien)
Darstellung der Evidenz möglichst Risiko-stratifiziert: Tabak, Alkohol; Stratifizierung für HPV16 oder/und p16 nur bei Oropharynxkarzinomen. Stadienabhängige Stratifizierung in Abhängigkeit TNM7/8	

3.1.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 1)

Tabelle 5: Ein-/Ausschlusskriterien (PICO 1)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Systematische Reviews; Meta-Analysen
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Publikationsdatum	Studien zu Chirurgie, allein: ab 2000 Studien zu Chemotherapie, allein: ab 2004 Studien zu Bestrahlung, allein: ab 2017 Studie zur primären Radiochemotherapie (platinbasiert): ab 2017 Studien zur primären ‚Bioradiation‘ (Cetuximab): ab 2006 Studien zu Chirurgie + adjuvante Therapie: ab 2004
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A1, A2, A3, A4, A5, A15	

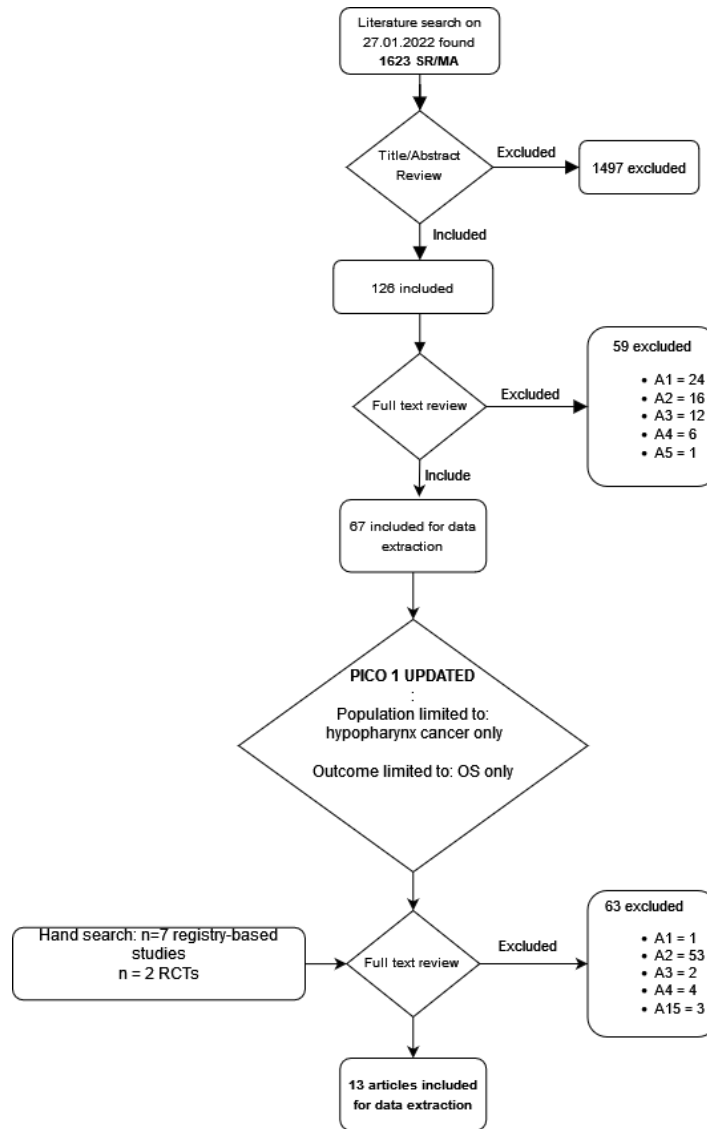


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 1)

3.2 PICO 2 - De-Eskalation der Standardtherapie

3.2.1 Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 2)

PICO 2: Erzielt eine Deeskalation/ Deintensivierung der Standardtherapie bei p16-positiven oder HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen gleiche oder nicht schlechtere Ergebnisse als bei p16-negativen oder HPV16-negativen Oropharynxkarzinomen?

(a) Vergleich HPV+ (de-eskaliert) vs. HPV- (Standardtherapie)

(b) HPV+ [De-eskalierte Therapie] vs. HPV+ [nicht-de-eskalierte Therapie]

Population	Oropharynxkarzinome (differenziert nach Krankheitsstadium)
Intervention	Deeskalation / Deintensivierung der Standardtherapie bei p16+/HPV16+ Patienten
Comparison	(a) Standardtherapie bei p16-/ HPV- Patienten (b) (nicht-de-eskalierte) Standardtherapie bei p16+/HPV+ Patienten
Outcome	OS Cancer-specific survival PFS LRPFS oSchF, oSP, oX, oSnF, oTF, PT, permanent PEG PRO: sSnF, sTF QoL Skalen (QLQ-C30 und QLQ-HN35/QLQ-HN43): PhysF, SchF, SE, SP, X, SensP
Zeitpunkt	mindestens 1 Jahr nach Therapieende (falls Therapieende nicht bekannt, Zeit ab Datum der Erstdiagnose)
Studiendesign	Nur RCT oder kontrollierte Beobachtungsstudien mit Subgruppenanalyse p16-positive und/oder HPV16-positive Oropharynxkarzinome

3.2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 2)

Tabelle 6: Ein-/Ausschlusskriterien aggregierte Evidenz (PICO 2)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Systematische Reviews; Meta-Analysen
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Endpunkte	müssen nach HPV-Status stratifiziert berichtet sein
Ausschlussgründe	
<p>Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung:</p> <p>A1, A2, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11</p>	

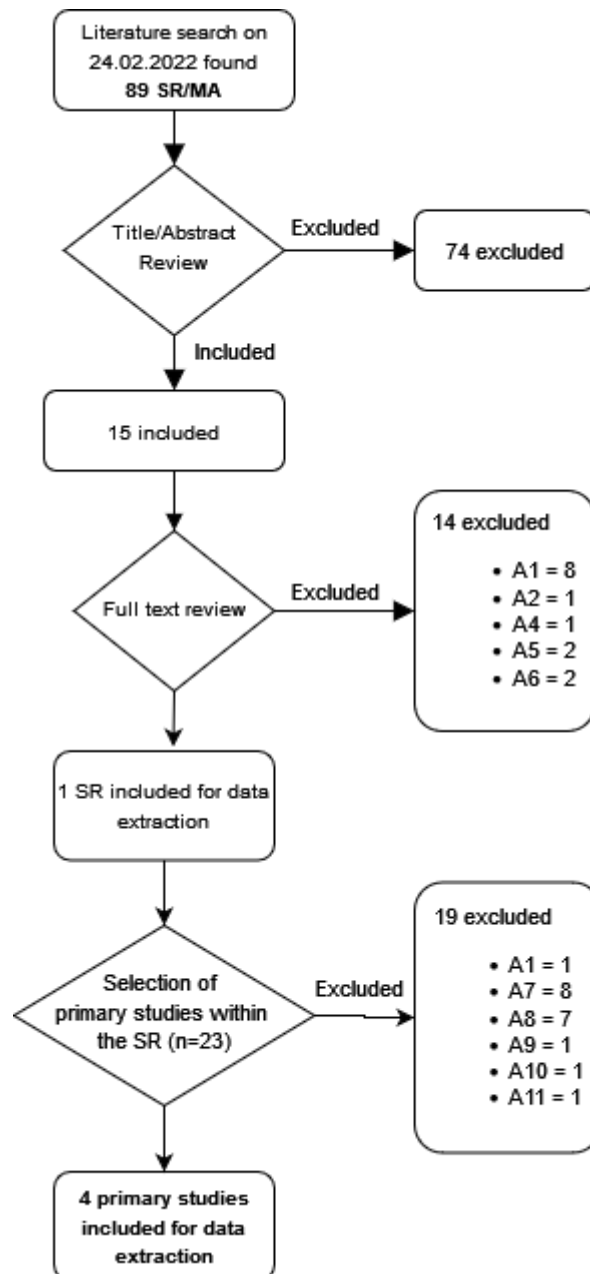


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 2)

Die vier inkludierten Primärstudien sind Teil des systematischen Reviews und werden daher Flussdiagramm für aggregierte Evidenz berichtet.

3.2.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der Primärliteratur (PICO 2)

Tabelle 7: Ein-/Ausschlusskriterien Primärliteratur (PICO 2)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Randomisierte-kontrollierte Studien (RCT)
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Endpunkte	müssen nach HPV-Status stratifiziert berichtet sein
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus	
Tabelle 3 fanden Anwendung:	
A10, A11, A12	

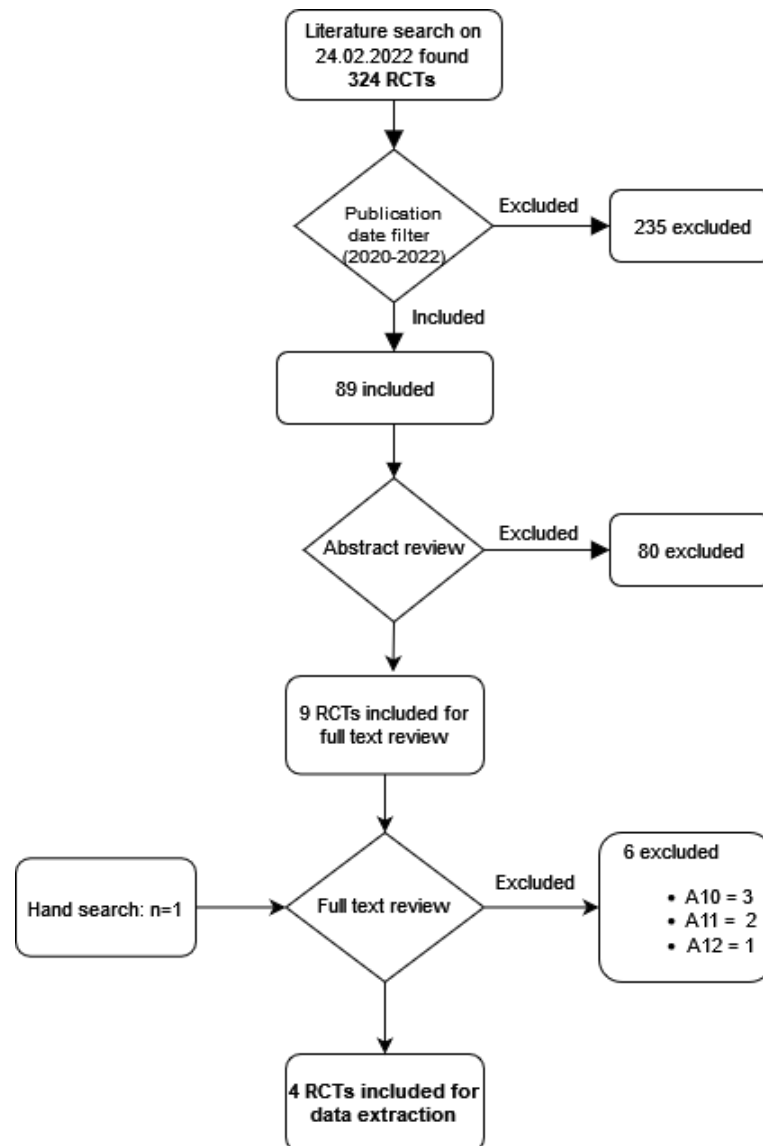


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 2)

3.2.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 2)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Registerbasierte Studien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Endpunkte	müssen nach HPV-Status stratifiziert berichtet sein
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A4, A10	

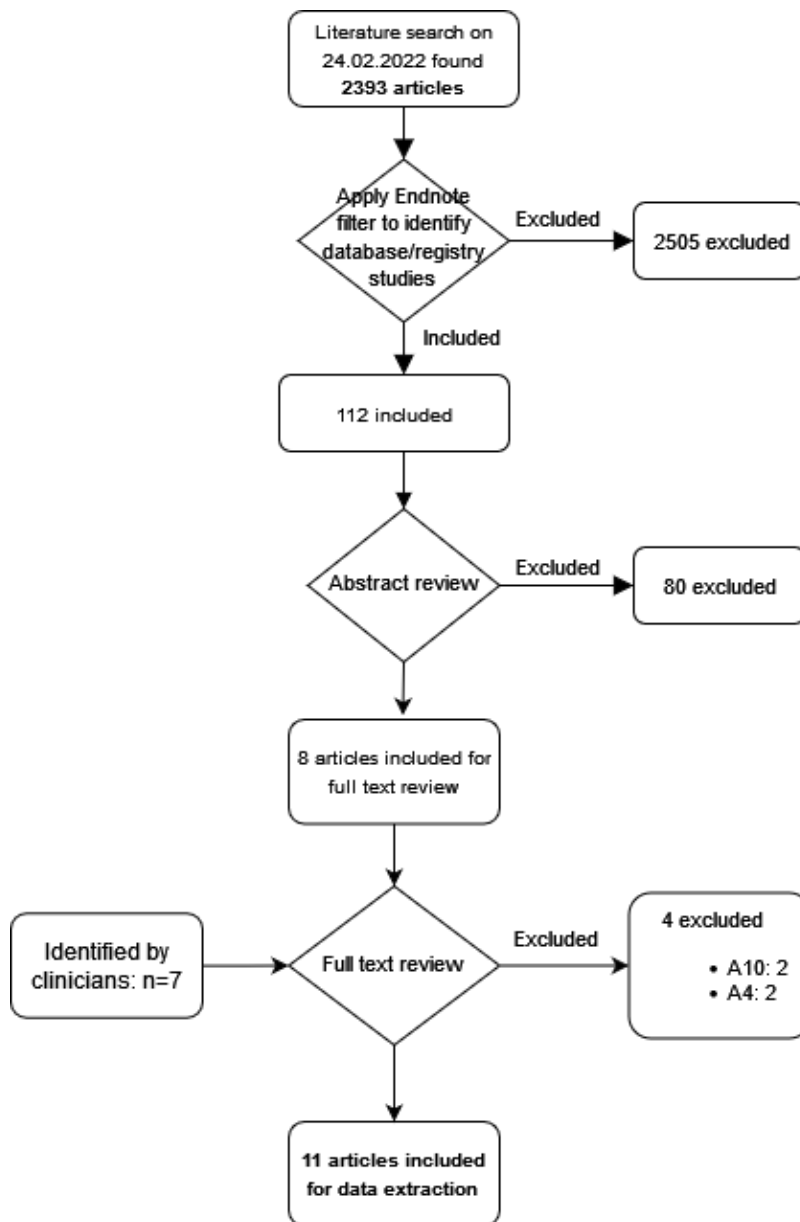


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 2)

3.3 PICO 3 - Radiotherapie vs. Chirurgie

3.3.1 Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 3)

PICO 3: Wie ist das Überleben und die Lebensqualität bei p16-positiven und/oder HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen nach primärer Bestrahlung oder Radiochemotherapie im Vergleich zur primären Chirurgie mit oder ohne adjuvante Therapie?

Population	p16-positive und/oder HPV16-positive Oropharynxkarzinome (differenziert nach Krankheitsstadium)
Intervention	Radiotherapie oder Radiochemotherapie
Comparison	Chirurgie mit oder ohne adjuvante Therapie
Outcome	OS Cancer-specific survival PFS LRPFS oSchF, oSP, oX, oSnF, oTF, PT, permanent PEG PRO: sSnF, sTF QoL Skalen (QLQ-C30 und QLQ-HN35/QLQ-HN43): PhysF, SchF, SE, SP, X, SensP
Zeitpunkt	mindestens 1 Jahr nach Therapieende (falls Therapieende nicht bekannt, Zeit ab Datum der Erstdiagnose)
Studiendesign	RCT oder kontrollierte Beobachtungsstudien (kann auch retrospektiv sein) mit Subgruppenanalyse p16-positive und/oder HPV16-positive Oropharynxkarzinome. Berücksichtigung Unterschiede TNM 7/8

3.3.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 3)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Registerbasierte Studien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Endpunkte	müssen nach HPV-Status stratifiziert berichtet sein
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A1, A2, A4, A6, A7, A9, A12, A13, A15	

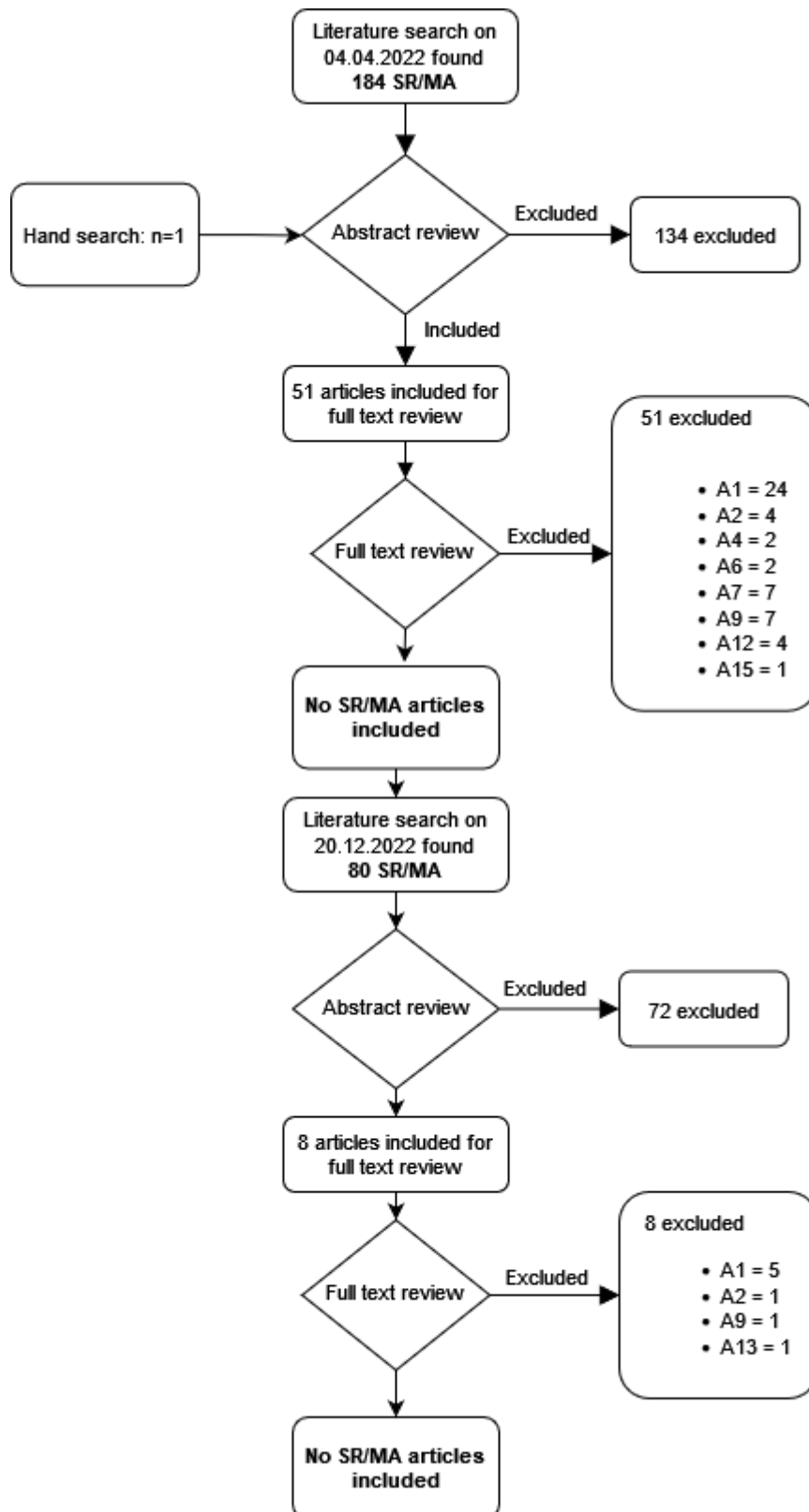


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 3)

3.3.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der Primärliteratur (PICO 3)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Randomisierte-kontrollierte Studien (RCT),
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Endpunkte	müssen nach HPV-Status stratifiziert berichtet sein
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A1, A2, A10	

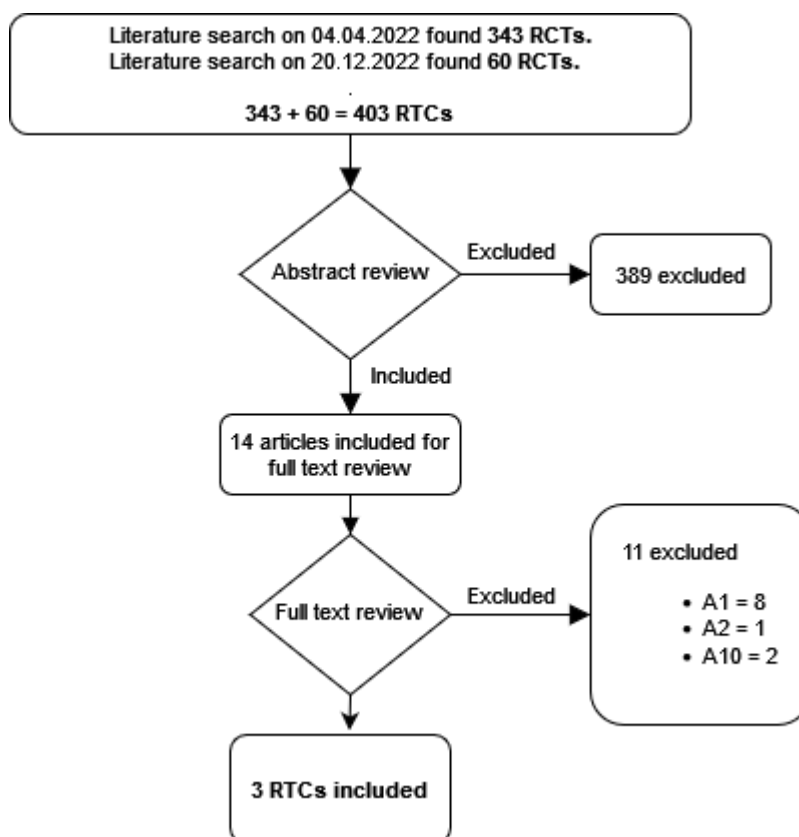


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 3)

3.3.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 3)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Registerbasierte Studien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Endpunkte	müssen nach HPV-Status stratifiziert berichtet sein
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A1, A7, A12	

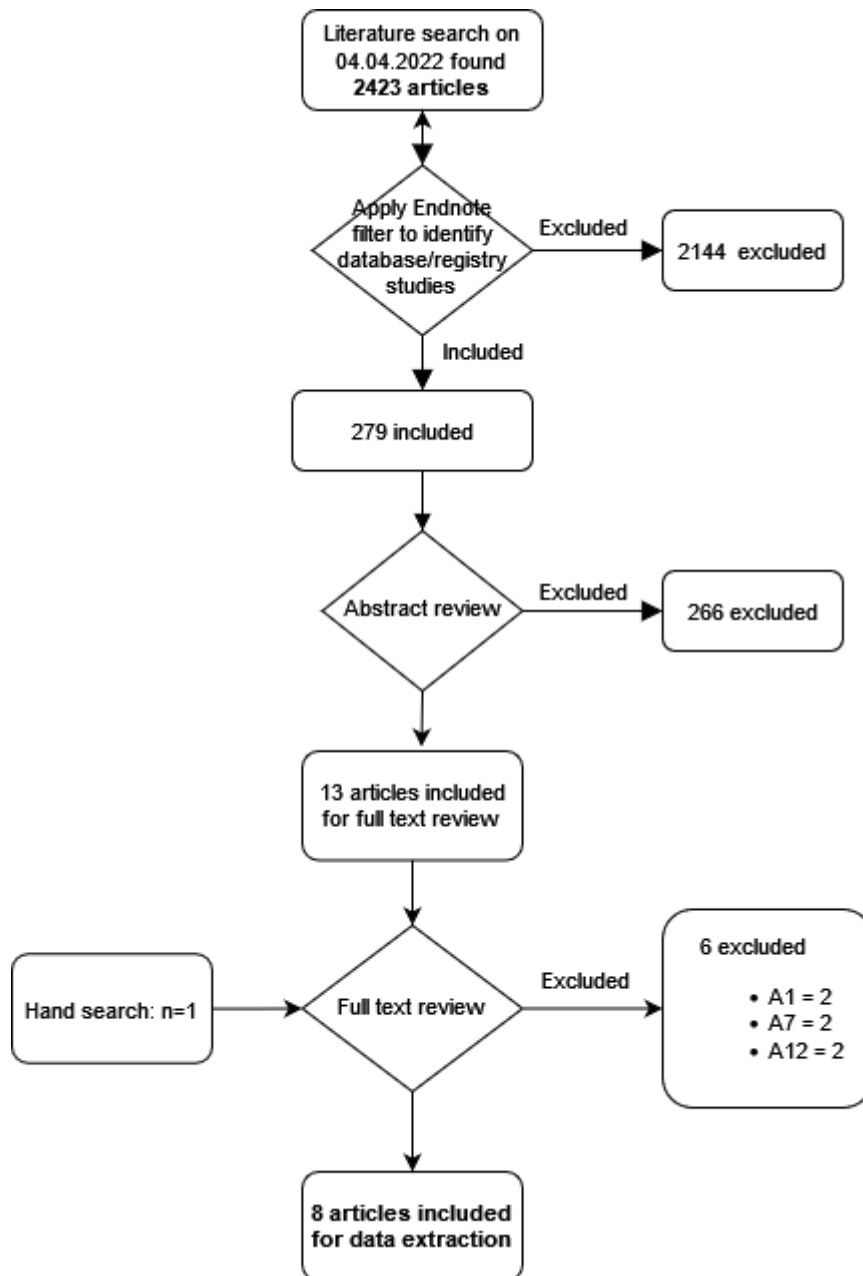


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 3)

3.4 PICO 4 - Offene Chirurgie vs. roboterassistierte Chirurgie (TORS)

3.4.1 Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 4)

PICO 4: Sind bei Oro- bzw. Hypopharynxkarzinomen transorale chirurgische Therapieverfahren zur Resektion des Primärtumors den offenen klassischen externen Techniken in Hinblick auf Akutkomplikationen und Spätfunktionalität überlegen?

Population	Oropharynxkarzinome Hypopharynxkarzinome (jeweils T1-T3, N<3b M0 R0-resektabel)
------------	---

PICO 4: Sind bei Oro- bzw. Hypopharynxkarzinomen transorale chirurgische Therapieverfahren zur Resektion des Primärtumors den offenen klassischen externen Techniken in Hinblick auf Akutkomplikationen und Spätfunktionalität überlegen?

Intervention	Primäre transorale chirurgische Therapieverfahren
Comparison	Primäre externe, offene klassische Chirurgie
Outcome	<p>Frühkomplikationen und Funktionalität (bis 1 Jahr):</p> <p>Tracheostoma</p> <p>Notwendigkeit einer PEG-Sonde</p> <p>Aspiration</p> <p>chirurgische Komplikationen (nur akut),</p> <p>Lappenrevision</p> <p>minor/major Komplikationen</p> <p>oSchF, oSP, oX, oSnF, oTF</p> <p>PRO: sSnF, sTF</p> <p>QoL Skalen (QLQ-C30 und QLQ-HN35/QLQ-HN43):</p> <p>PhysF, SchF, SE, SP, X, SensP</p> <p>Spätkomplikationen und Spätfunktionalität (ab 1 Jahr):</p> <p>PT</p> <p>permanente PEG</p> <p>Aspiration</p> <p>oSchF, oSP, oX, oSnF, oTF</p> <p>PRO: sSnF, sTF</p> <p>QoL Skalen (QLQ-C30 und QLQ-HN35/QLQ-HN43):</p> <p>PhysF, SchF, SE, SP, X, SensP</p> <p>Andere Endpunkte:</p> <p>OS</p> <p>Cancer-specific survival</p> <p>PFS</p> <p>LRPFS</p>
Zeitpunkt	<p>Akutkomplikationen bis 1 Jahr,</p> <p>Spätkomplikationen ab 1 Jahr nach Therapieende (falls Therapieende nicht bekannt, dann Datum der Erstdiagnose)</p>
Studiendesign	RCT oder kontrollierte Beobachtungsstudien (auch retrospektiv) oder Registerstudien

3.4.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 4)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Registerbasierte Studien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A1, A2, A4, A6, A7, A9, A12, A13, A15	

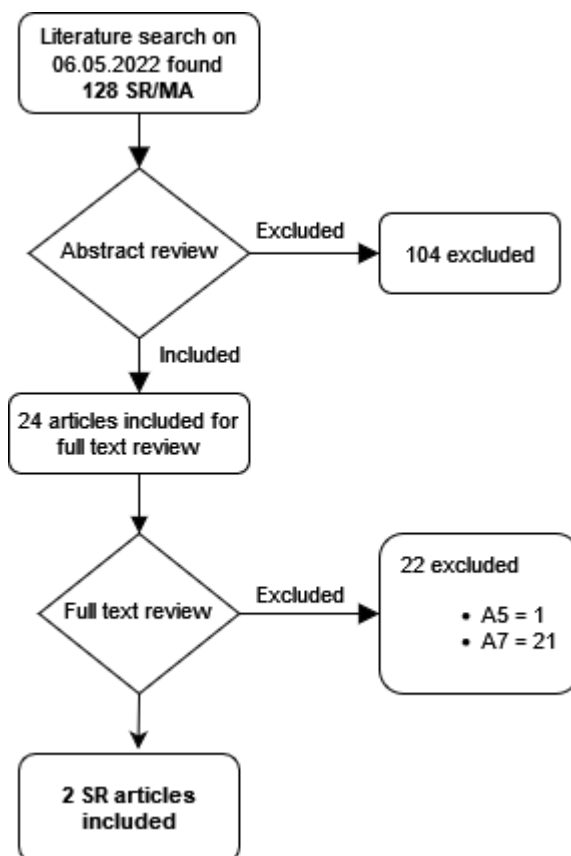


Abbildung 9: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 4)

3.4.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der Primärliteratur (PICO 4)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Randomisierte-kontrollierte Studien (RCT),
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Ausschlussgründe	
Es wurden keine Artikel auf Volltextebene ausgeschlossen, da die Treffer im Titel/Abstractscreening ausgeschlossen wurden.	

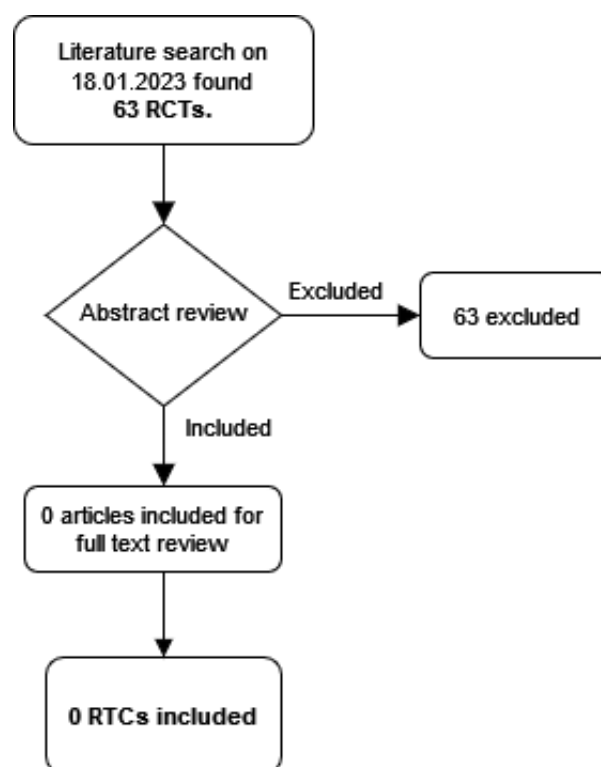


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 4)

3.4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 4)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Registerbasierte Studien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Ausschlussgründe	
Es wurden keine Artikel auf Volltextebene ausgeschlossen, da die Treffer im Titel/Abstractscreening ausgeschlossen wurden.	

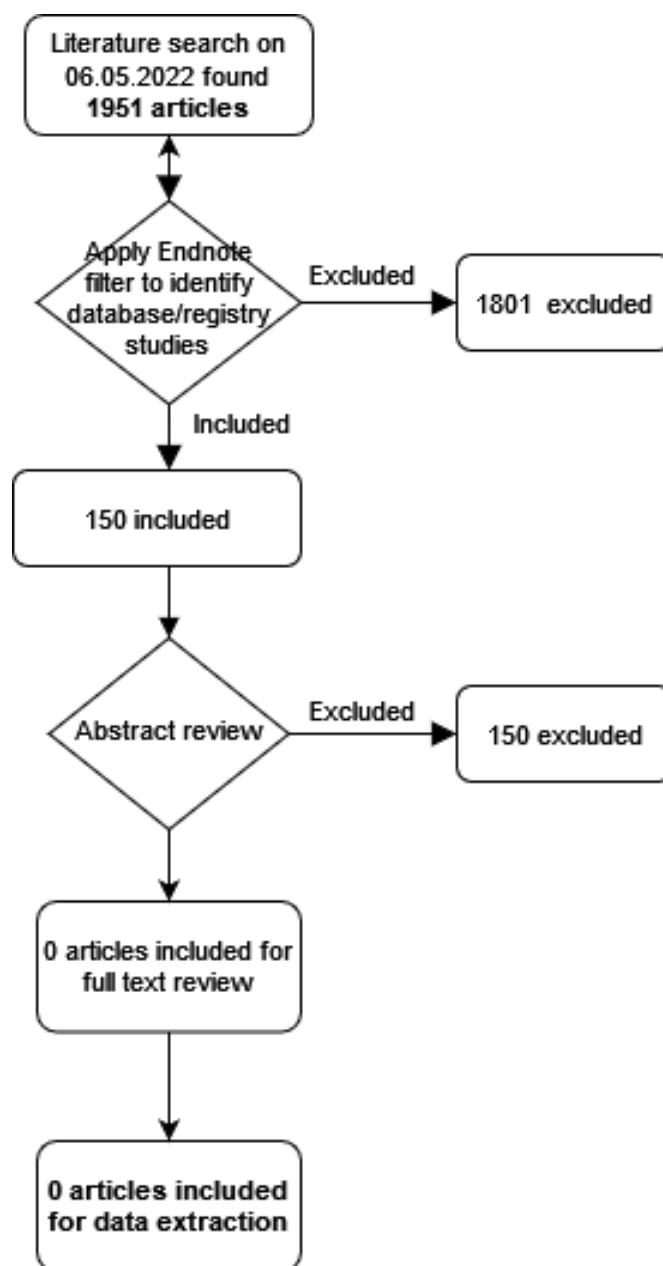


Abbildung 11: Flussdiagramm zur Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 4)

3.5 PICO 5 - Panendoskopie

3.5.1 Detaillierte Fragestellung im PICO-Schema (PICO 5)

PICO 5: Erhöht bei Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen die im Primärstaging nach Erstdiagnose obligatorische Panendoskopie (Endoskopie des gesamten oberen Aerodigestivtraktes in Narkose) die diagnostische Güte der Tumorausdehnung (Bestimmung der Tumorgrenzen zur Einschätzung der Resektabilität, R0) und Detektionsrate an Zweitkarzinomen in Vergleich zu der aktuell üblichen Bildgebung (PET-CT, hochauflösende CT, MRT Tesla hoch)?

Population	Oropharynxkarzinome Hypopharynxkarzinome (bei Erstdiagnose / Primärstaging)
Intervention	Andere Bildgebungsverfahren
Comparison	Panendoskopie im Rahmen des Primärstaging
Outcome	Anteil primärer falsch eingeschätzten R0-Resektionen, Detektion von Zweitkarzinomen; Stratifikation nach HPV
Zeitpunkt	Akutkomplikationen bis 1 Jahr, Spätkomplikationen ab 1 Jahr nach Therapieende (falls Therapieende nicht bekannt, dann Datum der Erstdiagnose)
Studiendesign	RCT oder kontrollierte Beobachtungsstudien oder Registerstudien

3.5.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 5)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Registerbasierte Studien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention	Panendoskopie bedeutet: mindestens Pharyngolaryngoskopie, Tracheobronchoskopie und Ösophagoskopie
Ausschlussgründe	
Es wurden keine Artikel auf Volltextebene ausgeschlossen, da die Treffer im Titel/Abstractscreening ausgeschlossen wurden.	

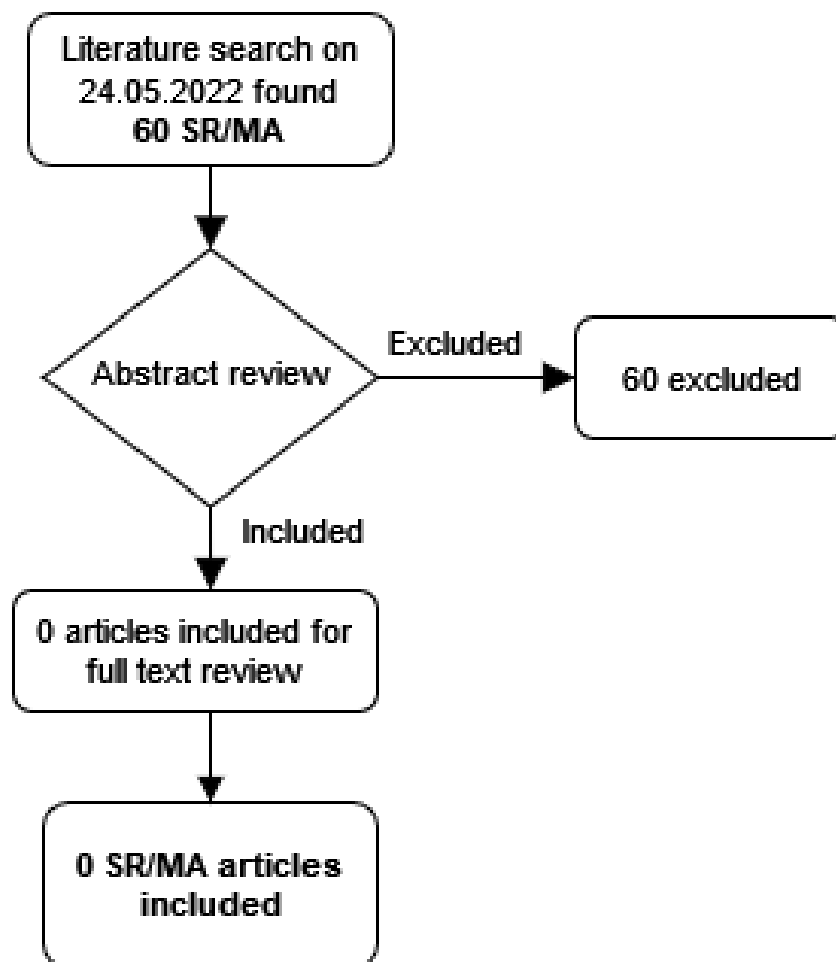


Abbildung 12: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 5)

3.5.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien (Primärliteratur: RCTs und Beobachtungsstudien)

Einschlussgründe	
Publikationstyp	Randomisierte-kontrollierte Studien (RCT) oder Beobachtungsstudien
Sprachen	englisch, deutsch, (süd-)westeuropäische Sprachen
Intervention / Studiendesign	Studien bei denen Interventionen direkt miteinander verglichen werden („Head-to-head“-Studien)
Ausschlussgründe	
Folgende Ausschlusskriterien aus Tabelle 3 fanden Anwendung: A1, A2, A4, A7, A9, A10, A13, A14	

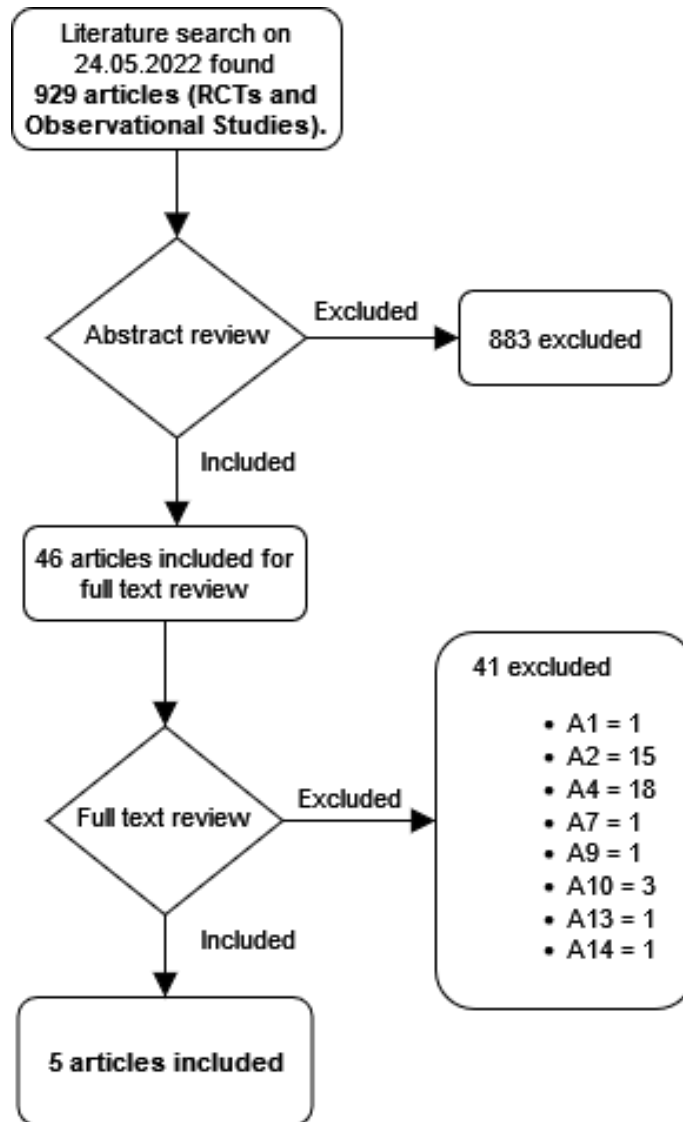


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 5)

4 Evidenztabelle und Summary-of-Findings Tabellen

4.1 PICO 1 - Hypopharynxtumore - Überleben (aggregierte Evidenz, RCT + registerbasierte Studien)

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.51, 8.64, 8.52, 8.62, 8.61

Referenz/ Studientyp	untersuchte Interventionen	Untersuchte Population	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen
aggregierte Evidenz				
Blanchard et al. (2013) (9) Meta-Analyse basierend auf gepoolten Individualdaten aus 5 RCTs	1. Induktionstherapie: nur Cisplatin + 5-Fluorouracil [PF] 2. Induktionstherapie: Taxane (Docetaxel or Paclitaxel) + PF [Tax-PF]	Gesamt: alle Kopf-Hals-Entitäten N=1772, Mundhöhle 14%, Oropharynx 39%, Larynx 22%, Hypopharynx 25%, Stadium I= 0%; Stadium II= 1%, III=16%, IV=83% AJCC (4. / 5. ed.), Männer 90%	Gesamtüberleben (5 Jahre, unadjustiert, 95%KI) medianer Follow-Up: 4,9 Jahre PF: 35,0% TPF: 42,4% Absolute Risikodifferenz +7,4% (2,3%-12,5%) Gesamtüberleben Hazard Ratio, adjustiert (95% KI) PF: Ref. Tax-PF: 0,79 (0,70-0,89) [GRADE: moderat] ^b	AMSTAR 2-Bewertung: 'kritisch niedrig'

		Oropharynx (n=461 aus N=1459 aus 4 RCTs, ohne RCTn°5: TTCC, 2002)	Gesamtüberleben Hazard Ratio, adjustiert (95% KI) PF: Ref. Tax-PF: 0,70 (0,56-0,87) [GRADE: moderat] ^b	
		Hypopharynx (n=385 aus N=1459 aus 4 RCTs, ohne RCTn°5: TTCC, 2002)	Gesamtüberleben Hazard Ratio, adjustiert (95% KI) PF: Ref. Tax-PF: 0,82 (0,64-1,06) [GRADE: moderat] ^b	
Lacas et al. (2017) (10) Meta-Analyse basierend auf gepoolten Individualdaten	1. Bestrahlungstherapie mit konventioneller Fraktionierung (RT-cF) 2. Bestrahlungstherapie mit veränderter Fraktionierung 'altered fractionation' (RT-aF)	Gesamtgruppe 11423 Patienten aus 33 Studien	Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) RT-konv. Fraktionierung : Ref. RT-"altered"-Fraktionierung: 0,94 (0,90-0,98) [GRADE: hoch] ⁺ (nur Hyperfraktionierung): 0,83 (0,74-0,92) [GRADE: hoch] ⁺ Absolute Risikodifferenz Überleben nach 5 -Jahren: +3,1% (1,3%-4,9%)	AMSTAR 2-Bewertung: 'kritisch niedrig'
		Oropharynx (4023 Patienten aus 25 Vergleichen)	Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) RT-konv. Fraktionierung : Ref. RT-"altered"-Fraktionierung: 0,97 (0,90-1,04) [GRADE: hoch] ^{+,*} Absolute Risikodifferenz Überleben nach 5 -Jahren: +2,3%	

		<p>Hypopharynx (1117 Patienten aus 25 Vergleichen)</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) RT-konv. Fraktionierung : Ref. RT-"altered"-Fraktionierung: 0,99 (0,87-1,12) [GRADE: moderat]^{+,d} Absolute Risikodifferenz Überleben nach 5 -Jahren: +2,4%</p>	
	<p>1. Bestrahlungstherapie mit konventioneller Fraktionierung + konkomitante Chemotherapie</p> <p>2. Bestrahlungstherapie mit veränderter Fraktionierung 'altered fractionation'</p>	<p>Gesamtgruppe 986 Patienten aus 5 Studien</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) RT-konv. + Chemotherapie Ref RT-"altered"-Fraktionierung: 1,22 (1,05-1,42) [GRADE: hoch]⁺</p> <p>Absolute Risikodifferenz Überleben nach 5 Jahren: -5,8% (-11,9%-0,3%)</p>	

<p>Dauzier et al., (2019) (11) Meta-Analyse basierend auf gepoolten Individualdaten</p>	<p>1. lokoregionale chirurgische Therapie, allein (LRT)</p>	<p>Gesamtgruppe 5000 Patienten aus 24 Studien, alle Kopf-Hals-Entitäten N=5000, Mundhöhle 32,4%, Oropharynx 26,4%, Larynx 17,2%, Hypopharynx 19,3%,</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT, allein: Ref LRT + Chemo: 0,92 (0,85-0,99) [GRADE: moderat]^{+,c} Absolute Risikodifferenz Überleben nach 5 Jahren: +4,4% (1,3%-7,5%)</p>	<p>AMSTAR 2-Bewertung: 'kritisch niedrig'</p>
		<p>Stadium I= 1,7%; Stadium II= 8,5%, III=36,2%, IV=48%, unbekanntes Stadium=5,8%, AJCC (4. / 5. ed.),</p>	<p>Gesamtüberleben- Hazard Ratio, adjustiert stratifiziert nach Zeitpunkt der Chemotherapie: LRT, allein: Ref. Induktionschemotherapie + LRT: 0,98 (0,88-1,10) [GRADE: niedrig]^{+,c,d} konkomitante Chemo + LRT: 0,78 (0,68-0,90) [GRADE: moderat]^{+,c} adjuvante Chemo + LRT: 0,91 (0,78-1,07) [GRADE: niedrig]^{+,c,d}</p>	
	<p>2. lokoregionale chirurgische Therapie (LRT) + Chemotherapie</p>	<p>Männer 85,2%</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT: Ref. LRT + Chemo: 0,95 (0,78-1,16) [GRADE: moderat]^{+,d}</p>	
	<p>616 Patienten mit Hypopharynxtumoren (315 in Gruppe 1 und 301 in Gruppe 2)</p>	<p>722 Patienten mit Oropharynxtumoren (345 in Gruppe 1 und 377 in Gruppe 2)</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT+/-CT: Ref. LRT: 0,88 (0,75-1,08) [GRADE: moderat]^{+,d}</p>	

<p>Lacas et al. (2021) (12) Meta-Analyse basierend auf gepoolten Individualdaten</p> <p><i>(In dieser Tabelle sind nur die für Hypopharynx und Oropharynx spezifischen Ergebnisse berichtet.)</i></p>	<p>1. lokoregionale Therapie + Induktionschemotherapie (LRT+/-CT)</p>	<p>402 Patienten mit Hypopharynxtumoren (188 in Gruppe 1 und 214 in Gruppe 2)</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT+/-CT: Ref. LRT: 0,80 (0,64-1,01) [GRADE: moderat]^{+,d}</p>	<p>AMSTAR 2-Bewertung: 'kritisch niedrig'</p>
	<p>2. lokoregionale Therapie (LRT)</p>	<p>844 Patienten mit Oropharynxtumoren (428 in Gruppe 1 und 416 in Gruppe 2)</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT+/-CT: Ref. LRT: 1,02 (0,85-1,21) [GRADE: moderat]^{+,d}</p>	
	<p>1. lokoregionale Therapie + konkomitante-Chemotherapie</p>	<p>722 Patienten mit Hypopharynxtumoren (361 in Gruppe 1 und 361 in Gruppe 2)</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT+/- CT: Ref. LRT: 0,88 (0,75-1,04) [GRADE: moderat]^{+,d}</p>	
	<p>2. lokoregionale Therapie (LRT)</p>	<p>1840 Patienten mit Oropharynxtumoren (712 in Gruppe 1 und 877 in Gruppe 2)</p>	<p>Gesamtüberleben - Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) LRT+/-CT: Ref. LRT: 0,82 (0,73-0,91) [GRADE: hoch]⁺</p>	

Randomisierte kontrollierte Studien				
<p>Pointreau et al. (2009) (13) Phase III RCT</p>	<p>1. Induktionstherapie: nur Cisplatin + 5-Fluorouracil [PF]</p> <p>2. Induktionstherapie: Taxane (Docetaxel or Paclitaxel) + PF [Tax-PF]</p>	<p>N=213, Hypopharynx 54%, Larynx 46%, Männer 93%, T2=18%, T3=67%, T4=15%</p>	<p>Organerhalt nach 3 Jahren PF: 57,5% TPF: 70,3% (p=0,03) [GRADE: moderat]^a</p> <p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert, 95%KI) medianer Follow-Up: 3 Jahre PF: 60% TPF: 60% (p=0,57) [GRADE: niedrig]^{a,d}</p>	<p>ROB2 Bewertung: "niedriges Risiko"</p>

<p>Lefebvre et al. (2012) (14) Phase III RCT</p>	<p>1. Chirurgie +/- Radiotherapie (S+/-RT) (n=94, 48%)</p> <p>2. Induktionstherapie +/- Radiotherapie +/- Chirurgie (IC +/- RT +/- S) (n=100, 52%)</p>	<p>194 randomisierte Patienten, Hypopharynxkarzinome, Männer 96%, (AJCC 1987) Stadium II=6%, Stadium III=57%, Stadium IV=37%</p>	<p>Gesamtüberleben (5 Jahre, unadjustiert, 95%KI) S+/-RT: 32,6% (23,0-42,1) IC+/-RT+/-S: 38,0% (28,4-47,6)</p> <p>Gesamtüberleben (10 Jahre, unadjustiert, 95%KI) S+/-RT: 13,8% (6,1-21,6) IC+/-RT+/-S: 13,1% (5,6-20,6)</p> <p>Gesamtüberleben Hazard Ratio, keine Angabe zur Adjustierung (95%KI) S+/-RT: Ref. IC+/-RT+/-S: 0,88 (0,65-1,19) [GRADE: moderat]^a</p> <p>Progressionsfreies Überleben (5 Jahre, unadjustiert, 95%KI) S+/-RT: 26,4% (17,5-35,4) IC+/-RT+/-S: 31,7% (22,5-40,9)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (10 Jahre, unadjustiert mit 95%KI) S+/-RT: 8,5% (2,0-15,0) IC+/-RT+/-S: 10,8% (3,8-17,9)</p> <p>Progressionsfreies Überleben - Hazard Ratio, keine Angabe zur Adjustierung (95%KI) S+/-RT: Ref. IC+/-RT+/-S: 0,81 (0,60-1,09) [GRADE: moderat]^{a,d}</p>	<p>ROB2 Bewertung: "niedriges Risiko"</p>
---	--	--	--	---

<p>...Lefebvre et al. (2012) (14) Phase III RCT</p>			<p>Progressionsfreies Überleben (einschließlich Zweitkrebs als Ereignis) (5 Jahre, unadjustiert mit 95%KI) S+/-RT: 24,1% (15,4-32,9) IC+/-RT+/-S: 26,8% (18,1-35,5)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (einschließlich Zweitkrebs als Ereignis) (10 Jahre, unadjustiert mit 95%KI) S+/-RT: 6,7% (1,2-12,1) IC+/-RT+/-S: 8,6% (2,3-14,9)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (einschließlich Zweitkrebs als Ereignis)</p> <p>Hazard Ratio (95%KI), keine Angabe zur Adjustierung S+/-RT: Ref. IC+/-RT+/-S: 0,83 (0,62-1,12) [GRADE: moderat]^{a,d}</p> <p>Fazit: Es gab keine Hinweise auf einen Unterschied im langfristigen Gesamtüberleben oder im progressionsfreien Überleben zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	
---	--	--	---	--

registerbasierte Studien				
<p>Hall et al. 2016 (15) Studie mit Registerdaten (1990-2010; Ontario Canada Cancer Registry)</p>	<p>1. Chemotherapie + Radiotherapie (CT+RT) (n=14,1%)</p> <p>2. Keine Behandlung oder 'Other' (n=402, 30%)</p> <p>3. Radiotherapie +/- Chirurgie (RT+/-S) (n=574, 43%)</p> <p>4. Chemoradiotherapie +/- Chirurgie (CRT+/-S) (n=154, 12%)</p> <p>5. Chirurgie +/- Radiotherapie (S+/-RT) (n=175, 13%)</p> <p>6. Chirurgie + Chemoradiotherapie (S+CRT) (n=14, 2%)</p>	<p>1333 Patienten, Hypopharynxkarzinome, Männer 82%, Keine Angaben zu Krankheitsstadium</p>	<p>Gesamtüberleben Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) CRT+/- S: Ref. RT+/-S: 0,87 (0,71-1,07), p=0,20 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d} S +/- RT & S+CRT: 0,96 (0,80-1,15), p=0,64 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d}</p> <p>Fazit: Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Chemoradiotherapie vor der chirurgischen Behandlung zu einer Verbesserung des Überlebens führt.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>multivariates Cox-Modell</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse

<p>Petersen et al. 2018 (16) Studie mit Registerdaten (1991-2010; Netherlands Cancer Registry & nationale Datenbank für Histo- und Zytopathologie [PALGA])</p>	<p>1. totale Laryngektomie (TL) +/- Radiotherapie (TL +/- RT) (n=567, 19%) 2. Radiotherapie (RT) (n=1311, 44%) 3. Chemo-radiotherapie (CRT) (n=752, 25%) 4. Chemotherapie (CT) (n=48, 2%) 5. Lokalchirurgie (LC) (n=50, 2%) 6. Keine Behandlung (KB) (n=271, 9%)</p>	<p>2999 Patienten, Hypopharynxkarzinome, Männer 79%, Stadium I=5%, Stadium II=10%, Stadium III=17%, Stadium IV=68%, (AJCC ed. unbekannt)</p>	<p>Gesamtüberleben (5 Jahre, unadjustiert) Gesamtgruppe: 29% TL+/-RT: 34% RT: 28% CRT: 34%</p> <p>Hazard Ratio, adjustiert (95%KI) T1-T2 TL +/- RT Ref. RT 1,05 (0,82-1,36) [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d} CRT 0,85 (0,63-1,15) [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d} T3-T4 TL +/- RT Ref. RT 1,80 (1,55-2,08) [GRADE: sehr niedrig]^{a,b} CRT 1,10 (0,94-1,28) [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d}</p> <p>Fazit: Es gab keine Unterschied im Überleben für T1-2 Patienten, die eine Laryngektomie erhielten im Vergleich zu jenen, die mit Radio-(chemo-)therapie behandelt wurden. Patienten im Stadium T3-4, die eine Laryngektomie erhielten, hatten ein besseres Überleben im Vergleich zu jenen, die mit Radiotherapie behandelt wurden.</p>	<p>Hohes Biasrisiko - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse</p>
<p>Kim und Lee, 2018 (17) Studie mit Registerdaten (2010-2015; SEER-Surveillance, Epidemiology, and End Results)</p>	<p>1. Chirurgie (S +/- (C)RT) (n=209, 24%) 2. Chemoradiotherapie (CRT) (n=648, 76%)</p>	<p>857 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen (T2-T4aM0), [AJCC ed. 7]</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert), alle Stadien: S: 37,9% vs CRT: 44,1% (p=0,18) T2-T3 S: 46,5% vs CRT: 48,7% (p=0,60) T4a S: 29,9% vs CRT 26,1% (p=0,44)</p> <p>Hazard Ratio, adjustiert (95%KI): T2-T3 S Ref. CRT 0,93 (0,67-1,3) p=0,68 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d} T4a</p>	<p>Hohes Biasrisiko - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse</p>

			<p>S Ref. CRT 0,88 (0,62-1,26) p=0,48 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,d} Fazit: Es gibt keine Hinweis auf einen Überlebensunterschied zwischen Radiochemotherapie und chirurgische Behandlung bei lokal fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen.</p>	- HPV-Status nur für 26% bekannt,
<p>Burbure et al., 2021 (18) Studie mit Registerdaten (2004-2016; National Cancer Database)</p>	<p>1. Chirurgie (S) (n=2383; 26%) bei lokal fortgeschrittenen Tumoren: - Chirurgie, allein (S) - Chirurgie + adjuvante S + a(C)RT</p> <p>2. Radiotherapie (RT) (n=1165; 13%)</p> <p>3. Chemoradiotherapie (CRT) (n=5766; 62%)</p>	<p>9314 Patienten, Hypopharynxkarzinome Stadium I-IVB (AJCC ed. nach Diagnosejahr) Männer 80%, Stadium I-II=17%, Stadium III=22%, Stadium IV=61%, HPV Status bekannt für n=1985 (21%), davon 21% HPV+</p>	<p>Gesamtüberleben (5 Jahre, unadjustiert) Stadium I : 45% Stadium II : 41% Stadium III : 38% Stadium IVA : 33% Stadium IVB : 21%</p> <p>Hazard Ratio, adjustiert (KI wurden im Artikel nicht berichtet) Stadium I (n=513) II (n=1078) CRT Ref. Ref. RT 0,80 1,04 S 1,08 1,08 (keine der Ergebnisse waren statistisch signifikant)</p> <p>Stadium III (n=2061) IVA (n=464) IVB(n=840) CRT Ref. Ref. Ref. RT 1,38 p<0,0008 1,4 p<0,0001 1,65 p=0,0011 S 1,06 1,02 1,21</p> <p>T1 (n=1260) T2 (n=3065) CRT Ref. Ref. RT 0,89 1,01 S 1,00 1,02 (Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant)</p> <p>Stadium T3 (n=2414) T4 (n=2309) CRT Ref. Ref.</p>	<p>Hohes Biasrisiko - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse - HPV-Status nur für 21% bekannt</p>

			<p>RT 1,86 p<0,0001 1,52 p=0,0002 S 1,00 0,86 p=0,0108</p> <p>GRADE-Bewertung für alle statistisch signifikanten HR-Ergebnisse: sehr niedrig^{a,b} GRADE-Bewertung für alle nicht statistisch signifikanten HR-Ergebnisse: sehr niedrig^{a,b,d}</p> <p>Fazit: Bei Stadium I/II hatte die Art der Behandlung keinen Einfluß auf das Überleben. Bei Stadium III/IV waren CRT und Chirurgie äquivalent. In den Stadien III-IV hat Bestrahlung ein schlechteres Überleben als Radiochemotherapie. T4 Tumore, die chirurgisch behandelt wurden, hatten ein besseres Überleben ggü. anderen Behandlungsmodalitäten.</p>	
<p>Hochfelder et al., 2021 (19) Studie mit Registerdaten (2004-2015; National Cancer Database)</p>	<p>1. Chirurgie+ aRT / aCRT (S+ aRT/aCRT) (S+ aRT n=298; S+CRT n=408) 2. Chemoradiotherapie (CRT) (n=5349)</p>	<p>6055 Patienten, Hypopharynxkarzinome</p> <p>Stadium III-IV, M0 (AJCC ed. 6 oder 7 je nach Diagnosejahr) Männer 81,4%, Stadium III=24,3%, Stadium IVA=51,5%, Stadium IVB=22,7%, IV, unbekannt=1,4%</p> <p>HPV Status bekannt für n=1106 (18%), davon 26% HPV+</p>	<p>Hazard Ratio, adjustiert (95%KI): CRT Ref. S+ aRT / aCRT 0,72 (0,64-0,80) p<0,001 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b}</p> <p>Fazit: Chirurgie mit adjuvanter Radio(-chemo)therapie ist im Vergleich zur Chemoradiotherapie mit einem besseren Überleben assoziiert.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse - HPV-Status nur für 26% bekannt

<p>Fan et al, 2022 (20) Studie mit Registerdaten (2004-2018; SEER-Surveillance, Epidemiology, and End Results)</p>	<p>1. ohne Chirurgie (no-S) (n=1236, 79%) 2. Chirurgie, allein (S) (n=118, 8%) 3. Chirurgie + Bestrahlung (S+aRT) (n=62, 4%) 4. Chirurgie + Radiochemotherapie (S+aCRT) (n=152, 10%)</p>	<p>1568 Patienten mit Hypopharynxtumoren (III-IV), III=22%, IV=78%, [AJCC ed. 7] HPV unbekannt</p>	<p>Gesamtüberleben (5 Jahre, unadjustiert) S: 37,8% vs no-S: 28,4% (p=0,18)</p> <p>Hazard Ratio, adjustiert (95%KI):</p> <table border="0"> <tr> <td>no-S</td> <td>Ref.</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>0,24 (0,18-0,32) p<0,001 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b,e}</td> </tr> <tr> <td>S + aRT</td> <td>0,57 (0,40-0,81) p=0,002 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>S + aCRT</td> <td>0,73 (0,59-0,92) p=0,007 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b}</td> </tr> </table> <p>Fazit: Bei lokal fortgeschrittenen Hypopharynxtumoren ist eine chirurgische Behandlung ggü. eine Behandlung ohne Chirurgie mit einem besseren Überleben assoziiert.</p>	no-S	Ref.	S	0,24 (0,18-0,32) p<0,001 [GRADE: sehr niedrig] ^{a,b,e}	S + aRT	0,57 (0,40-0,81) p=0,002 [GRADE: sehr niedrig] ^{a,b}	S + aCRT	0,73 (0,59-0,92) p=0,007 [GRADE: sehr niedrig] ^{a,b}	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse
no-S	Ref.											
S	0,24 (0,18-0,32) p<0,001 [GRADE: sehr niedrig] ^{a,b,e}											
S + aRT	0,57 (0,40-0,81) p=0,002 [GRADE: sehr niedrig] ^{a,b}											
S + aCRT	0,73 (0,59-0,92) p=0,007 [GRADE: sehr niedrig] ^{a,b}											

<p>Yang et al., 2022 (21) Studie mit Registerdaten (2010-2016; SEER-Surveillance, Epidemiology, and End Results)</p>	<p>1. Radiotherapie (RT) (n=65, 12%) 2. Chemoradiotherapie (CRT) (n=466, 88%)</p>	<p>531 Patienten, Hypopharynxkarzinome HPV-negativ (73%), HPV+ (27%) Männeranteil 83% Stadien III=24%; IVA=63%, IVB=13% [AJCC ed.7]</p>	<p>Gesamtüberleben Hazard Ratio, adjustiert (95%KI):</p> <p>HPV negativ RT Ref. CRT 0,45 (0,20-0,97), p=0,04 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b}</p> <p>HPV positiv RT Ref. CRT 0,05 (0,002-1,31), p=0,07 [GRADE: sehr niedrig]^{a,b}</p> <p>Fazit: Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine zusätzliche Chemoradiotherapie bei HPV+ Patienten zu einem besseren Überleben führt.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>- retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding - adjustierte Ergebnisse</p>
---	--	--	--	--

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gewertet wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

+ Kein Punktabzug für "kritisch niedrige" AMSTAR-2-Bewertung, da es sich um eine umfassende Meta-Analyse auf Basis von Individualdaten handelt

* Es wurde kein Punkt abgezogen wegen fehlenden Effekts für ein Outcome, da es sich um eine umfassende Meta-Analyse auf Basis von Individualdaten handelt

4.2 PICO 2 De-Eskalation der Standardtherapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika und Ergebnisse - Registerbasierte Studien]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.6, 8.11, 8.12, 8.13, 8.29, 8.30, 8.45, 8.33, 8.34, 8.44

Referenz/ Studientyp	untersuchte Interventionen	Untersuchte Population	Ergebnisse / GRADE Bewertung ⁺	Methodische Bemerkungen																								
Cheraglou et al., 2018 (22) Studie mit Registerdaten (2009-2013; National Cancer Data Base -NCDB)	1. Radiochemotherapie (CRT)	4443 Patienten, HPV+ Oropharynx-Plattenepithelkarzinome in 3 Stadien [AJCC 8 ed.): 1. Stadium I (n=1398; 84% Männer) 2. Stadium II (n=795; 86% Männer) 3. Stadium III (n=450; 86% Männer)	<u>Stadium I Patienten - HR, adjustiert (95% KI)</u> CRT: Referenz RT: 1,80 (1,06-3,04) S+aCRT: 0,74 (0,52-1,05) S+aRT: 0,70 (0,44-1,13) S: 1,33 (0,83-2,12)	Hohes Biasrisiko - multivariates Cox-Modell - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektionbias, Confounding																								
	2. Bestrahlung allein (RT)		<u>Stadium II Patienten - HR, adjustiert (95% KI)</u> CRT: Referenz RT: 2,20 (1,08-4,48) S+aCRT: 0,70 (0,41-1,18) S+aRT: 1,30 (0,54-3,10) S: 2,54 (1,26-5,11)																									
	3. Chirurgie + Radiochemotherapie (S+aCRT)		<u>Stadium III Patienten - HR, adjustiert (95% KI)</u> CRT: Referenz RT: 1,13 (0,38-3,38) S+aCRT: 0,52 (0,29-0,92) S+aRT: 0,73 (0,23-2,37) S: 0,80 (0,18-3,53)																									
	4. Chirurgie + Bestrahlung (S+RT)		<u>Gesamtüberleben (3 Jahre)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Stadium I</th> <th>Stadium II</th> <th>Stadium III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRT:</td> <td>91,3%</td> <td>82,8%</td> <td>71,9%</td> </tr> <tr> <td>RT:</td> <td>80,6%</td> <td>66,6%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>S+aCRT:</td> <td>94,9%</td> <td>87,8%</td> <td>84,9%</td> </tr> <tr> <td>S+aRT:</td> <td>94,7%</td> <td>84,9%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>S:</td> <td>91,2%</td> <td>63,0%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			Stadium I	Stadium II	Stadium III	CRT:	91,3%	82,8%	71,9%	RT:	80,6%	66,6%	-	S+aCRT:	94,9%	87,8%	84,9%	S+aRT:	94,7%	84,9%	-	S:	91,2%	63,0%	-
			Stadium I		Stadium II	Stadium III																						
CRT:	91,3%	82,8%	71,9%																									
RT:	80,6%	66,6%	-																									
S+aCRT:	94,9%	87,8%	84,9%																									
S+aRT:	94,7%	84,9%	-																									
S:	91,2%	63,0%	-																									
5. Chirurgie allein (S)	Fazit: Patienten im Stadium I, die ein aCRT erhielten, hatten ein besseres Überleben ggü. Patienten mit aRT. Patienten im Stadium II, die aCRT																											

			erhielten, hatten ein besseres Überleben als jene mit aRT oder S. Patienten im Stadium III, die nur eine CRT anstelle einer S+aCRT erhielten, hatten ein schlechteres Überleben. Bei Tumoren in niedrigeren Stadien ist es möglicherweise nicht ratsam, die Behandlung auf eine einzige Modalität zu beschränken.	
<p>Tam et al., 2020 (23) Studie mit Registerdaten</p> <p>(2010-2014; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. RT (+/- CT) 66-80Gy oder mehr (n=2049, 94,3%)</p> <p>2. RT (+/- CT) 50-65Gy (n=124, 5,7%)</p>	<p>2173 Patienten, HPV+ Oropharynxkarzinome Männer: 85,5%,</p> <p>Stadium I=1,0%, Stadium II=5,5%, Stadium III=20,8%, Stadium IV=72,7% [AJCC 7 ed.]</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert) medianer Follow-Up: 33,8 Monate): 66-80Gy: 88,5% 50-65Gy: 89,9% (p=0,57)</p> <p>HR, adjustiert -KI 95% 50-65Gy vs. 66-80Gy: 0,95 (0,52-1,74)</p> <p>Fazit: Bezüglich des 3-Jahresüberleben gibt es keine Hinweise für einen Unterschied zwischen Bestrahlung mit niedriger und hoher Dosis.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding
<p>Gabani et al., 2019 (24) Studie mit Registerdaten</p> <p>(2010-2014; National Cancer Data Base - NCDB)</p>	<p>1. RT (+/- CT) 66Gy oder mehr (n=655, 86,3%)</p> <p>2. RT (+/- CT) 50-65Gy (n=104, 13,7%)</p>	<p>759 Patienten, Oropharynxkarzinome nur HPV+</p> <p>Männer: 86.0%, T1=20.9%, T2=28,2%, T3=18,6%, T4=20,1%</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert) medianer Follow-Up: 33,8 Monate</p> <p><u>Gewichtet (Inverse-probabilty weighting)</u> 50-65Gy: 78,8% ≥ 66Gy: 79,2% (p=0.83)</p> <p>HR, adjustiert: kein signifikanter Unterschied zwischen die RT-Gruppen.</p> <p>Fazit: Es wurde kein Unterschied im 3-Jahresüberleben zwischen der Gruppe mit der niedrigeren RT-Dosis und der Gruppe mit der höheren Dosis festgestellt.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding

<p>White et al., 2019 (25) Studie mit Registerdaten (2010-2014; National Cancer Data Base - NCDB)</p>	<p>1. RT (+/- CT) 66Gy oder mehr (n=~188, ~16%) 2. RT (+/- CT) 50-65Gy (n=~980, ~84%)</p>	<p>1168 Patienten mit Oropharynxkarzinomen (OPSCC): (HPV+ = 617;52,8%) deeskalierte RT: ~ 104/617 HPV+ deeskalierte RT: ~ 84/551 HPV- Gesamtgruppe: Männer: 79.2%, T1=20.9%, T2=28.2%, T3=18.6%, T4=20.1%</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre, gematched) medianer Follow-Up für alle Patienten: 27,5 Monate; Propensity-matched für Alter und systemische Therapie: <u>HPV+ Patienten</u> deeskalierte RT: 83% konventionelle RT: 83% <u>HPV- Patienten</u> deeskalierte RT: 29% konventionelle RT: 61% Gesamtüberleben (5 Jahre, gematched) medianer Follow-Up für alle Patienten: 27,5 Monate; Propensity-matched für Alter und Systemische Therapie: <u>HPV+ Patienten</u> deeskalierte RT: 78% konventionelle RT: 80% (p=0,83) <u>HPV- Patienten</u> deeskalierte RT: 23% konventionelle RT: 51% (p= 0,0001) Fazit: Für HPV+ Patienten wurde weder ein Unterschied im 3-Jahres noch im 5-Jahresüberleben zwischen der RT-Gruppe mit niedrigerer und konventioneller Dosis gefunden.</p>	<p>Hohes Biasrisiko - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding - Propensity Matching</p>
--	--	--	---	---

<p>Yoshida et al., 2020 (26) Studie mit Registerdaten (2010-2014 ; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. Radiochemotherapie (CRT) 2. Bestrahlung allein (RT)</p>	<p>4473 Patienten, HPV+Oropharynx-Plattenepithelkarzinome [AJCC 8. ed] Stadium I Edition (bzw. T1-2N0-2bM0) (n=3883; 87% Männer)</p>	<p><u>Stadium I Patienten - HR adjustiert (95% KI)</u> RT: Referenz CRT: 0,78 (0,64-0,95)</p> <p><u>Gesamtüberleben (3 Jahre, gematched mittels Propensity Score):</u> medianer Follow-Up: 36,3 Monate CRT: 89,3% RT : 85,3%</p> <p><u>Stratifiziert nach N0 vs. N+ Subgruppe HR adjustiert (95% KI):</u> (1) Patienten in Stadium I-II nach [AJCC 7. ed.] RT: Referenz CRT: 1,65 (1,0-2,7), p=0,05</p> <p>(2) Patienten in Stadium III-IVA [AJCC 7. ed.] RT: Referenz CRT: 0,68 (0,56-0,84) p<0,001</p> <p><u>Gesamtüberleben (3 Jahre, gewichtet mittels Propensity Score):</u> (1) Patienten in Stadium I-II [AJCC 7. ed.] CRT: 79,1% vs RT 89,4%</p> <p>(2) Patienten in Stadium III-IVA [AJCC 7. ed.] CRT: 88,9% vs RT 85,6%</p> <p>Fazit: Die Behandlung mit Radiochemotherapie (CRT) war mit einem verbesserten Gesamtüberleben ggü. der alleinigen Radiotherapie (RT) assoziiert, jedoch nur für HPV+ Patienten mit Lymphknoten-positivem OPSCC, aber nicht für Patienten mit Lymphknoten-negativem OPSCC im Stadium I.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - multivariates Cox-Modell - Subkohorte gematched mit Propensity Score - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding
---	--	--	--	--

<p>Soliman et al., 2022 (27) Studie mit Registerdaten (2010-2017; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. Chirurgie (S) (n=3232; 21,5%) 2. Chirurgie + aRT (S+aRT) (n=11804; 78,5%)</p>	<p>15036 Patienten, HPV+ Oropharynxkarzinome Männer: 12.564 (83,6%), T1=54%, T2=46% n=6661 Patienten ohne Adverse Feature (AF)*; T1=57%, T2=43%; S+aRT=68% n=8375 Patienten mit Adverse Features; T1=52%, T2=48%; S+aRT=87%</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert): AF positiv : 90,8% vs AF negativ: 94,3, p<0,001 <u>gematched mittels Propensity Score (n=1678) - HRadj (95% KI)</u> S + aRT vs S: 0,6 (95%CI: 0,4-0,7), p<0,001 Fazit: Die Patienten mit "Adverse Features", die eine adjuvante RT erhielten, hatten ein besseres Überleben ggü. jenen Patienten, mit nur einer chirurgischer Behandlung.</p>	<p>Hohes Biasrisiko - multivariates Cox-Modell, Propensity-Matching, -keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design, - Missklassifikation, Selektion, Confounding</p>
<p>Goel et al., 2018 (28) Studie mit Registerdaten (2010-2014 ; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. Chirurgie +adjuvante Radiochemotherapie (S+aCRT) 2. Chirurgie+ adjuvante Bestrahlung (S+aRT)</p>	<p>2164 Patienten (83,4% Männer), Oropharynx-Plattenepithelkarzinome mit intermediären Risikofaktoren**, HPV+ (72,7%), pT Stadien: - aCRT pT1-T2: 76,3%, pT3-T4: 19,0%, fehlt: 4,7% - aRT pT1-T2: 76,3%, pT3-T4: 21,8%, fehlt: 2,0 %</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre, nicht adjustiert) medianer Follow-Up: 48,6 Monate <u>HPV+:</u> S+aCRT: 92,5% vs. S+aRT : 94,0 % (p=0,88) <u>HPV-:</u> S+aCRT: 76,9% vs. S+aRT : 71,9 % (p=0,37) Subkohorte gematched mittels Propensity Score (n=1551): Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert) <u>HPV+ (n=1127)</u> S+ aCRT: 91,9% vs. S+ aRT : 94,0 % (p=0,62) <u>HPV- (n=424):</u> S+ aCRT: 73,7% vs. S+aRT : 71,9 % (p=0,84) HPV+ Patienten (n=1127) - HR adjustiert (95KI%) S+ aRT: Ref. S+ aCRT: 0,99 (0,64-1,56), p=0,98 HPV-Patienten (n=424) - HR adjustiert (95KI%)</p>	<p>Hohes Biasrisiko - multivariates Cox-Modell - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding</p>

			<p>S+ aRT: Ref. S+ aCRT: 0,84 (0,55-1,29) p=0,42</p> <p>Fazit: Patienten mit intermediären Risikofaktoren (einschließlich HPV-negativer Tumore), die mit Chirurgie+ aCRT behandelt werden haben keine bessere Überlebensrate jene, die nur mit Chirurgie +aRT behandelt werden.</p>	
<p>An et al., 2017 (29) Studie mit Registerdaten (2010-2012 ; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. Chirurgie + adjuvante Radiochemotherapie (S+ aCRT) (n=498) 2. Chirurgie + adjuvante Bestrahlung (S+ aRT) (n=306)</p>	<p>1043 Oropharynx-Plattenepithelkarzinome HPV+, davon 43,5% mit extrakapsulärer Ausbreitung (ECE) Männer 83,8% pT1-T2=89,2%, pT3-T4=8,1%</p>	<p>Gesamtüberleben (3 Jahre) mit vs. ohne ECE mit ECE: 89,3% vs ohne ECE 93,6% (p=0,01)</p> <p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert) medianer Follow-Up: 28,4 Monate S+ aRT: 89,6% S + aCRT: 89,3% (p=0,55)</p> <p>gemacht mittels Propensity Score (n=132; 66 pro Gruppe): S + aCRT: 89,3% S + aRT: 89,6% (p=0,44)</p> <p>Fazit: Bei Patienten mit HPV-positiven OPSCC ist eine ECE mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Es gab keinen Überlebensvorteil bei OPSCC (HPV+)ECE-Patienten bei Patienten mit Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie (S + aCRT) vs (S + aRT).</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Daten zu Raucherstatus, Performance-Status, Ausbreitung des ECE - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding
<p>Day et al., 2020 (30) Studie mit Registerdaten (2010-2015; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. Chirurgie (S) (n=442; 17%) 2. Chirurgie + aRT (S+aRT) (n=973; 37%)</p>	<p>2663 Patienten, HPV+ Oropharynxkarzinome Männer: 87%; Stadium I=49%, Stadium II=42%; Stadium III=7%, Stadium IV=3% (AJCC 8 ed.)</p>	<p>Gesamtüberleben (4 Jahre, unadjustiert): S ohne ECE: 93% vs. S mit ECE: 86% (p<0,0001)</p> <p><u>Patienten mit ECE</u> S: 71% vs. S+aRT: 88% vs. S+aCRT: 87% (p<0.0001)</p> <p><u>Patienten ohne ECE</u></p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - multivariates Cox-Modell, Propensity-Matching, -keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik

	<p>3. Chirurgie + aCRT (S+aCRT) (n=1248 ; 47%)</p>	<p>n=1051 mit ECE; S=10%, S+aRT=16%, S+aCRT=74%</p> <p>n=1612 ohne ECE; S=21%, S+aRT=50%, S+aCRT=30%</p>	<p>S: 90% vs. S+RT: 95% vs. S+aCRT: 91% (p=0,05)</p> <p><u>Patienten mit ECE (pN1)- adjustierte HR (95%KI):</u> S vs S+ aCRT : 1,5 (0,8-3,0), p=0,24 S vs. S+ aRT: 1,2 (0,7-2,3), p=0,54</p> <p><u>Patienten mit ECE (pN2)- adjustierte HR (95%KI):</u> S vs S+ aCRT : 5,4 (2,8-10,5), p<0,001 S vs. S+ aRT: 1,0 (0,2-4,5), p=0,96</p>	<p>möglicherweise heterogen - retrospektives Design, - Missklassifikation, Selektion, Confounding</p>
--	--	--	---	---

<p>Ajmani et al., 2017 (31) Studie mit Registerdaten (2010-2013 ; National Cancer Data Base -NCDB)</p>	<p>1. Chirurgie+ adjuvante Radiochemotherapie (S+ aCRT) 2. Chirurgie+ adjuvante Bestrahlung (S+ aRT) 3. Chirurgie ohne adjuvante Behandlung (S allein)</p>	<p>6984 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Oropharynx (~33%): HPV+: 25,7% HPV-: 7,4%, Hypopharynx: ~3,5%</p> <p>alle HNSCC mit mindestens einem Hochrisikofaktor:</p> <p>(a) extrakapsulärer Ausbreitung (ECE) und/oder (b) positiven Resektionsrändern (PM)</p>	<p><u>HNSCC-Patienten mit extrakapsulärer Ausbreitung (ECE) - HR adjustiert (95KI%)</u> S + aRT: Ref. S+ aCRT: 0,83 (0,71-0,97) S allein: 1,90 (1,60-2,26)</p> <p><u>HNSCC-Patienten mit positiven Resektionsrändern (PM) - HR adjustiert (95KI%)</u> S + aRT: Ref. S+ aCRT: 0,89 (0,77-1,04) S allein: 1,40 (1,20-1,63)</p> <p><u>Oropharyntumore HPV+ mit ECE - HR adjustiert (95KI%)</u> S + aRT: Ref. S+ aCRT: 0,94 (0,47-1,88) S allein: 3,43 (1,58-7,42)</p> <p><u>Oropharyntumore HPV+ mit PM - HR adjustiert (95KI%)</u> S + aRT: Ref. S + aCRT: 0,54 (0,32-0,90) S allein: 1,32 (0,65-2,69)</p> <p><u>Oropharyntumore HPV- mit ECE - HR adjustiert (95KI%)</u> S + aRT: Ref. S+ aCRT: 0,83 (0,70-0,98) S allein: 1,87 (1,57-2,24)</p> <p><u>Oropharyntumore HPV- mit PM - HR adjustiert (95KI%)</u> S + aRT: Ref. S + aCRT: 0,91 (0,78-1,06) S allein: 1,41 (1,21- 1,66)</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <ul style="list-style-type: none"> - multivariates Cox-Modell - keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding
---	--	--	---	---

			Fazit: Eine aCRT scheint bei Patienten mit HPV-negativen Tumoren vorteilhafter zu sein als eine aRT bei extrakapsulärer Ausbreitung (ECE) und bei Patienten mit HPV-positiven Tumoren & positiven Resektionsrändern (PM).	
--	--	--	--	--

Fenlon et al., 2021 (32) Studie mit Registerdaten (2010-2017; National Cancer Data Base - NCDB)	1. Chirurgie + aRT (n=4897, 34,8%) 2. Chirurgie + aCRT (n=9174, 65,2%)	Gesamtkohorte: 14.071 Patienten, p16+ Oropharynxkarzinome Männer: 84,4%, (AJCC ed. 8) Stadium I=48,2%, Stadium II=33,8%, Stadium III=4,7%, Stadium IV=4,4% Subkohorte mit ECE: n=3333 extrakapsulärer Ausbreitung (ECE), n=4316 positiven Resektionsrändern (PM), n= 5491 ECE unbekannt, n=522 PM unbekannt	Gesamtüberleben (adjustierte HR; medianer Follow-Up: 46 Monate): <u>Patienten mit extrakapsulärer Ausbreitung (ECE)</u> aCRT vs. a RT: 0,9 (0,7-1,3) <u>Patienten mit positiven Resektionsrändern (PM)</u> aCRT vs. aRT: 1,1 (0,7-1,7) <u>Patienten mit ECE + PM</u> aCRT vs. aRT: 0,8 (0,4-1,4) Fazit: Bei ECE, PM oder ECE+PM gab es keinen Hinweis, dass eine adjuvante Radiochemotherapie (aCRT) zu einem besseren Überleben gegenüber der adjuvanten Radiotherapie (aRT) führt.	Hohes Biasrisiko - multivariates Cox-Mod - -keine Daten zu Raucherstatus - HPV+ Diagnostik möglicherweise heterogen - retrospektives Design, -Missklassifikation, Selektion, Confounding
---	---	--	---	---

* Zu den analysierten Adverse Features gehörten der makroskopische oder mikroskopische Resttumor (positive chirurgische Ränder), extrakapsuläre Ausbreitung (ECE), Tumorzellen in den Lymphknoten Level 4/5 oder in den retropharyngealen Lymphknoten und das mikroskopische Vorhandensein von Tumorzellen in den Lymphbahnen oder Blutgefäßen (lymphovaskuläre Invasion)

** pT3-T4-Erkrankung, ≥2 positive Lymphknoten, Tumorzellen in den Lymphknotenlevel 4/5 und/oder lymphatische Invasion

+Begründungen der Grade-Bewertung:

alle hier dargestellten Endpunkte erhalten eine "sehr niedrige" GRADE-Bewertung, da registerbasierte Studien:
- per se ein "hohes Biasrisiko" aufweisen;

- nicht hypothesenprüfend, sondern explorativ sind;
- die Ergebnisse beziehen sich jeweils auf Einzelstudien,
- hier nicht gepoolt werden konnten, da sie teilweise auf überlappende Bevölkerungen basieren

4.2.1 PICO 2.1 - De-Eskalation der Standardtherapie (Bestrahlung + Cisplatin vs. Bestrahlung + Cetuximab) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.35

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Rischin, D et al. 2021 (33) Phase III RCT	A) IMRT, 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen mit wöchentlichem Cisplatin (40mg/m ² x 7) B) IMRT, 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen mit wöchentlichem Cetuximab (250mg/m ² x 7), plus eine Loadingdosis von 400mg/m ² in der Woche vor IMRT	Stadium III (exclusiv T1-2N1) oder IV (exclusiv T4 und/oder N3 und/oder N2b-c wenn Rauchanamnese > 10 Packjahren und/oder Fernmetastasen) 7th Edition HPV-assoziierte Oropharynx-Plattenepithelkarzinome n= 182 A: n=92; 10 Frauen, 80 Männer; 33% T1; 42% T2; 24% T3 B: n=90; 9 Frauen, 83 Männer; 32% T1; 43% T2; 25% T3	Die Studie wurde für Symptomschwere (MD-Anderson) gepowert. Open-label Studie. 'Risk of Bias' Bewertung: niedriges Biasrisiko⁽¹⁾
Mehanna, H et al. 2019 (34) Phase III RCT	A) IMRT, 70 Gy in 35 Fraktionen mit drei Dosen Cisplatin (100mg/m ² am Tag 1, 22 und 43 der IMRT) B) IMRT, 70 Gy in 35 Fraktionen mit wöchentlichem Cetuximab über 7 Wochen (250mg/m ² x 7), plus eine Loadingdosis von 400mg/m ² in der Woche vor IMRT	T3N0-T4N0 und T1N1-T4N3 mit niedrigem Risiko nach Ang-Klassifikation (7th Edition) HPV-assoziierte Oropharynx-Plattenepithelkarzinome n=334 A: n=166; 34 Frauen, 132 Männer; 66% T1-T2; 34% T3-T4; 19% nur T4 B: n=168; 34 Frauen, 134 Männer; 64% T1-T2; 36% T3-T4; 24% nur T4	Die Studie wurde für schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3-5) gepowert. Open-label Studie. 'Risk of Bias' Bewertung: niedriges Biasrisiko⁽¹⁾
Gillison, ML et al. 2019 (35) Phase III RCT	A) IMRT, 70 Gy in 35 Fraktionen über 6 Wochen mit zwei Dosen Cisplatin (100mg/m ² am Tag 1 und 22 der IMRT) B) IMRT, 70 Gy in 35 Fraktionen über 6	T1-T2, N2a-N3 und T3-T4, No-N3 M0 (7th Edition) HPV-positive Oropharynx-Karzinome n=805 A: n=406; 33 Frauen, 373 Männer; 22% T1; 40% T2; 27% T3;	Studie wurde für Gesamtüberleben gepowert. Die Studienteilnehmer wurden nach vor der Randomisierung nach Krankheitsstadium stratifiziert. Open-label Studie.

	Wochen mit wöchentlichem Cetuximab (250mg/m ² x 7), plus eine Loadingdosis von 400mg/m ² 5-7 Tage vor IMRT	12% T4 B: n=399; 44 Frauen, 355 Männer; 22% T1; 41% T2; 25% T3; 13% T4	'Risk of Bias' Bewertung: niedriges Biasrisiko⁽¹⁾
--	--	---	--

⁽¹⁾ Niedriges Biasrisiko - Das Biasrisiko der Einzelstudie wurde in Bezug auf das Ergebnis aller Bewertungsdomänen als niedrig eingeschätzt. (lt. Cochrane Bias Tool 2.0)

4.2.2 PICO 2.1 - De-Eskalation der Standardtherapie (Bestrahlung + Cisplatin vs. Bestrahlung + Cetuximab) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.11, 8.15, 8.35, 8.14, 8.38

Referenz	Endpunkt Zeitraumen	Relativer Effekt (CI95%) Studienergebnisse	Absolute Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			RT+Cisplatin (Standardtherapie)	RT+Cetuximab (Intervention)		
Mehanna et al. 2019 (34)	Mortalität 2 Jahre	Hazard ratio: 5.0 (CI 95% 1.7 - 14.7)	25 Sterbefälle pro 1000	119 Sterbefälle pro 1000	Moderat^a	Die Cetuximab-Gruppe hatte nach 2 Jahren einen größeren Anteil an Todesfällen; das Konfidenzintervall ist breit, aber es gibt Evidenz dafür, dass unter Cisplatin die Mortalität niedriger ist als unter Cetuximab.

		Basierend auf Daten von 334 Patienten in 1 Studie	Differenz: 94 mehr pro 1000 (CI 95% 17 mehr - 286 mehr)			
Rischin et al. 2021 (33)	Mortalität 3 Jahre	Hazard ratio: 2.3 (CI 95% 0.4 - 12.7) Basierend auf Daten von 182 Patienten in 1 Studie	20 Sterbefälle pro 1000	45 Sterbefälle pro 1000	Niedrig^{a,d}	Die Cetuximab-Gruppe hatte nach 3 Jahren einen größeren Anteil an Todesfällen, aber das Konfidenzintervall für die Hazard Ratio ist breit und der p-Wert nicht signifikant.
			Differenz: 25 mehr pro 1000 (CI 95% 12 weniger - 206 mehr)			
Gillison et al. 2019 (35)	Mortalität 5 Jahre	Hazard ratio: 1.45 (CI 95% 1.0 - 1.94) Basierend auf Daten von 805 Patienten in 1 Studie	154 Sterbefälle pro 1000	215 Sterbefälle pro 1000	Moderat^a	Die Cetuximab-Gruppe hatte nach 5 Jahren einen größeren Anteil an Todesfällen; das Konfidenzintervall ist relativ eng, aber das Intervall schließt knapp die 1 ein. Es gibt schwache Evidenz dafür, dass unter Cisplatin die 5-Jahresmortalität niedriger ist als unter Cetuximab.

			Differenz: 61 mehr pro 1000 (CI 95% 0 weniger - 123 mehr)			
Gillison et al. 2019 (35)	Progression 5 Jahre	Hazard ratio: 1.72 (CI 95% 1.29 - 2.29) Basierend auf Daten von 805 Patienten in 1 Studie	216 Progressionen pro 1000	342 Progressionen pro 1000	Moderat^a	Die Cetuximab-Gruppe hatte einen größeren Anteil an Patienten, bei denen eine Progression nach 5 Jahren auftrat. Es gibt Evidenz dafür, dass dieser Unterschied nicht durch Zufall bedingt ist.
			Differenz: 126 mehr pro 1000 (CI 95% 53 mehr - 211 mehr)			

<p>Mehanna et al. 2019 (34)</p>	<p>Locoregional Failure 2 Jahre</p>	<p>Basierend auf Daten von 334 Patienten in 1 Studie</p>	<p>6% von Cisplatin Patienten und 18% Cetuximab Patienten hatten eine lokoregionales Versagen (p=0.0026).</p>		<p>Moderat^a</p>	<p>Die Cetuximab-Gruppe hatte wenige lokoregionales Versagen nach 2 Jahren der Diagnose. Es gibt Evidenz dafür, dass dieser Unterschied nicht durch Zufall bedingt ist.</p>
<p>Rischin et al. 2021 (33)</p>	<p>Locoregional Failure 3 Jahre</p>	<p>Hazard ratio: 3.4 (CI 95% 0.7 - 16.6) Basierend auf Daten von 182 Patienten in 1 Studie</p>	<p>20 Personen mit lokalem Versagen (Failures) pro 1000</p>	<p>66 Personen mit lokalem Versagen (Failures) pro 1000</p>	<p>Niedrig^{a,d}</p>	<p>Die Cetuximab-Gruppe hatte einen kleineren Anteil an Patienten, die nach 5 Jahren ein lokales Versagen hatten. Es gibt Evidenz dafür, dass dieser Unterschied nicht durch Zufall bedingt ist.</p>
<p>Differenz: 46 mehr pro 1000 (CI 95% 33 mehr - 179 mehr)</p>						

Gillison et al. 2019 (35)	Locoregional Failure 5 Jahre	Hazard ratio: 2.05 (CI 95% 1.35 - 3.1) Basierend auf Daten von 805 Patienten in 1 Studie	100 Personen mit lokalem Versagen (Failures) pro 1000	194 Personen mit lokalem Versagen (Failures) pro 1000	Moderat^a	Die Cetuximab-Gruppe hatte einen kleineren Anteil an Patienten, die nach 5 Jahren ein lokales Versagen hatten. Es gibt Evidenz dafür, dass dieser Unterschied nicht durch Zufall bedingt ist.
			Differenz: 94 mehr pro 1000 (CI 95% 33 mehr - 179 mehr)			
Mehanna et al. 2019 (34)	Schluckfunktion (MD Anderson) 2 Jahre	Basierend auf Daten von 334 Patienten in 1 Studie	Nach 2 Jahren Follow-up wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen festgestellt (Mittelwertdifferenz von 6,9 zugunsten von Cisplatin; p = 0,13).		Niedrig^{a,d}	Es gibt keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied bei der Schluckfunktion zwischen den Gruppen, gemessen anhand des MD Anderson Dysphagia Inventory Score.

<p>Gillison et al. 2019 (35)</p>	<p>Schluckfunktion (EORTC QLQ-H&N35) 1 Jahr</p>	<p>Basierend auf Daten von 805 Patienten in 1 Studie</p>	<p>Kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Armen bezüglich die Veränderung zwischen Baseline und 1 Jahr (Cisplatin: 2.5, Cetuximab: 7.6; p=0.04).</p>	<p>Niedrig^{a,+}</p>	<p>Es gibt keine Evidenz für einen klinischen relevanten Unterschied bei der Schluckfunktion zwischen den Gruppen, gemessen anhand des EORTC QLQ-H&N35.</p>
---	--	--	---	-------------------------------------	---

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

+ Ein Punkt wurde abgezogen, da nicht alle Patienten den Fragebogen ausgefüllt haben.

4.2.3 PICO 2.2 - De-Eskalation der Standardtherapie (IMRT allein vs IMRT + gleichzeitige Chemotherapie) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Yom et al. 2021 (36) Phase II RCT	A) IMRT, 60 Gy in 30 Fraktionen mit konkurrent Cisplatin (40 mg/m ² wöchentlich) über 6 Wochen. B) IMRT, 60 Gy in 30 Fraktionen	T1-2 N1-N2b M0 or T3 N0-N2b M0 (7th Edition) p16-positive Oropharynx-Karzinome n=306 A: n=157; 24 Frauen, 133 Männer; 41% T1; 43% T2; 17% T3 B: n=149; 25 Frauen, 124 Männer; 34% T1; 54% T2; 12% T3	Studie wurde für 2-Jahre Progressionfreies Überleben (PFS) gepowert. 'Risk of Bias'-Bewertung: einige Bedenken⁽²⁾ (some concerns)

⁽²⁾Biasrisiko "einige Bedenken / Some concerns"- Die Studie wurde hinsichtlich des Biasrisikos in Bezug auf das Ergebnis in mindestens einer von acht Domänen als „mit einigen Bedenken“ behaftet eingeschätzt, das Biasrisiko wurde jedoch in keiner Domäne als „hoch“ eingeschätzt. (lt. Cochrane Bias Tool 2.0)

4.2.4 PICO 2.2 - De-Eskalation der Standardtherapie (IMRT allein vs IMRT + gleichzeitige Chemotherapie) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Absolute Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			IMRT, allein (Standard)	IMRT + gleichzeitige Chemotherapie (Intervention)		
Yom et al. 2021 (36)	Mortalität 2 Jahre	Hazard ratio: 0.95 (CI 95% 0.31 - 2.95) Basierend auf Daten von 306 Patienten aus 1 Studie	27 Sterbefälle pro 1000	26 Sterbefälle pro 1000	Niedrig^{a,d}	Es gab keine Evidenz für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. N.B. die Modellannahmen (proportionale Hazards) für Überlebensfunktion sind nicht erfüllt.
	Progression-free survival 2 Jahre	Hazard ratio: 0.67	124 Progressionen pro 1000	85 Progressionen pro 1000		

...Yom et al. 2021 (36)		(CI 95% 0.36 - 1.24) Basierend auf Daten von 306 Patienten aus 1 Studie	Differenz: 39 weniger pro 1000 (CI 95% 77 weniger - 27 mehr)			
	Local-regional failure 2 Jahre	Hazard ratio: 0.39 (CI 95% 0.17 - 0.9) Basierend auf Daten von 306 Patienten aus 1 Studie	95 Personen mit lokalem Versagen (Failures) pro 1000	38 Personen mit lokalem versagen (Failures) pro 1000	Moderat^a	Die IMRT+ Cisplatin Gruppe hatte weniger häufig lokoregionales Versagen nach 2 Jahren. Es gibt Evidenz dafür, dass dieser Unterschied nicht durch Zufall bedingt ist.
			Differenz: 57 weniger pro 1000 (CI 95% 78 weniger - 9 weniger)			
Schluckfunktion (MD Anderson) 1 Jahr	Basierend auf Daten von 306 Patienten aus 1 Studie	Die Teilnehmer des Studienarms IMRT mit gleichzeitiger CT hatte auf dieser Skala einen Mittelwert von 85,3 (95%KI: 82,5-88,1) und die Gruppe mit nur IMRT einen Mittelwert von 81,8 (95%KI: 79,0-84,5). Hohe Werte auf der Skala bedeuten eine bessere Funktion.		Niedrig^{a,d}	Es gab keinen klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.	

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

+ Ein Punkt wurde abgezogen, da die Patientenrekrutierung frühzeitig abgebrochen wurde.

4.2.5 PICO 2.3 - De-Eskalation der Standardtherapie (Induktionsschemotherapie mit dosisreduzierter Bestrahlung vs Induktionsschemotherapie mit Standarddosis-Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.32, 8.32

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Misiukiewicz et al. 2019 (37) Phase III RCT (Quarterback Trial)</p>	<p>Alle Patienten haben Induktionschemotherapie (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil) erhalten. Die "Responders" wurde für die Radiotherapie in 2 Gruppen randomisiert:</p> <p>A) IMRT, 70 Gy auf den Haupttumor und 56 Gy auf den "elektiven Hals" in 35 Fraktionen + Carboplatin</p> <p>B) IMRT, 56 Gy auf den Haupttumor und 56 Gy auf den "elektiven Hals" in 28 Fraktionen + Carboplatin</p>	<p>UICC Stadium 3 oder 4 ohne Fernmetastasen (7th Edition)</p> <p>p16-positive Karzinome des supraglottischen Larynx, Hypopharynx, Nasopharynx, Oropharynx, oder lokal fortgeschrittener "unknown primary"</p> <p>n= 20 (randomisierte Patienten)</p> <p>A: n=8; 5 Zugengrund, 3 Tonsille; 50% T1-T2; 25% T3; 25% T4 B: n = 12; 5 Zugengrund, 7 Tonsille; 58% T1-T2; 42% T3; 0% T4</p>	<p>Die Patientenrekrutierung wurde frühzeitig abgebrochen und die Studie hat letztendlich nur wenige Patienten eingeschlossen.</p> <p>primärer Endpunkt</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>'Risk of Bias'-Bewertung: einige Bedenken⁽²⁾</p>
<p>Takahasi et al. 2022 (38) Phase III RCT (Quarterback Trial)</p>	<p>identisch zu [Misiukiewicz, K. et al. 2019]</p>	<p>identisch zu [Misiukiewicz, K. et al. 2019]</p>	<p>'Risk of Bias'-Bewertung: identisch zu [Misiukiewicz, K. et al. 2019]</p>

⁽²⁾ Biasrisiko "einige Bedenken / engl. some concerns"- Die Studie wurde hinsichtlich des Biasrisikos in Bezug auf das Ergebnis in mindestens einer von acht Domänen als „mit einigen Bedenken“ behaftet eingeschätzt, das Biasrisiko wurde jedoch in keiner Domäne als „hoch“ eingeschätzt. (lt. Cochrane Bias Tool 2.0)

4.2.6 PICO 2.3 - De-Eskalation der Standardtherapie (Induktionsschemotherapie mit dosisreduzierter Bestrahlung vs Induktionsschemotherapie mit Standarddosis-Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.11, 8.32, 8.32

Referenz	Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Absolute Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Induktionsschemo & nachfolgender Standarddosis RT	Induktionsschemo & nachfolgender reduzierter RT		
Misiukiewicz et al. 2019 (37) (Quarterback Trial)	Mortalität 3 Jahre	Hazard ratio: 1.26 (CI 95% 0.11 - 13.87) Basierend auf Daten von 20 Patienten aus 1 Studie	125 Todesfälle pro 1000	155 Todesfälle pro 1000	Sehr niedrig^{a,d,+}	Es gab keine Evidenz für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen aber die Patientenrekrutierung wurde frühzeitig abgebrochen und die Studie hat wenige Patienten eingeschlossen.
	Progression 3 Jahre	Hazard ratio: 1.46 (CI 95% 0.13 - 16.12)	125 Progressionen pro 1000	177 Progressionen pro 1000		
			Differenz: 30 mehr pro 1000 (CI 95% 110 weniger - 718 mehr)			
			Differenz: 52 mehr pro 1000 (CI 95% 108 weniger - 759 mehr)			

		Basierend auf Daten von 20 Patienten aus 1 Studie			Zeitpunkt wenig Teilnehmer eingeschlossen.
Takahashi et al. 2022 (38) (Quarterback Trial)	Schluckfunktion (MD Anderson)	Basierend auf Daten von 20 Patienten aus 1 Studie	Nach 12 Monaten war der Score der Gruppe der Standardtherapie um 17,1 Punkte niedriger als zu Beginn der Studie. Die Gruppe mit reduzierter Radiotherapie hatte einen um 5,4 Punkte erhöhten Score ggü. dem Beginn der Studie. Die Differenz war stat. nicht signifikant.	Sehr niedrig ^{a,d,+}	Es gab keine Evidenz für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen und die Studie hatte bis zu diesem Zeitpunkt wenig Teilnehmer eingeschlossen.

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

+ Ein Punkt wurde abgezogen, da die Patientenrekrutierung frühzeitig abgebrochen wurde.

4.2.7 PICO 2.4 - De-Eskalation der Standardtherapie (Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] + Standard-Bestrahlung vs TORS + reduzierte Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Ferris et al. 2022 (39) Phase II RCT - 4 Arms (ECOG E3311- Trial)	Alle Patienten haben eine transorale Resektion erhalten. Patienten mit niedrigem oder hohem Risiko wurden Arm A und D zugeteilt und Patienten mit mittlerem Risiko in Arm B oder C randomisiert. A) Keine adjuvante Therapie B) Radiotherapie, 50 Gy C) Radiotherapie, 60 Gy D) Radio-chemotherapie, 66Gy mit einer wöchentlichen Gabe von Cisplatin	UICC Stadium 3 oder 4a (7th Edition) HPV-positive Oropharynx-Karzinome n= 359 (nur 208 randomisiert) Arm A: N0-N1, keine extranodale Extension n=38; 8 Frauen, 30 Männer; pT1: 58%, pT2:40%, pT3:3% Arm B und Arm C: T1-T2 resektiert zu negativen or nahen (<3mm) Schnitträndern; N1-N2 mit >= 1 extranodale Extension oder bis zu 4 positive Knoten B: n= 100; 5 Frauen, 95 Männer; pT1: 49%, pT2:48%, pT3:3% C: n=108; 16 Frauen, 92 Männer; pT1: 54%, pT2:42%, pT3:5% Arm D: Positive Schnittränder, > 1 mm extranodale Extension und/oder >= 5 metastasierte Lymphknoten n=113; 11 Frauen, 102 Männer; pT1: 43%, pT2:53%, pT3:4%	Nur Arm B und Arm C wurden randomisiert. 90% Konfidenzintervalle wurden berichtet. Die Studie wurde gepowert, um den Endpunkt 2-Jahre progressionsfreies Überleben bei Patienten mit mittlerem Risiko zu untersuchen. RoB2 Bewertung: niedriges Biasrisiko⁽¹⁾ für Arm B und Arm C.

(1) Niedriges Biasrisiko - Das Biasrisiko der Einzelstudie wurde in Bezug auf das Ergebnis aller Bewertungsdomänen als niedrig eingeschätzt. (lt. Cochrane Bias Tool 2.0)

4.2.8 PICO 2.4 - De-Eskalation der Standardtherapie (Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] + Standard-Bestrahlung vs TORS + reduzierte Bestrahlung) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Relative Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			TORS	TORS + RT		
Ferris et al. 2022 (39) (E3311 Trial)	Progression 2 Jahre	Basierend auf Daten von 359 Patienten aus 1 Studie	A: low-risk Gruppe=TORS alleine: 3% (90%CI: 0%-8%); B: intermediate-risk Gruppe=TORS+50Gy 5% (90%CI:1%-9%); C: intermediate-risk Gruppe=TORS+60Gy: 4% (90%CI: 1%-7%); D: high-risk Gruppe=TORS+66Gy+CT: 9% (90%CI: 5%-14%)		Moderat ^a	Es gibt keinen Hinweis für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen Armen B und C. Nur in den beiden Armen B+C: (intermediate risk-Gruppe) wurden die Studienteilnehmer randomisiert. Die Teilnehmer der Gruppen A (low-risk) und D (high-risk) wurden entsprechend ihrem Risiko zugeteilt.
	Mortalität 2 Jahre	Basierend auf Daten von 359 Patienten aus 1 Studie	A: low-risk Gruppe=TORS alleine: 0%; B: intermediate-risk Gruppe=TORS+50Gy 1% (90%CI: 0%-10%); C: intermediate-risk Gruppe=TORS+60Gy: 2% (90%CI: 0%-4%);		Niedrig ^{a,d}	Es gibt keinen Hinweis für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen Armen B und C. Nur in den beiden Armen B+C: (intermediate risk-Gruppe) wurden die Studienteilnehmer randomisiert. Die Teilnehmer der Gruppen A (low-risk) und D (high-risk) wurden entsprechend ihrem Risiko zugeteilt.

<p>...Ferris et al. 2022 (39) (E3311 Trial)</p>			D: high-risk Gruppe=TORS+66Gy+CT: 4% (90%CI: 1%-7%)		
	<p>Schluckfunktion (MD Anderson) 1-year</p>	<p>Basierend auf Daten von 359 Patienten aus 1 Studie</p>	<p>A: low-risk Gruppe=TORS alleine: 95 Punkte (95%CI: 74-100); B: intermediate-risk Gruppe=TORS+50Gy: 79 Punkte (95%CI: 75-83); C: intermediate-risk Gruppe=TORS+60Gy: 79 Punkte (95%CI: 76-82); D: high-risk Gruppe=TORS+66Gy+CT: 73 Punkte (95%CI: 69-77). Hohe Werte auf der Skala bedeuten eine bessere Funktion.</p>	<p>Niedrig^{a,d}</p>	<p>Es gibt keinen Hinweis für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen Armen B und C. Nur in den beiden Armen B+C: (intermediate risk-Gruppe) wurden die Studienteilnehmer randomisiert. Die Teilnehmer der Gruppen A (low-risk) und D (high-risk) wurden entsprechend ihrem Risiko zugeteilt.</p>
	<p>Dysphagie (nach CTCAE) Bis zu 3 Jahre</p>	<p>Basierend auf Daten von 359 Patienten aus 1 Studie</p>	<p>Nebenwirkungen Grad 3/4 (CTCAE): A: low-risk Gruppe=TORS alleine: 0%/0%; B: intermediate-risk Gruppe=TORS+50Gy: 3%/1%; C: intermediate-risk Gruppe=TORS+60Gy: 5%/0%; D: high-risk Gruppe=TORS+66Gy+CT: 16%/0%</p>	<p>Niedrig^{a,f}</p>	<p>Die Anteile der Grad 3/4-Dysphagien waren in beiden Gruppen ähnlich. Nur in den beiden Armen B+C: (intermediate risk-Gruppe) wurden die Studienteilnehmer randomisiert. Die Teilnehmer der Gruppen A (low-risk) und D (high-risk) wurden entsprechend ihres Risikos zugeteilt.</p>

<p>Mundtrockenheit (nach CTCEA)</p> <p>Bis zu 3 Jahre</p>	<p>Basierend auf Daten von 359 Patienten aus 1 Studie</p>	<p>Nebenwirkung Grad 3/4 (CTCAE): low-risk Gruppe=TORS alleine: 0%;</p> <p>B: intermediate-risk Gruppe=TORS+50Gy: 0%;</p> <p>C: intermediate-risk Gruppe=TORS+60Gy: 2%;</p> <p>D: high-risk Gruppe=TORS+66Gy+CT: 2%</p>	<p>Niedrig^{a,f}</p>	<p>Die Anteile der Grad 3/4-Mundtrockenheit waren in beiden Gruppen ähnlich. Nur in den beiden Armen B+C: (intermediate risk-Gruppe) wurden die Studienteilnehmer randomisiert. Die Teilnehmer der Gruppen A (low-risk) und D (high-risk) wurden entsprechend ihres Risikos zugeteilt.</p>
---	---	---	-------------------------------------	--

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen): a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1); b: hohes Risiko für Bias (-1); c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1); d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1); e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1); f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.2.9 PICO 2.5 - De-Eskalation der Standardtherapie (Paclitaxel/Cisplatin+Bestrahlung mit 63,6Gray vs. Fluorouracil/Cisplatin+Bestrahlung 70,6Gray) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Fietkau et al. 2020 (40) Phase III RCT (PacCis-trial)</p>	<p>A) Hyperfraktionierte-akzelerierte Radiotherapie (2 Gy täglich bis 30 Gy und dann 1.4 Gy zweimal täglich) bis 63.6 Gy mit Paclitaxel (20mg/m2/Tag am Tag 2, 5, 8, 11 und 25, 30, 33, und 36) und Cisplatin (20mg/m2/Tag am Tag 1-4 und 29-32)</p> <p>B) Hyperfraktionierte-akzelerierte Radiotherapie (2 Gy täglich bis 30 Gy und dann 1.4 Gy zweimal täglich) bis 70.6 Gy mit Fluorouracil (200mg/m2/Tag an Tag 1-5 und 29-33) und Cisplatin (20mg/m2/Tag an Tag 1-5 und 29-32)</p>	<p>UICC Stadium 3 oder 4b (7th Edition) p16-positive oder -negative Kopf/Hals Plattenepithelkarzinome n= 216 A: n=111; 19 Mundhöhle, 51 Oropharynx, 29 Hypopharynx, 10 supraglottisch Larynx, 2 Multi-Niveau Tumor; 25 Frauen, 86 Männer; T1:5%, T2:4%, T3:38%, T4:54%</p> <p>B: n=105; 11 Mundhöhle, 53 Oropharynx, 16 Hypopharynx, 10 supraglottisch Larynx, 15 Multi-Niveau Tumor; 19 Frauen, 86 Männer; T1:3%, T2:9%, T3:37%, T4:56%</p>	<p>Die einzige Analyse, die bei p16-positiven Patienten durchgeführt wurde, betrifft den Endpunkt "disease-free Survival" und das Gesamtüberleben; diese beiden Endpunkte betrafen insgesamt 32 Patienten (13 in Arm A und 19 in Arm B).</p> <p>Wegen langsamen Einschusses wurde die Patientenrekrutierung frühzeitig gestoppt.</p> <p>'Risk of Bias'-Bewertung: hohes Biasrisiko⁽¹⁾</p>

⁽¹⁾hohes Biasrisiko: Das Biasrisiko der Studie wurde in Bezug auf das Ergebnis in mindestens einer Domäne als hoch eingeschätzt oder die Studie wurde hinsichtlich des Biasrisikos in Bezug auf das Ergebnis in mehreren Domänen als „mit einigen Bedenken“ behaftet eingeschätzt, in einer Weise, die das Vertrauen in das Ergebnis substantiell verringert.

4.2.10 PICO 2.5 - De-Eskalation der Standardtherapie (Paclitaxel/Cisplatin+Bestrahlung mit 63,6Gray vs. Fluorouracil/Cisplatin+Bestrahlung 70,6Gray) bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Absolute Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			CisFU-RT 70,6 Gy (Standard)	PacCis- RT 63,7 Gy (Intervention)		
Fietkau et al. 2020 (40) Phase III RCT (PacCis-trial)	Mortalität 3 Jahre	Hazard ratio: 0.48 (CI 95% 0.05 - 4.63) Basierend auf Daten von 32 Patienten und 1 Studie	165 pro 1000	83 pro 1000	Sehr Niedrig^{a,b,c,d}	Es gab keine Evidenz für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Es handelt sich um eine Subgruppenanalyse für p16+ Oropharynx Tumore mit breitem Konfidenzintervall.
	Differenz: 82 weniger pro 1000 (CI 95% 156 weniger - 401 mehr)					
	Disease-free-survival 3 Jahre	Hazard ratio: 1.02 (CI 95% 0.17 - 6.10) Basierend auf Daten von 32 Patienten aus 1 Studie	842 pro 1000	848 pro 1000	Sehr Niedrig^{a,b,c,d}	Es gab keine Evidenz für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Es handelt sich um eine Subgruppenanalyse für p16+ Oropharynx Tumore mit breitem Konfidenzintervall
Differenz: 6 mehr pro 1000 (CI 95% 573 weniger - 158 mehr)						

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3 PICO 3

4.3.1 PICO 3- Chirurgie +/- adjuvante Therapie vs Radio(chemo-)therapie bei Oropharynxkarzinomen [Studiencharakteristika und Ergebnisse - Registerbasierte Studien]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.6, 8.7, 8.30, 8.8, 8.33, 8.29

Referenz/ Studientyp	untersuchte Interventionen	Untersuchte Population	Ergebnisse +	Methodische Bemerkungen
Kao et al. 2008 (41) Studie mit Registerdaten (1988-2001), Surveillance, Epidemiology, and End Results -SEER	1. Chirurgie allein (S) 2. Chirurgie + Bestrahlung (S+RT) - Einige Patienten könnten neben der Bestrahlung auch eine Chemotherapie erhalten haben	5297 Patienten mit Kopf- Hals-Tumoren (HNSSC): n=1940 (37%) Oropharynxkarzinome, n=647 (12%) Hypopharynxkarzinome Männeranteil 73,6%; N1=42,2%, N2a=25,2%, N2b=17,0%, N2c=6,8%, N3=4,8% [AJCC 2 ed.]	Gesamtüberleben (3 Jahre stratifiziert, unadjustiert) Oropharynxkarzinom S S+RT p=0,003 N1 71,6% 77,6% N2a 51,1% 67,9% N2b, N2c, N3 45,8% 66,0% Hypopharynxkarzinom S S+RT p<0,001 N1 43,6% 59,8% N2a 52,4% 60,1% N2b, N2c, N3 26,2% 45,3% Gesamtüberleben (5 Jahre stratifiziert, unadjustiert) Oropharynxkarzinom S S+RT p=0,003 N1 65,0% 67,9% N2a 44,6% 55,3% N2b, N2c, N3 30,7% 56,9%	Hohes Biasrisiko Missklassifikation, Selektion, Confounding -retrospektives Design

			<p>Hypopharynxkarzinom S S+RT p<0.001</p> <table border="0"> <tr> <td>N1</td> <td>31,5%</td> <td>40,0%</td> </tr> <tr> <td>N2a</td> <td>17,9%</td> <td>46,3%</td> </tr> <tr> <td>N2b, N2c, N3</td> <td>20,8%</td> <td>32,1%</td> </tr> </table> <p>Fazit: Adjuvante Strahlentherapie ist im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.</p>	N1	31,5%	40,0%	N2a	17,9%	46,3%	N2b, N2c, N3	20,8%	32,1%	
N1	31,5%	40,0%											
N2a	17,9%	46,3%											
N2b, N2c, N3	20,8%	32,1%											
<p>Amini et al. 2016 (42) Studie mit Registerdaten (2009-2011), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Chirurgie allein (S) (Referenzgruppe)</p> <p>2. Bestrahlung allein (RT)</p> <p>3. Radiochemotherapie (CRT)</p> <p>4. Chirurgie + Bestrahlung (S+RT)</p> <p>5. Chirurgie + Radiochemotherapie (S+CRT)</p>	<p>3.952 Patienten mit Oropharynx-Plattenepithelkarzinome (OPSCC) davon n=2454 HPV+ (62%), unter den HPV+:</p> <p>Männeranteil 86,2% T1=37,1%, T2=42,1%, T3=13,1%, T4=7,7% [AJCC 7. ed.], 88,6% AJCC Stadium III-IVA/IVB</p> <p>HPV-negativ: n=1498 (38%), 79,8% AJCC Stadium III-IVA/IVB</p>	<p>Gesamtüberleben (2 Jahre, unadjustiert): alle Stadien: HPV+ 93,1% vs. HPV-negativ 77,8% (p<0,0001)</p> <p>stratifiziert nach AJCC-Stadium (HPV+ vs HPV-):</p> <p>Stadium I : 95,6% vs. 88,4% Stadium II : 93,4% vs. 84,7% Stadium III : 93,4% vs. 81,0% Stadium IVA: 92,9% vs. 75,0% Stadium IVB: 86,3% vs. 52,1%</p> <p>Gesamtüberleben (HPV+, Stadium III + IV): - adjustierte HR (95% KI): medianer Follow-Up: 24,3 Monate</p> <p>S allein (Ref.) RT vs S: 1,00 (0,40-2,45), p=0,99 CRT vs S: 0,42 (0,20-0,89), p=0,02 S+RT vs S: 0,30 (0,10-0,85), p=0,02 S+CRT vs S: 0,51 (0,24-1,1), p=0,09</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>multivariates Cox-Modell</p> <p>- keine Adjustierung für Raucherstatus, HPV+ Diagnostik heterogen,</p> <p>- Missklassifikation, Selektion, Confounding, retrospektives Design</p>									

			<p>Gesamtüberleben (HPV-, Stadium III + IV): - adjustierte HR (95% KI): medianer Follow-Up: 22,2 Monate</p> <p>S allein (Ref.) RT vs S: 0,94 (0,53-1,67), p=0,83 CRT vs S: 0,36 (0,22-0,59), p<0,001 S+RT vs S: 0,27 (0,13-0,57), p=0,001 S+CRT vs S: 0,34 (0,24-1,1), p<0,001</p> <p>Fazit: Bimodale Therapien scheinen vorteilhaft bei HPV-positivem OSCC. Bei HPV-negativen Patienten war eine postoperative Chemotherapie mit Bestrahlung mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden, während bei HPV-positiven Patienten kein signifikanter Vorteil beobachtet werden konnte.</p>	
<p>Baliga et al. 2018 (43) Studie mit Registerdaten, (2010-2014) National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Bestrahlung (RT) +/- adj. Behandlung</p> <p>2. Transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) +/- adjuvante Behandlung</p>	<p>17.150 Patienten mit OPSCC davon</p> <p>behandelt mit:</p> <p>- RT: n= 14.470 (84,3%) - TORS n= 2.680 (16,7%)</p> <p>davon HPV+: n=6226 (36,3%)</p> <p>propensity gematchte Subkohorte: n=1584 (n=792 TORS, n=792 RT), davon HPV+: 76,9%, Männeranteil</p>	<p>medianer Follow-Up der Gesamtkohorte: 31,4 Monate</p> <p>Gesamtüberleben in der Propensity-gematchten Kohorte (n=1584): RT vs TORS</p> <p>(5 Jahre, unadjustiert): 81% vs 84% (p=0,10), (3 Jahre, unadjustiert): 83% vs 93%</p> <p>Patienten mit TORS erhielten weniger häufig adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu Patienten mit Bestrahlung (OR=0,09; 95%KI [0,08-0,12])</p> <p>Fazit: TORS ist eine Behandlung von OPSCC, die zu ähnlichen Überlebensergebnissen wie Bestrahlung</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>Überlebenszeitanalyse eine propensity gemachten Subkohorte - keine Adjustierung für ECOG Status, Salvage Therapie oder Raucherstatus - Missklassifikation, Selektion, Confounding -retrospektives Design</p>

		84,4%, T1=40,0%, T2=60,0%	führt. Der geringere Einsatz adjuvanter Behandlung kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen.	
--	--	------------------------------	---	--

<p>Kamran et al. 2018 (44) Studie mit Registerdaten (2004-2013), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Chirurgie +/- adjuvante Bestrahlung +/- adjuvante Chemotherapie)</p> <p>2. primäre Radiochemotherapie (CRT)</p>	<p>22.676 Patienten mit OPSCC, behandelt mit:</p> <p>(1) S+ aRT +/- CT: n=8555 (37,7%) (2) CRT n=14.121 (62,7%)</p> <p>Subkohorte n=6872 mit HPV-Status:</p> <p>(1) S+ aRT +/- CT: n= 2960 (43,1%) (2) CRT: n= 3912 (56,9%)</p> <p>davon 73,3% HPV+;</p> <p>Männeranteil 84,4%;</p> <p>T1=28,1%, T2=40,1%, T3=19,4%, T4=12,3%</p> <p>Propensity gemachte Subkohorte n=4848 (mit HPV-Status): n=2482 S+ aRT +/- CT vs n=2482 CRT</p>	<p>medianer Follow-Up der Gesamtkohorte: 40,7 Monate</p> <p><u>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert), Gesamtkohorte:</u></p> <p>S+/- aRT +/- CT vs. CRT: 85,4% vs 72,6% (p<0,0001)</p> <p><u>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert), Subkohorte mit HPV-Status:</u></p> <p>S+/- aRT +/- CT vs. CRT: 89,6% vs 79,5% (p<0,0001)</p> <p><u>multivariates Cox-Modell, adjustiert</u></p> <p>HPV+ Patienten (n=5037) - HR adjustiert (95KI%) S+/- aRT +/- CT vs CRT (Ref): 0,85 (0,70-1,03), p=0,10</p> <p>HPV-negative Patienten (n=1835) - HR adjustiert (95KI%) S+/- aRT +/- CT vs CRT (Ref): 0,74 (0,60-0,91), p<0,01</p> <p><u>Subkohorte gematched mittels Propensity Score (n=4848):</u> <u>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert)</u></p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>Überlebenszeitanalyse, multivariates Cox-Modell, Propensity gemachte Kohorten für HPV+, keine Adjustierung für Rauchen, - Missklassifikation, Selektion, Confounding -retrospektives Design</p>
---	---	---	--	--

			<p>S+/- aRT+/- CT vs CRT: 88,5% vs. 84,5 % (p=0,002)</p> <p>Fazit: Patienten mit OPSCC, die primär chirurgisch behandelt werden haben ein besseres Überleben ggü. Patienten, die primär mittels Radiochemotherapie behandelt werden, besonders die Subgruppe der (HPV)-negative Patienten.</p>	
--	--	--	---	--

<p>Kelly et al. 2018 (45) Studie mit Registerdaten (2010-2013), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Vorab-Chirurgie (S) 2. primäre Radiochemotherapie (CRT)</p>	<p>3063 Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, behandelt mit:</p> <p>(1) S: n= 1487 (48,5%) (2) CRT: n= 972 (65,4%)</p> <p>Stadien: cT1 N2a-2b or cT2 N1-2b; Männeranteil 86,7%; T1=38,9%; T2=61,1%</p> <p>Propensity gematchte Subkohorte n=4848 (alle HPV+): n=1263 S vs n=1263 CRT</p>	<p>medianer Follow-Up: 32 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert), Gesamtkohorte: (1) S vs CRT: 92,5% vs.90,8% primäre CRT, p=0,78</p> <p>multivariates Cox-Modell, adjustiert: nur HPV+ Patienten - HR adjustiert (95KI%) S vs. CRT: 1,08 (0,83-1,14), p=0,58</p> <p>Propensity-gematchte Kohorte (n=2.526 <u>nur HPV+</u>): Gesamtüberleben (3 Jahre, gematched, unadjustiert): S vs CRT : 92,4% vs. CRT: 91,7% p=0,55;</p> <p>multivariates Cox-Modell, adjustiert,gematchte Kohorte : nur HPV+ Patienten - HR adjustiert (95KI%) CRT vs S : 1,09 (0,81-1,47), p=0,55</p> <p>Fazit: Das 3-Jahresüberleben war vergleichbar in der Gruppe der Patienten, die mittels Chirurgie behandelt wurden und der CRT-Gruppe.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>Überlebenszeitanalyse, multivariates Cox-Modell, Propensity gemachte Kohorten für HPV+, -keine Adjustierung für Rauchen, - Missklassifikation, Selektion, Confounding, -retrospektives Design</p>
<p>Ko et al. 2017 (46) Studie mit Registerdaten (2004-2012), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Chirurgie +/- adjuvante Therapie 2. primäre Radiochemotherapie (CRT)</p>	<p>4867 Patienten mit N3-Kopf-Hals-Tumoren, davon n=3275 (67,3%) Oropharynxkarzinome</p> <p>HPV-Status:</p> <p>HPV+: 515 (10,6%) HPV-: 325 (6,7%) unbekannter HPV-Status: 4027 (82,7%)</p>	<p>medianer Follow-Up der Gesamtkohorte: 27 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (3 Jahre, nach Gewichtung 'inverse probability weighting'): Subset (OPSCC, HPV+, n=197): S vs CRT: 82% vs. 81%; p=0,38 Subset (OPSCC, HPV-, n=85): S vs CRT: 80% vs. 46%; p=0,06,</p> <p>HR, adjustiert (95KI%) (nur OPSCC, HPV+ und HPV-): CRT vs S +/- aRT: 1,29 (1,06-1,56), p=0,01</p> <p>Fazit: Patienten mit OPSCC (N3), die primär chirurgisch behandelt werden haben ein besseres Überleben ggü. jenen, die mit</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>- Überlebenszeitanalyse, multivariates Cox-Modell, -Überleben nach statistischer Gewichtung, -keine Adjustierung für Rauchen, -retrospektives</p>

			Radiochemotherapie behandelt werden, besonders die Subgruppe der (HPV)-negativen Patienten.	Design -HPV-Status nur für eine kleine Subgruppe bekannt, - Missklassifikation, Selektion, Confounding
--	--	--	--	--

<p>Mahmoud et al. 2018 (47) Studie mit Registerdaten (2004-2013), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) +/- adjuvante Behandlung (S) 2. primäre Bestrahlung (RT)oder Radiochemotherapie (RCT)</p>	<p>1873 Patienten mit Oropharynxkarzinomen davon 73% HPV+, medianes Alter 56 Jahre</p> <p>Männer 84%, T1=22%, T2=46%, T3=22%, T4=10%; Stadium I=2%, II=6%, III=24%, IV A=64%, IV B=4% (AJCC ed. Unbekannt)</p> <p>behandelt mit:</p> <p>(1) TORS : n= 559 (30 %) (2) CRT or RT: n= 1314 (70%)</p> <p>Propensity gematchte Subkohorte n=1048</p> <p>HPV+: TORS (n=421) vs RT/CRT (n=421) HPV-: TORS (n=103) vs RT/CRT (n=103)</p>	<p>medianer Follow-Up: 29 Monate</p> <p><u>3-Jahresüberleben, unadjustiert:</u></p> <p>(1) TORS vs RT /CRT: 93% vs.83%, p<0,001</p> <p>HR, adjustiert (95KI%) (HPV+ & HPV-): RT/CRT vs TORS: 1,6 (1,04-2,44), p=0,03</p> <p>Propensity-gematchte Kohorte (n=1048): Gesamtüberleben (3 Jahre, gematched, unadjustiert): HPV-: TORS vs. RT/CRT: 84% vs. 66%, p=0,01 HPV+: TORS vs. RT/CRT: 95% vs 91% , p=0,12</p> <p>Fazit: OPSCC/HPV-negative-Patienten, die mit TORS behandelt wurden, hatte ein besseres Überleben als jene mit primärer Bestrahlung. Bei OPSCC/HPV-Positiven gab es keine Hinweise auf besseres Überleben.</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>- Überlebenszeitanalyse, multivariates Cox-Modell, Propensity gemachte Kohorten für HPV+, -keine Adjustierung für Rauchen, -retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding</p>
--	--	--	--	---

<p>Patel et al. 2021 (48) Studie mit Registerdaten (2010-2017), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Bestrahlung, alleine (RT) 2. primäre Radiochemotherapie (CRT) 3. Tonsillektomie (S) + Neck-Dissection (ND) 4. Tonsillektomie (S) + ND + RT 5. Tonsillektomie (S) + ND + CRT</p>	<p>4270 Tonsillenkarcinome (T1-T2N0M0), davon auf HPV getestet: n=2759 (58,5%), davon HPV+ n=1758 (63,7%), HPV- n=1001 (36,3%), Männer 74,8%, T1=38,8%, T2=61,2%</p>	<p>medianer Follow-Up: 45 Monate</p> <p>Gesamtüberleben (3 Jahre, unadjustiert) alle Behandlungsverfahren mit Chirurgie [3-5] vs. ohne Chirurgie (1-2): 84,6% vs. 69,3% (p<0,001)</p> <p>Hazard Ratio, multivariates Modell HR, adjustiert (95KI%): HPV+ CRT vs. RT: 1,15 (0,52-2,56), p=0,73 S+ND vs. RT: 0,70 (0,35-1,40), p=0,31 S+ND+RT vs RT: 0,41 (0,16-1,03), p=0,06 S+ND+CRT vs. RT: 0,66 (0,24-1,80), p=0,41 HPV-: CRT vs. RT: 1,09 (0,62-1,92), p=0,77 S+ND vs. RT: 0,35 (0,19-0,64), p<0,001 S+ ND+RT vs RT: 0,36 (0,17-0,78), p=0,01 S+ND+CRT vs. RT: 0,73 (0,35-1,53), p=0,41 unbekannter HPV-Status: CRT vs. RT: 0,74 (0,48-1,15), p=0,18 S+ND vs. RT: 0,43 (0,27-0,69), p<0,001 S+ ND+RT vs RT: 0,31 (0,17-0,60), p<0,001 S+ND+CRT vs. RT: 0,26 (0,11-0,60), p=0,002</p> <p>Propensity-gematchte Kohorte (n=278): Gesamtüberleben (3 Jahre, gematched, unadjustiert): alle Behandlungsverfahren mit Chirurgie [3-5] vs. ohne Chirurgie (1-2): 84,9% vs. 67,1% (p<0,001)</p>	<p>Hohes Biasrisiko</p> <p>Überlebenszeitanalyse, multivariates Cox-Modell, Propensity-gemachte Kohorten für HPV+, -keine Adjustierung für Rauchen, -retrospektives Design - Missklassifikation, Selektion, Confounding</p>
--	---	--	--	---

			Fazit: Bei HPV-positivem Tonsillenkrebs im Frühstadium führt eine chirurgische oder eine Strahlenbehandlung zu einer ähnlichen Überlebensrate. Bei HPV-negativem Tonsillenkrebs waren chirurgische Behandlungen mit einem längeren Überleben verbunden.	
--	--	--	--	--

<p>Shama et al. 2022 (49) Studie mit Registerdaten (2010-2014), National Cancer Data Base -NCDB</p>	<p>1. Chirurgie, allein (S) 2. Bestrahlung, allein (RT) 3. Radiochemotherapie (RCT) 4. Chirurgie + adjuvante Radio-(chemo)therapie (S + aRT/ aCRT)</p>	<p>2638 Patienten mit OPSCC, alle HPV-negativ, davon Männer 75,3%, [AJCC 7. ed], Stadien T1-2 N0-1=29,4%, Stadien T3-4 N0-1=12,4% Stadien T1-2 N2-3=30,6%, Stadien T3-4 N2-3=27,6% behandelt mit: (1) S: n=302 (11,5%) (2) RT: n=128 (4,9%) (3) RCT: n=1751 (66,5%) (4) S+ aRT/aRCT n=454 (17,3%)</p>	<p>Gesamtüberleben (5 Jahre):- medianer Follow-Up 34,8 Monate</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>T1-2 N0-1</th> <th>T3-4 N0-1</th> <th>T1-2 N2-3</th> <th>T3-4 N2-3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S:</td> <td>76,2%</td> <td>-</td> <td>72,0%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>RT:</td> <td>56,8%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CRT:</td> <td>69,5%</td> <td>52,4%</td> <td>68,8%</td> <td>43,7%</td> </tr> <tr> <td>S+aRT/aCRT:</td> <td>77,4%</td> <td>51,3%</td> <td>78,6%</td> <td>61,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stadien T1-2 N0-1 (n=774) - HR, adjustiert (95% KI) S: Referenz RT: 1,76 (1,15-2,69), p=0,01 CRT: 1,56 (1,08-2,26) p=0,02 S+aRT/aCRT: 1,16 (0,74-1,84) p=0,52</p> <p>Stadien T3-4 N0-1 (n=327) - HR, adjustiert (95% KI) CRT: 0,96 (0,54-1,69), p=0,88 S+aRT/aCRT: Referenz</p> <p>Stadien T1-2 N2-3 (n=807) - HR, adjustiert (95% KI) S: 1,71 (0,85-3,46), p=0,13 CRT: 1,51 (1,05-2,18), p=0,03 S+aRT/aCRT: Referenz</p> <p>Stadien T3-4 N2-3 (n=727) - HR, adjustiert (95% KI) CRT: 1,53 (0,98-2,39), p=0,06 S+aRT/aCRT: Referenz</p> <p>Fazit: Eine primär chirurgische Behandlung (mit adjuvanter Radio-(chemo)therapie) kann in vielen Fällen das Überleben</p>		T1-2 N0-1	T3-4 N0-1	T1-2 N2-3	T3-4 N2-3	S:	76,2%	-	72,0%	-	RT:	56,8%	-	-	-	CRT:	69,5%	52,4%	68,8%	43,7%	S+aRT/aCRT:	77,4%	51,3%	78,6%	61,0%	<p>Hohes Biasrisiko - Überlebenszeitanalyse, -multivariates Cox-Modell mit Adjustierung - Missklassifikation, Selektion, Confounding - keine Adjustierung für folgende Variablen Raucherstatus, perineurale Invasion, extrakapsuläre Ausbreitung - retrospektive Analyse</p>
	T1-2 N0-1	T3-4 N0-1	T1-2 N2-3	T3-4 N2-3																									
S:	76,2%	-	72,0%	-																									
RT:	56,8%	-	-	-																									
CRT:	69,5%	52,4%	68,8%	43,7%																									
S+aRT/aCRT:	77,4%	51,3%	78,6%	61,0%																									

			von Patienten mit HPV-negativen Oropharynxtumoren verbessern.	
--	--	--	--	--

+ Begründungen der Grade-Bewertung:

alle hier dargestellten Endpunkte erhalten eine "sehr niedrige" GRADE-Bewertung, da registerbasierte Studien:

- per se ein "hohes Biasrisiko" aufweisen;
- nicht hypothesenprüfend, sondern explorativ sind;
- die Ergebnisse beziehen sich jeweils auf Einzelstudien,
- hier nicht gepoolt werden konnten, da sie teilweise auf überlappende Bevölkerungen basieren.

4.3.2 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.6, 8.7

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
Nichols et al. 2019 (Orator 1) (50) Phase II RCT	A) Radiotherapie, 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen mit/ohne Chemotherapie, falls N1-2) B) TORS + Neck dissection (<=4 cm) mit oder ohne adjuvante Therapie	Stadium T1-T2,N0-2, M0, (7th Edition TNM); ECOG 0-2 Oropharynx-Plattenepithelkarzinome, davon 88% p16+ n=68 A: n=34; 3 Frauen, 31 Männer; T1=38%, T2=62% B: n=34; 6 Frauen, 28 Männer; T1=50%; T2=50%	Die Studie war nicht verblindet und wurde für den Hauptendpunkt Lebensqualität: (genauer: Schluckbeschwerden gemessen mit MDADI) gepowert. RoB2 Bewertung: einige Bedenken⁽¹⁾
Nichols et al. 2022 (Orator 1) (50) Phase II RCT, Follow-Up	A) Radiotherapie, 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen mit/ohne Chemotherapie, falls N1-2) B) TORS + Neck dissection (<=4 cm) mit oder ohne adjuvante Therapie	Stadium T1-T2,N0-2, M0, (7th Edition); ECOG 0-2 Oropharynx-Plattenepithelkarzinome, davon 88% p16+ n=68 A: n=34; 3 Frauen, 31 Männer; T1=38%, T2=62% B: n=34; 6 Frauen, 28 Männer; T1=50%; T2=50%	Die Studie war nicht verblindet und wurde für den Hauptendpunkt Lebensqualität (genauer: Schluckbeschwerden gemessen mit MDADI) gepowert. Auswertung nach 3 Jahren (Median: 45 Monate) RoB2 Bewertung: einige Bedenken⁽¹⁾
Palma et al. 2022 (Orator 2) (51) Phase II RCT	A) Radiotherapie +/- Chemotherapie B) Transorale Chirurgie (TOS) + Neck dissection (+ Radiotherapie, falls nötig)	Stadium T1-T2,N0-2, M0, (8th Edition AJCC; ECOG 0-2 Oropharynx-Plattenepithelkarzinome alle p16+ n=61 A: n=30; 3 Frauen, 26 Männer; T1=55%, T2=45% B: n=31; 5 Frauen, 28 Männer; T1=50%; T2=50%	Die Studie hat die geplante Fallzahl von 140 Teilnehmern nicht erreicht. Open-label Studie. Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben. RoB2 Bewertung: einige Bedenken⁽¹⁾

⁽¹⁾Biasrisiko "einige Bedenken / Some concerns"- Die Studie wurde hinsichtlich des Biasrisikos in Bezug auf das Ergebnis in mindestens einer von acht Domänen als „mit einigen Bedenken“ behaftet eingeschätzt, das Biasrisiko wurde jedoch in keiner Domäne als „hoch“ eingeschätzt. (lt. Cochrane Bias Tool 2.0)

4.3.3 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-Chemo)therapie (Endpunkte: Overall survival und Progression-free survival) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.6, 8.7

Referenz	Zeitraumen	Endpunkt Studie/ Patientenzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Nichols, 2022 (50) Phase II – RCT (ORATOR)	3 Jahre	Overall Survival Basierend auf Daten von 68 Patienten aus 1 Studie	88% (CI 95%: 72%-95%)	87% (CI 95%: 69%-95%)	Niedrig^{a,d}	Es gibt keine Evidenz für einen Unterschied bei Overall Survival zwischen den Gruppen.
		Overall Survival (nur p16+ Patienten) Basierend auf Daten von 60 Patienten aus 1 Studie	93% (CI 95%: 76% - 98%)	96% CI 95%: 77% - 100%)	Niedrig^{a,d}	
		Progression-free Survival Basierend auf Daten von 68 Patienten aus 1 Studie	85% (CI 95%: 68%-94%)	87% (CI 95%: 70%-95%)	Niedrig^{a,d}	Es gibt keine Evidenz für einen Unterschied bei Progression-free Survival zwischen den Gruppen.
		Progression-free Survival (nur p16+ Patienten) Basierend auf Daten von 60 Patienten aus 1 Studie	90% (CI 95%: 72%-97%)	96% (CI 95%: 77%-100%)	Niedrig^{a,d}	

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen): a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1); e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);
f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3.4 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Schluckfunktion) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/ Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Palma, 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)	Medianer Follow-Up 17 Monate	Gemessen mit: CTCAE Anteile der Patienten, die ein Grad 2 oder höher hatten Basierend auf Daten von 61 Patienten aus 1 Studie	Absolute Effektschätzer:		Niedrig^{a,d}	Es gibt nach CTCAE Kriterien keine Evidenz für einen Unterschied bei Schluckbeschwerden zwischen den Gruppen.
			226 pro 1000	331 pro 1000		
			Differenz: 5 mehr pro 1000 (CI 95%: 133 weniger – 359 mehr)			
			Relatives Risiko Bestrahlung vs. Chirurgie: 1,02 (CI 95%: 0,41 – 2,59)			
Nichols, 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR1)	1 Jahr	Gemessen mit: EORTC QLQ- H&N35 Skala: 0 - 100 Niedriger ist besser	Mittelwertsdifferenz:		Moderat^d	Auf der Skala 'Schlucken' gibt es keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen, gemessen anhand des EORTC QLQ-H&N35.
2,41 Punkte mehr im chirurgischen Arm (CI 95% -3,1 – 7,9; p=0,39)						
Palma, 2022 (51) Phase II						

RCT (ORATOR2)		Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien			
------------------	--	--	--	--	--

<p>Nichols, 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR1)</p> <p>Palma, 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)</p>	<p>1 Jahr</p>	<p>Gemessen mit: MD Anderson Dysphagia Inventory, Gesamtscore</p> <p>Skala: 20 - 100 Höher ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien</p>	<p>Mittelwertsdifferenz: 4,5 Punkte weniger im chirurgischen Arm</p> <p>(CI 95% -9,1 – 0,1; p=0,06)</p>	<p>Moderat⁺</p>	<p>Es gibt nach MDADI keine Evidenz für einen Unterschied bei Schluckbeschwerden zwischen den Gruppen.</p>
---	---------------	--	---	-----------------------------------	--

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gewertet wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

+ eine der Studien (Nichols, 2019) war für diesen Endpunkt gewertet, die zweite Studie war nicht für diesen Outcome gewertet und hat die Rekrutierung frühzeitig abgebrochen, daher wurde hier abgewertet (-1)

4.3.5 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Mundtrockenheit) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Palma, 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)	Medianer Follow-Up 17 Monate	Gemessen mit: CTCAE Anteil der Patienten, die ein Grad 2 oder höher hatten Basierend auf Daten von 61 Patienten aus 1 Studie	Absolute Effektschätzer:		Moderat^{a,d}	Es gibt nach CTCAE Kriterien keine Evidenz für einen Unterschied bei Mundtrockenheit zwischen den Gruppen.
			129 pro 1000	166 pro 1000		
			Differenz: 37 mehr pro 1000 (CI 95%: 80 weniger – 432 mehr)			
			Relatives Risiko Bestrahlung vs. Chirurgie: 1,29 (CI 95%: 0,38 – 4,35)			
Palma, 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)	1 Jahr	Gemessen mit: EORTC QLQ-H&N35 Skala: 0 - 100 Niedriger ist besser	Mittelwertsdifferenz: 9,1 Punkte weniger im chirurgischen Arm (CI 95%: -18.8 – 0.6; p=0,07)		Moderat^d	Auf der Skala 'Mundtrockenheit' gibt es keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen, gemessen anhand des EORTC QLQ-H&N35.

Nichols, 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR)		Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien			
---	--	--	--	--	--

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1); b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3.6 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Probleme beim Sprechen) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/ Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Palma et al. 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)	1 Jahr	Gemessen mit: EORTC QLQ-H&N35 Skala: 0 - 100 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien	Mittelwertsdifferenz: 0,7 Punkte mehr im chirurgischen Arm (CI 95% -3,2 – 4,4; p=0,74)		Moderat^d	Auf der Skala 'Probleme beim Sprechen' gibt keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen, gemessen anhand des EORTC QLQ-H&N35.
Nichols et al. 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR)						

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3.7 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Probleme mit den Sinnen) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/ Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Nichols et al. 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR1) Palma et al. 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)	1 Jahr	Gemessen mit: EORTC QLQ- H&N35 Skala: 0 - 100 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien	Mittelwertsdifferenz: 4,7 Punkte weniger im chirurgischen Arm (CI 95% -11,7 – 2,3; p=0,19)		Moderat^d	Auf der Skala 'Probleme mit den Sinnen' gibt keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen, gemessen anhand des EORTC QLQ-H&N35.

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3.8 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Problem mit Essen in Gesellschaft) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/ Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Nichols et al. 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR1) Palma et al. 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)	1 Jahr	Gemessen mit: EORTC QLQ-H&N35 Skala: 0 - 100 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien	Mittelwertsdifferenz: 4,1 Punkte weniger im chirurgischen Arm (CI 95% -0,5 – 8,7; p=0,08)		Moderat^d	Auf der Skala 'Probleme mit Essen im Gesellschaft' gibt keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen, gemessen anhand des EORTC QLQ-H&N35.

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gewertet wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat

(-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3.9 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Physische Funktion) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/ Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
<p>Nichols et al., 2019 (50) Phase II RCT (ORATOR1)</p> <p>Palma et al., 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR2)</p>	1 Jahr	<p>Gemessen mit: EORTC QLQ-C30</p> <p>Skala: 0 – 100</p> <p>Höher ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 129 Patienten aus 2 Studien</p>	<p>Mittelwertsdifferenz:</p> <p>1,25 Punkte mehr im chirurgischen Arm</p> <p>(CI 95%: -2,9 – 5,4) p=0,56</p>		Moderat^d	<p>Auf der funktionellen Subskala "Physische Funktion" gibt es keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Gruppen bei 1 Jahr Follow-up, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30.</p>

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

4.3.10 PICO 3 - Transorale roboterassistierte Chirurgie [TORS] mit Neck-dissection vs Radio(-chemo)therapie (Endpunkt: Veränderung des Geschmackssinnes) [GRADE-Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz	Zeitraumen	Instrument und Studie/ Patientenanzahl	Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Chirurgie+ND	Bestrahlung		
Palma et al. 2022 (51) Phase II RCT (ORATOR 2)	Medianer Follow-Up 17 Monate	Gemessen mit: CTCAE Anteile der Patienten, die ein Grad 2 oder höher hatten Basierend auf Daten von 61 Patienten in 1 Studie	Absolute Effektschätzer:		Niedrig^{a,+}	Es gibt nach CTCEAs Kriterien geringe Evidenz, dass Patienten im chirurgischen Arm weniger Veränderungen des Geschmackssinns hatten als im Radiotherapiearm.
			129 pro 1000	366 pro 1000		
			Differenz: 237 mehr pro 1000 (CI 95%: 3 mehr – 897 mehr)			
			Relatives Risiko Bestrahlung vs. Chirurgie: 2,84 (CI 95%: 1,02 – 7,95)			

Begründungen der Grade-Bewertung (Ab-/Aufwertungen):

- a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);
- b: hohes Risiko für Bias (-1);
- c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);

e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);

f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);

+: Es wurde ein Punkt abgezogen, da der Effekt nur knapp über der Signifikanzschwelle lag.

4.4 PICO 4

4.4.1 PICO 4 - Primäre transorale chirurgische Therapieverfahren vs. offene/externe klassische Chirurgie (Alle Endpunkte) [Studiencharakteristika]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.9, 8.51

Referenz/ Studientyp	Interventionen	Untersuchte Population	Methodische Bemerkungen
<p>Park et al. 2020 (52)</p> <p>Systematisches Review & Meta Analyse (Studien 2013-2017)</p>	<p>(1) Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS)</p> <p>vs.</p> <p>offene Chirurgie (OS)</p> <p>(2) roboterassistierte Neck dissection vs. konventionelle Neck dissection</p>	<p>insgesamt 9 kontrollierte Beobachtungsstudien mit insgesamt N=594 Patienten</p> <p>n=6 Studien TORS vs. offene Chirurgie, n=3 Studien Neck dissection, Lokalisationen: 1. Oropharynx, 2. Pharynx/Larynx</p> <p>Tumorstadien T1-T2: je nach Studie 68,1%-100%, mittleres Alter 51,8-65,7 Jahre, Anteil Männer 69,2%-98,2%</p> <p>Fazit: Aus Beobachtungsstudien geht hervor, dass TORS im Vergleich zur offenen Chirurgie ein besseres krankheitsfreies Überleben (DFS) und ein verringertes Risiko für eine freie Lappenrekonstruktion haben könnte.</p>	<p>3 prospektive Studien, 6 retrospektive Studien, 5 Studien nur Oropharynxkarzinome, 4 Studien Larynx/Pharynx, keine randomisierten Studien, eingeschlossen Studien: hohes Biasrisiko, eingeschränkte externe Validität (Übertragbarkeit).</p> <p>Risk of Bias: AMSTAR-2: Critically low</p>

<p>Liu et al. 2019 (53) Systematische Review & Meta-Analyse</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) vs. offene Chirurgie</p>	<p>13 Beobachtungsstudien Lokalisationen: 1. Oropharynx (teilweise Rezidivierenden Tumore), 2. Pharynx, Larynx, 3. Obere Atemwege, vordere Zunge Tumorstadien: keine Angaben, mittleres Alter 58-66 Jahre, Anteil Männer 66%-98%</p> <p>Fazit: TORS war im Vergleich zu offenen Chirurgie mit weniger invasiven Resektionsrändern, einem geringeren Zahl an Rezidiven, weniger intraoperativer Tracheostomien, kürzerer Dauer postoperativen nasaler Ernährung verbunden</p>	<p>13 Beobachtungsstudien (Kohorten- & Querschnittsstudien), keine randomisierten Studien, alle eingeschlossenen Studien haben ein hohes Biasrisiko, nur wenige Studien nutzen Adjustierung oder Matching für Kontrolle von Confounding.</p> <p>Es handelt sich um heterogene Patientenkollektive mit eingeschränkter externer Validität (Übertragbarkeit)</p> <p>Risk of Bias: AMSTAR-2: Critically low</p>
<p>Slama et al. 2016 (54) Retrospektive Kohortenstudie (Tschechien), mittlerer Follow-Up: 34 Monate</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) vs. offene Chirurgie</p>	<p>n=49 Patienten (TORS n=22, offen n=27) Tumorlokalisierung: Oropharynx (n=22, 44,9%); Larynx, supragl. (n=27, 55,1%) Tumorstadien: nur T1-T2 (100%) mittleres Alter: Männer 61,5 Jahren, Frauen 57,5 Jahre, Männeranteil 73,5%, HPV-Status unbekannt</p>	<p>retrospektives Kohortenstudie mit gleichzeitiger Kontrollgruppe, gemischtes Patientenkollektiv mit Hauptanteil an Larynxtumore, keine Adjustierung, kein Matching, keine Tabelle mit Patientencharakteristika zu Baseline</p> <p>Risk of Bias-Bewertung mittels Newcastle-Ottawa-Skala (übernommen aus Liu, 2019): 8 / 9 Punkte</p>

<p>Hammoudi et al. 2015 (55) Retrospektive Studie (Frankreich); Follow-up: 19 Monate (TORS) vs. 56 Monate (offene Chirurgie)</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) vs. offene Chirurgie</p>	<p>n=52 Patienten (TORS n=26, offen n=26) Tumorlokalisation: Oropharynx (73%); Larynx, supragl. (19%), Hypopharynx (4%) Tumorstadien: T1-T2=85% (T3 =15%) Männeranteil 73,4%, mittleres Alter 61,5 Jahre, HPV-Status: unbekannt</p>	<p>retrospektive Degin, gematchte Kontrollgruppe (Tumorlokalisation, Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Neck dissection, Operateur), Kurzes Follow-Up, geringe Fallzahl Risk of Bias-Bewertung mittels Newcastle-Ottawa-Skala (übernommen aus Liu, 2019): 9 / 9 Punkte</p>
<p>Ford et al. 2014 (56) Retrospektive Studie (USA), Follow-Up: keine Angabe</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) vs. offene Chirurgie</p>	<p>n=130 Patienten (TORS n=65, offen n=65) Tumorlokalisation: alle Oropharynx Tumorstadien: T1-T2=88%(T3=9%, T4=3%), Männeranteil 79,2%, mittleres Alter 58,5 Jahre HPV-Status (p16-Färbung): 80%</p>	<p>retrospektive Kohortenstudie, gematchte Kontrollgruppe (Tumorstadium[TNM] und adjuvanter Therapie), unbekannte Länge des Follow-up Risk of Bias-Bewertung mittels Newcastle-Ottawa-Skala (übernommen aus Liu, 2019): 9 / 9 Punkte</p>
<p>Park et al. 2013 (57) Retrospektive Studie (Korea), Follow-Up: 21,4 Monate</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS) vs. offene Chirurgie</p>	<p>n=56 Patienten (TORS n=30, offen n=26) Tumorlokalisation: alle Hypopharynx Tumorstadien: T1-T2=80% (T3=16%, T4=14%), Männeranteil 98%, mittleres Alter 64,7 Jahre HPV+ (p16-Färbung): 80%</p>	<p>retrospektive Studie, nur Hypopharynx, kein Matching, mehr T1-Tumore in der Interventionsgruppe, Imbalanz zwischen Intervention & Kontrollgruppe Risk of Bias-Bewertung mittels Newcastle-Ottawa-Skala (übernommen aus Liu, 2019): 9 / 9 Punkte</p>

<p>Biron et al. 2017 (58)</p> <p>Prospektive Studie (USA), Follow-Up: 12 Monate</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie+ (TORS + Lappenrekonstruktion)</p> <p>vs.</p> <p>offene Chirurgie (Mandibulotomie + Lappenrekonstruktion)</p>	<p>n=47 (TORS n=18, offen n=29) Tumorlokalisation: Oropharynx Tumorstadien: T1=26%, T2=57%, T3=17% Männeranteil 74%, HPV+(p16 Färbung): 87%</p>	<p>prospektive Studie, ausschließlich Oropharynx, Kontrollen gematcht nach Tumorstadium (T+N Stadium), HPV-Status-p16, Raucherstatus</p> <p>Risk of Bias-Bewertung mittels Newcastle-Ottawa-Skala (übernommen aus Liu, 2019): 8 / 9 Punkte</p>
<p>Richmon et al. 2013 (59)</p> <p>Registerbasierte Studie (USA), Follow-Up: max. 30 Tage</p>	<p>Primäre transorale roboterassistierte Chirurgie (TORS)</p> <p>vs.</p> <p>offene Chirurgie</p>	<p>N=9061 (TORS n=116, Offen n=9485) Tumorlokalisation: Oropharynx Tumorstadien: keine Angaben Männeranteil 75%, <= 40 Jahre: 4% , 41-64 Jahre: 62,5%, 65-80 Jahre: 30% , > 80 Jahre 35,%</p>	<p>Querschnittstudie, multivariate Analysen (begrenzte Adjustierung, z.B. keine Adjustierung für: Tumorstadium, HPV-Status, Raucherstatus).</p>

4.4.2 PICO 4 - Primäre transorale chirurgische Therapieverfahren vs. offene/externe klassische Chirurgie (Alle Endpunkte) [GRADE Bewertung]

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 8.9, 8.51

Referenz	Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Absolute Effektschätzer		Vertrauen in den Effektschätzer Qualität der Evidenz (GRADE)	Zusammenfassung
			Open Surgery	TORS		
Park et al. 2013 (57) Hammoudi et al. 2015 (55) Slama et al. 2016 (54)	Mortalität	Relatives Risiko: 0,79 (CI 95% 0,29 – 2,15) Basierend auf Daten von 184 Patienten aus 3 Studien	89 pro 1000	70 pro 1000	Niedrig	Es gibt keine Evidenz für einen Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen.
Park et al. 2013 (57)	Disease-free survival	Relatives Risiko: 1,08	769 pro 1000	831 pro 1000	Sehr niedrig^a	Es gibt keine Evidenz für einen Überlebensunterschied zwischen den Gruppen. Das Ergebnis ist basiert auf 1

	2 Jahre	(CI 95% 0,83 – 1,41) Basierend auf Daten von 56 Patienten aus 1 Studie	Differenz: 62 mehr pro 1000 (CI 95% 131 weniger - 315 mehr)			retrospektiven Studie, die sich ausschließlich auf Patienten mit Hypopharynxkarzinomen bezieht.
Park et al. 2019 (52) (mit gepoolten Ergebnissen aus: Ford et al. 2014 (56) Hammoudi et al. 2015 (55))	Disease-free survival 3 Jahre	Relatives Risiko: 1,17 (CI 95% 1,02 – 1,35) Basierend auf Daten von 182 Patienten aus 2 Studien	758 pro 1000	887 pro 1000	Niedrig	Es gibt schwache Evidenz für einen Unterschied zwischen den Gruppen.
			Differenz: 129 mehr pro 1000 (CI 95% 15 mehr - 265 mehr)			
Ford et al. 2014 (48)	Rezidive	Relatives Risiko: 0,63	195 pro 1000	123 pro 1000	Sehr niedrig^g	Es gibt keine Evidenz für einen Unterschied bezüglich Rezidive zwischen den beiden Gruppen.

Hammoudi et al. 2015 (47)		(CI 95% 0,21 – 1,84)	Differenz: 72 weniger pro 1000			
Slama et al. 2016 (54)		Basierend auf Daten von 231 Patienten aus 3 Studien	(CI 95% 154 weniger - 164 mehr)			
Hammoudi et al. 2015 (47)	Tracheostomie post-operativ	Relatives Risiko: 0,2 (CI 95% 0,08 - 0.5) Basierend auf Daten von 52 Patienten aus 1 Studie	769 pro 1000	154 pro 1000	Sehr niedrig^a	Es gibt Hinweis für einen Unterschied bezüglich post-operativen Tracheostomien zwischen den beiden Gruppen.
		Differenz: 615 weniger pro 1000 (CI 95% 707 weniger - 384 weniger)				
Slama et al. 2016 (54)	Schluckfunktion (MDADI) 1 Woche post-OP	Gemessen mit: MDADI Skala: - Höher ist besser Basierend auf Daten von 49 Patienten aus 1 Studie	44,9 Mittelwert	60,0 Mittelwert	Sehr niedrig^{a,c}	Es gibt Hinweise, dass die Gruppe der TORS Patienten 1 Woche postoperativ eine bessere Schluckfunktion haben als Patienten mit offener Chirurgie.
		Differenz: MD 15,1 Größer keine Angabe zum Konfidenzintervall, jedoch einen Hinweis, dass es einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt.				

	Schluckfunktion (MDADI) 6 Monate	Gemessen mit: MDADI Skala: - Höher ist besser Basierend auf Daten von 49 Patienten aus 1 Studie	94,2 Mittelwert	93,6 Mittelwert	Sehr niedrig^{a,c}	Es gibt keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Schluckfunktion 6 Monate nach der OP.
			Differenz: MD 0,6 Größer keine Angabe zum Konfidenzintervall. Es gibt keine Hinweise für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.			
Slama et al. 2016 (54)	Intraoperativer Blutverlust	Basierend auf Daten von 49 Patienten aus 1 Studie	Mittlerer Blutverlust in der Gruppe mit offener Operation: 405 ml (Bereich: 275-520) Mittlerer Blutverlust in der Gruppe mit TORS: 29 mL (Bereich: 14-45) Keine Angabe zum Konfidenzintervall. Es gibt Hinweise für einen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen $p < 0,05$		Sehr niedrig^{a,c}	Es gibt Evidenz, dass der intraoperative Blutverlust in der Gruppe mit TORS kleiner ist als bei offener Chirurgie.
Park et al. 2013 (57)	Intraoperativer Blutverlust	Basierend auf Daten von 56 Patienten aus 1 Studie	Mittlerer Blutverlust in der Gruppe mit offener Operation: 527,6 ml vs. 302,2ml in der Gruppe mit TORS*: 302,2 mL. Keine Angabe zum Konfidenzintervall. Es gibt Hinweise für einen stat. signifikanten		Niedrig^a	Es gibt Evidenz, dass der intraoperative Blutverlust kleiner ist in der Gruppe mit TORS als bei offener Chirurgie. In dieser Studie waren nur Patienten mit Hypopharynx Tumoren eingeschlossen.

			Unterschied zwischen den Gruppen p=0,006.		
Biron et al. 2017 (58)	Blutverlust, der eine Transfusion erfordert	Basierend auf Daten von 47 Patienten aus 1 Studie	Offene Chirurgie (Mandibulotomie): 5 von 29 Patienten (17%) bekamen eine Transfusion vs. TORS: 3 von 18 Patienten (17%) bekamen eine Transfusion.	Sehr niedrig ^{a,f}	Es gibt keinen Hinweis auf einen Unterschied in der Anzahl der Bluttransfusionen zwischen den beiden Gruppen.

Richmon et al. 2013 (59)	Komplikationen	Basierend auf Daten von 9601 Patienten aus 1 Studie	Non-TORS Patienten: 10% hatten eine chirurgische Komplikation TORS Patienten: 14% hatten eine chirurgische Komplikation p=0,98	Sehr niedrig^{a,b}	Es gibt keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen dem Anteil an Komplikationen in den beiden Gruppen.
Park et al. 2013 (57)	Dauer des Krankenhausaufenthalts	Basierend auf Daten von 56 Patienten aus 1 Studie	TORS-Patienten hatten einen Aufenthalt von 26,1 Tage vs. 43,3 Tage bei Patienten mit offener Chirurgie p=0,045	Niedrig^a	Es gibt Hinweise auf einen Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts zwischen den beiden Gruppen. In dieser Studie waren nur Patienten mit Hypopharynx Tumoren eingeschlossen.

Hammoudi et al. 2015 (55)	Dauer des Krankenhausaufenthalts	Basierend auf Daten von 52 Patienten aus 1 Studie	TORS-Patienten hatten einen Aufenthalt von 11 +/- 6 (SD) Tage vs. 19 +/- 10 (SD) bei Patienten mit offener Chirurgie p=0,001	Niedrig^a	Es gibt Hinweise auf einen Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts zwischen den beiden Gruppen.
Biron et al. 2017 (58)	PEG 1 Monat; 1 Jahr	Basierend auf Daten von 29 Patienten aus 1 Studie	<u>PEG bis 1 Monat post-Entlassung</u> Mandibulotomie: 14%; TORS: 17%; p=0,7 <u>PEG nach 1 Jahr</u> Mandibulotomie: 14%; TORS: 6%; p=0,5	Sehr niedrig^{a,d}	Für beide Zeitpunkte gibt es keinen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich PEG zwischen den beiden Gruppen.

*Blutverlust wegen Neck Dissection eingeschlossen

** Die eingeschlossenen Komplikationen waren: Schock; Blutungen, Hämatome oder Serome; Versehentliche Perforation oder Riss eines Blutgefäßes, eines Nervs oder eines Organs; Dehiszenz der Wunde; Fremdkörper; Postoperative Infektion; Postoperative Fistel; Nicht heilende Operationswunde; Andere nicht spezifizierte Verfahrenskomplikationen

a: Effektschätzer basiert nur auf einer Studie (-1);

b: hohes Risiko für Bias (-1);

c: die Studienpopulation besteht aus weniger als 50% der Zielpopulation (-1);

- d: es ist möglich, dass kein Effekt gefunden worden ist, da die Studie nicht für dieses Outcome gepowert wurde oder die geplante Fallzahl nicht erreicht hat (-1);
- e: die obere und untere Grenzen der Konfidenzintervall sind kleiner als 0,5 oder größer als 2,0 (+1);
- f: keine Angabe zur Effektgröße oder stat. Signifikanz (p-Wert, Konfidenzintervall) (-1);
- g: widersprüchliche Effektschätzer der Einzelstudien (-1)

4.5 PICO 5

Mit den folgenden Empfehlungen verknüpft: 0

Referenz/ Studientyp	untersuchte Interventionen	Untersuchte Population	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen
<p>Muller al. 2021 (60)</p> <p>retrospektive Beobachtungsstudie, (2010-2020)</p>	<p>1. Panendoskopie (direkte Laryngoskopie, Bronchoskopie, Ösophaguskopie) v.</p> <p>2. PET-CT</p>	<p>nur HPV+ Oropharynx- Plattenepithelkarzinome (OPSCC/HPV+) n=65, Männeranteil 81,5%, mittleres Alter: 58,7 Jahre; T1=20%, T2=43,1%, T3=6,2%, T4=30,8%</p>	<p>Detektion von Zweitkarzinomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PET-CT n=1 von 56 (1,5%) - Pandendoskopie n=0 <p>Diagnostische Güte:</p> <p>PET-CT: Sensitivität=100%, Spezifität=95,3%, positiver prädiktiver Wert (PPV)= 25%, negativer prädiktiver Wert(NPV)=100%</p> <p>Panendoskopie: Sensitivität= nicht berechenbar, Spezifität=90,2%,PPV= nicht berechenbar, NPV=93,2%</p> <p>Fazit: PET-CT ist der Panendoskopie beim Initial-Staging von HPV+ OPSCC überlegen, da PET-CT in der Lage ist, synchrone Primärtumore auszuschließen. Bei negativem PET-CT ist möglicherweise nur eine direkte Laryngoskopie mit Biopsie erforderlich.</p>	<p>geringe Fallzahl, retrospektive Studie, geringe Prävalenz/Anteil an synchrone Primärtumoren, möglicher Selektions-/Samplingbias, mögliches Confounding, z.B. Durchführung der Panendoskopien durch unterschiedliche Ärzte (Interrater-Variabilität), Einfluss der zeitlichen Abfolge der Untersuchungen (PET-CT vor Panendoskopie), fehlende Verblindung der diagnostischen Ergebnisse</p>

<p>Priante et al. 2014 (61)</p> <p>retrospektive Beobachtungsstudie (matched-pairs), (1994-2000)</p>	<p>1. Panendoskopie (Laryngoskopie, Endoskopie des Verdauungstrakts und Bronchoskopie)</p> <p>vs.</p> <p>2. keine Panendoskopie = Standarduntersuchung (klinische Anamnese, körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahme der Brust und CT der Kopf- und Halsregion)</p> <p>- zu Gruppe 1 gematched (Matching auf: Geschlecht, Alter, Lokalisation des Primärtumors, klinisches Stadium, Art der Behandlung)</p>	<p>Kopf-Hals-Tumore: n=270, davon</p> <p>(1) mit initialer Panendoskopie: n=135</p> <p>(2) ohne initiale Panendoskopie n=135</p> <p>Männeranteil 89,6% , medianes Alter: 58 Jahre</p> <p>Lokalisation Primärtumor:</p> <p>- Mund: 44,8%</p> <p>- Oropharynx: 26,3%</p> <p>- Larynx: 18,1%</p> <p>- Hypopharynx: 10,7%</p> <p>Tumorstadium (AJCC, 6. Edition):</p> <p>I=8,8%, II=11,5%, III=25,5%, IVa=41,5%, IVb=12,6%</p>	<p>Follow-Up (Median in Monaten):</p> <p>Gruppe (1) Panendoskopie: 24 Monate [<1 - 155]</p> <p>Gruppe (2) ohne Panendoskopie: 22 Monate [< 1 - 238]</p> <p>Detektion von Zweitkarzinomen:</p> <p>-Gruppe (1) Panendoskopie: n=34 /135 (25,2%), davon n=17 (50%) vor Behandlung (simultan), n=17 (50%) nach 6-Monate Follow-Up (metachron)</p> <p>-Gruppe (2) ohne Panendoskopie: n=20 /135 (14,7%), davon n=1 (5%) während der Behandlung (simultan), n=19 (95%) nach 6-Monate Follow-Up (metachron)</p> <p>5-Jahresüberleben:</p> <p>- (1) mit Panendoskopie: 36,3% (Median 24 Monate)</p> <p>- (2) ohne Panendoskopie: 35,2% (Median 23 Monate)</p> <p>p=0,57</p> <p>Fazit: Zweitkarzinome wurden in der der Gruppe der initialen Panendoskopie häufiger als in der Kontrollgruppe gefunden (34 bzw. 20 Fälle). In der Panendoskopiegruppe wurden 50,0 % dieser Tumoren simultan/synchron diagnostiziert, während es in der Kontrollgruppe nur 5,0 %</p>	<p>gemischtes Patientenkollektiv (Kopf-Hals-Tumore), Untersuchungsmethoden in der Kontrollgruppe ggf. veraltet (kein PET-CT), retrospektives Design, keine Matching für Raucherstatus & Alkoholkonsum --> potenziell residuelles Confounding</p>
---	--	---	--	---

			waren. Es gab keinen stat. signifikanten Unterschied im 5-Jahresüberleben.	
<p>Rodriguez-Bruno, 2010 (62)</p> <p>retrospektive Beobachtungsstudie (2000-2009)</p>	<p>1. Panendoskopie bei Rauchern/ ex-Rauchern</p> <p>2. Panendoskopie bei Nie-Rauchern</p>	<p>Kopf-Hals-Tumore: n=64</p> <p>Lokalisation</p> <p>Primärtumor:</p> <p>- Mundhöhle: 36%</p> <p>-</p> <p>Zungengrund/Tonsillen: 45%</p> <p>- andere Lokalisationen: 12%</p> <p>T1=28%, T2=44%, T3=9%, T4=18%</p>	<p>Follow-Up Zeiten nicht vorhanden, aber die Studie bezieht sich nur auf synchrone Tumoren.</p> <p>Detektion von Zweitkarzinomen:</p> <p>-Gruppe (1): n=33, 4/33 (12%) mit Zweitkarzinomen (synchron)</p> <p>-Gruppe (2): n=31, 0/31 (0%) mit Zweitkarzinom p=0,04</p> <p>Fazit: Synchrone Zweitkarzinome wurden in der Rauchergruppe häufiger gefunden; es gibt keine Evidenz, dass eine Panendoskopie zwecks Detektion von Zweittumoren bei Nie-Rauchern vorteilhaft ist.</p>	<p>gemischtes Patientenkollektiv (Kopf-Hals-Tumore), geringe Prävalenz/Anteil an synchronen Primärtumoren, möglicher Selektions-/Samplingbias, keine Matching für Tumorstadium/Alkoholkonsum.</p>

<p>Di Martino et al., 2000 (63)</p> <p>prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie (1997-1998)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. PET 2. Computertomographie, allein 3. Farbduplexsonographie 4. Panendoskopie 	<p>n=50 Kopf-Hals-Tumore davon n=37 Primärtumore, n=13 Rezidive</p> <p>Lokalisation</p> <p>Primärtumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mundhöhle: 25% - Oropharynx: 20,5% - Larynx: 15,9% - Hypopharynx: 13,6% - Nasopharynx : 6,8% - Ohrspeicheldrüse: 2,2% - unbekannte Lokalisation: 15,9% <p>Tumorstadium T1=12%, T2=24%, T3=18%, T4=24%, Tx=22%</p>	<p>Diagnostische Güte:</p> <p>PET:</p> <p>Sensitivität: bei Primärtumoren 95%, bei Rezidiven 100%,</p> <p>Spezifität: bei Primärtumore 92%, bei Rezidiven 100%,</p> <p>PPV: bei Primärtumore 97%, bei Rezidiven 100%</p> <p>NPV: Primärtumore 86%, bei Rezidiven 100%</p> <p>Computertomographie, allein:</p> <p>Sensitivität: Primärtumore 68%, bei Rezidiven 63%</p> <p>Spezifität: Primärtumore 69%, bei Rezidiven 80%</p> <p>PPV: bei Primärtumore 86%, bei Rezidiven 83%</p> <p>NPV: Primärtumore 43%, bei Rezidiven 57%</p> <p>Farbduplexsonographie:</p> <p>Sensitivität: Primärtumore 74%, Rezidive 637%</p> <p>Spezifität: Primärtumore 75%, Rezidive 100%</p> <p>PPV: bei Primärtumore 94%, bei Rezidiven 100%</p> <p>NPV: bei Primärtumore 33%, bei Rezidiven 50%</p> <p>Panendoskopie:</p> <p>Sensitivität: Primärtumore 95%, Rezidive 100%</p> <p>Spezifität: Primärtumore 85%, Rezidive 80%</p> <p>PPV: bei Primärtumore 95%, bei Rezidiven 89%</p> <p>NPV: bei Primärtumore 85%, bei Rezidiven 100%</p> <p>Halslymphknoten-Metastasen:</p> <p>Sensitivität: PET, Computertomographie, Farbduplexsonographie: 86% (alle); Papatation 63%</p> <p>Spezifität: PET 90%, Computertomographie 96%; Farbduplexsonographie: 88%; Palpation 96%</p> <p>Fazit:</p> <p>PET ist im Vergleich zu anderen Verfahren, jenes</p>	<p>gemischtes Patientenkollektiv (Kopf-Hals-Tumore), Untersuchungsmethoden in der Kontrollgruppe teilweise veraltet (PET ohne CT)</p>
---	--	---	--	---

			mit der höchsten Testgüte. Die Panendoskopie ist ein diagnostisches Verfahren mit hoher Testgüte, das wichtige Informationen bei oberflächlichen Tumoren liefern kann.	
--	--	--	--	--

<p>Haerle al., 2010 (64)</p> <p>retrospektive Beobachtungsstudie (2002-2007)</p>	<p>1. (F-FDG) PET-CT</p> <p>2. Panendoskopie</p> <p>Alle Patienten hatten beide Untersuchungen.</p>	<p>Kopf-Hals-Tumore: n=311</p> <p>Lokalisation</p> <p>Primärtumor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mundhöhle: 11% - Oropharynx: 55% - Hypopharynx: 15% - Larynx: 13% - Nasopharynx: 1% <p>UICC (1997):</p> <p>T1=17%, T2=35%, T3=22%, T4=22%</p> <p>N0=19%, N1=13%, N2=64%, N3=5%</p>	<p>Detektion von Zweitkarzinomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PET-CT n=45 Läsionen bei 42/311 Patienten - Pandendoskopie n=15 Läsionen in 13/311 Patienten <p>Diagnostische Güte:</p> <p>innerhalb die Fläche gedeckt bei Panendoskopie)</p> <p>F-FDG-PET-CT : Sensitivität=100%, Spezifität=95,7%, PPV= 59%, NPV=100%</p> <p>Panendoskopie: Sensitivität= 74%r Spezifität=99,7%, PPV= 93%r, NPV=98%</p>	<p>gemischtes Patientenkollektiv (Kopf-Hals-Tumore), möglicher Selektions-/Samplingbias, beide diagnostischen Verfahren wurden bei ALLEN Studienteilnehmern genutzt</p>
---	---	---	---	---

5 Anlagen

5.1 Suchstrategien und Treffermengen

5.1.1 PICO 1 – Überleben bei unterschiedlichen Therapieformen (Hypo-/[Ørø]pharynx)

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 1)	Treffer
MEDLINE (R) via OVID (Suche am 26.01.2022)	<p>#1 exp Hypopharyngeal Neoplasms/ or "Head and Neck Neoplasms"/ or Pharyngeal Neoplasms/ or Otorhinolaryngologic Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or ((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) adj3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or hypopharyngeal or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal or hypopharynx)).ab,ti.</p> <p>#2 exp Surgical Procedures, Operative/ or surgery.fx. or ((endoscopic or open or trans-cervical or transcervical or transoral or trans-oral) adj3 (operation or operative or surgical or surger* or microdissect* or dissect* or microsurger*)).ab,ti.</p> <p>#3 exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computer assisted/ or Radiotherapy/ or (((3d or 2d) adj3 conformal) or ((volumetric arc or intensity modulated or radiation) adj3 therap*) or (radiotherapy* or irradiation or XRT or (radiation adj3 oncolog*))).ab,ti.</p> <p>#4 (radiochemotherap* or chemoradiotherapy*).ab,ti. or (exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Chemotherapy/)</p> <p>#5 (cetuximab or bioradiation or bioradiotherap* or C225 or mab c225 or imc c225 or Erbitux).ab,ti. or exp Cetuximab/</p> <p>#6 2 or 3 or 4 or 5</p> <p>#7 1 and 6</p> <p>#8 (systematic review or meta-analysis).pt. or (meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/) or ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw. or (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. or (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. or (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw. or (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw. or (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. or (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology</p>	Gesamt: 1139

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 1)	Treffer
	<p>assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. or (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. or (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. or (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. or (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. or ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf,kw. or umbrella review*.ti,ab,kf,kw. or (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.</p> <p>#9 = Gesamt 7 and 8</p> <p>#10 = Surgery 1 and 2 and 8</p> <p>#11 = Radiotherapy 1 and 3 and 8</p> <p>#12 = Radiochemotherapy 1 and 4 and 8</p> <p>#13 = Bioradiation 1 and 5 and 8</p>	
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</p> <p>(Suche am 26.01.2022)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Hypopharyngeal Neoplasms] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] this term only</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#6 (((cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) near/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR hypopharyngeal OR oropharyngeal OR oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal OR hypopharynx)))ti,ab,kw</p> <p>#7 {OR #1-#6}</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU]</p> <p>#10 ((endoscopic OR open OR trans-cervical OR transcervical OR transoral OR trans-oral) near/3 (operation OR operative OR surgical OR surger* OR microdissect* OR dissect* OR microsurger*)):ti,ab,kw</p> <p>#11</p>	<p>Gesamt: 22</p>

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 1)	Treffer
	<p>{OR #7-#10}</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Adjuvant] explode all trees</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Computer-Assisted] explode all trees</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Radiotherapy] this term only</p> <p>#15 (3d OR 2d) near/3 conformal):ti,ab,kw</p> <p>#16 (("volumetric arc" OR "intensity modulated" OR radiation) near/3 therap*):ti,ab,kw</p> <p>#17 (radiotherapy* OR irradiation OR XRT):ti,ab,kw</p> <p>#18 radiation near/3 oncolog*</p> <p>#19 {OR #11-#18}</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees</p> <p>#21 MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees</p> <p>#22 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees</p> <p>#23 (radiochemotherap* OR chemoradiotherap*):ti,ab,kw</p> <p>#24 {OR #20-#23}</p> <p>#25 MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees</p> <p>#26 (cetuximab OR bioradiation OR bioradiotherap* OR C225 OR "mab c225" OR "imc c225" OR Erbitux):ti,ab,kw</p> <p>#27 #25 OR #26</p> <p>#28 #11 OR #19 OR #24 OR #27</p> <p>#29 = Gesamt #7 AND #28</p> <p>#30 = Surgery #7 AND #11</p> <p>#31 = Radiotherapy</p>	

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 1)	Treffer
	<p>#7 AND #19</p> <p>#32 = Radiochemotherapy #7 AND #24</p> <p>#33 = Bioradiation #7 AND #27</p>	
<p>Epistem-onikos</p> <p>(Suche am 27.01.2022)</p>	<p>#1 "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "hypopharyngeal cancer" OR "hypopharyngeal carcinoma" OR "hypopharyngeal neoplasm" OR "oropharyngeal cancer" OR "oropharyngeal carcinoma" OR "oropharyngeal neoplasm" OR "oropharynx carcinoma" OR "oropharynx neoplasm" OR "otorhinolaryngeal cancer" OR "otorhinolaryngologic neoplasm" OR "otorhinolaryngological neoplasm" OR "pharyngeal cancer" OR "pharyngeal carcinoma" OR "pharyngeal neoplasm" OR "pharynx cancer" OR "pharynx carcinoma" OR "pharynx neoplasm" OR "tonsil cancer" OR "tonsil carcinoma" OR "tonsil neoplasm" OR "tonsillar cancer" OR "tonsillar carcinoma" OR "tonsillar neoplasm" OR "hypopharynx carcinoma" OR "hypopharynx cancer" OR "cancer hypopharynx" OR "cancer of hypopharynx" OR "hypopharynx tumor" OR "tonsillar tumour" OR "tonsillar tumor" OR "tonsil tumor" OR "tonsil tumour" OR "pharynx tumour" OR "pharynx tumor" OR "pharyngeal tumour" OR "pharyngeal tumor" OR "oropharynx tumour" OR "oropharynx tumor" OR "hypopharyngeal tumor" OR "hypopharyngeal tumour" OR "oropharyngeal tumor" OR "oropharyngeal tumour" OR "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "hypopharyngeal cancers" OR "hypopharyngeal carcinomas" OR "hypopharyngeal neoplasms" OR "oropharyngeal cancers" OR "oropharyngeal carcinomas" OR "oropharyngeal neoplasms" OR "oropharynx carcinomas" OR "oropharynx neoplasms" OR "otorhinolaryngeal cancers" OR "otorhinolaryngologic neoplasms" OR "otorhinolaryngological neoplasms" OR "pharyngeal cancers" OR "pharyngeal carcinomas" OR "pharyngeal neoplasms" OR "pharynx cancers" OR "pharynx carcinomas" OR "pharynx neoplasms" OR "tonsil cancers" OR "tonsil carcinomas" OR "tonsil neoplasms" OR "tonsillar cancers" OR "tonsillar carcinomas" OR "tonsillar neoplasms" OR "hypopharynx carcinomas" OR "hypopharynx cancers" OR "cancer hypopharynx" OR "cancer of hypopharynx" OR "hypopharynx tumor" OR "tonsillar tumours" OR "tonsillar tumors" OR "tonsil tumors" OR "tonsil tumours" OR "pharynx tumours" OR "pharynx tumors" OR "pharyngeal tumours" OR "pharyngeal tumors" OR "oropharynx tumours" OR "oropharynx tumors" OR "hypopharyngeal tumors" OR "hypopharyngeal tumours" OR "oropharyngeal tumors" OR "oropharyngeal tumours"</p> <p>#2 (endoscopic OR open OR trans-cervical OR transcervical OR trans-oral OR transoral) AND (microdissect* OR microsurgery* OR dissect* OR operation* OR operative* OR surgical* OR surger*)</p> <p>#3 ("3d conformal" OR "2d conformal" OR "volumetric arc therapy" OR "volumetric arc therapies" OR "intensity modulated therapy" OR "intensity modulated therapies" OR "irradiation" OR "XRT" OR "radiotherapy*" OR "radiation oncology" OR "radiation therapy" OR "radiation therapies")</p> <p>#4 (radiochemotherap* OR chemoradiotherapy*)</p> <p>#5 (cetuximab OR bioradiation OR bioradiotherap* OR C225 OR "mab c225" OR "imc c225" OR Erbitux)</p> <p>#6</p>	Gesamt: 56

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 1)	Treffer
	<p>#2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 #1 AND #6</p> <p>#8 Publication Type: Systematic Reviews</p> <p>#9 #1 AND #2 AND #8</p> <p>#10 #1 AND #3 AND #8</p> <p>#11 #1 AND #4 AND #8</p> <p>#12 #1 AND #5 AND #8</p>	
<p>Web of Science Core Collection</p> <p>(Suche am 27.01.2022)</p>	<p>#1 TS=((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) NEAR/3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or hypopharyngeal or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal or hypopharynx))</p> <p>#2 TS=((endoscopic or open or trans-cervical or transcervical or transoral or trans-oral) NEAR/3 (operation or operative or surgical or surger* or microdissect* or dissect* or microsurger*))</p> <p>#3 TS=((3d OR 2d) NEAR/3 conformal) OR (("volumetric arc" OR "intensity modulated" OR radiation) NEAR/3 therap*) OR (radiotherapy* OR irradiation OR XRT) OR (radiation NEAR/3 oncolog*)</p> <p>#4 TS=((radiochemotherap* OR chemoradiotherapy*))</p> <p>#5 TS=((cetuximab OR bioradiation OR bioradiotherap* OR C225 OR "mab c225" OR "imc c225" OR Erbitux))</p> <p>#6 #5 OR #4 OR #3 OR #2</p> <p>#7 #1 AND #6</p> <p>#8 #1 AND #6 and Review Articles (Document Types)</p> <p>#9 #1 AND #2</p> <p>#10 #1 AND #2 and Review Articles (Document Types)</p> <p>#11 #1 AND #3</p> <p>#12 #1 AND #3 and Review Articles (Document Types)</p>	<p>Gesamt: 600</p>

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 1)	Treffer
	#13 #1 AND #4 #14 #1 AND #4 and Review Articles (Document Types) #15 #1 AND #5 #16 #1 AND #5 and Review Articles (Document Types)	

	Treffer (PICO 1)
Gesamt	1817
Ohne Duplikate	1623

5.1.2 PICO 2 – De-Eskalation der Standardtherapie

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 2)	Treffer
<p>MEDLINE (R) via OVID</p> <p>(Suche am 24.02.2022)</p>	<p>#1 Head and Neck Neoplasms/ or Pharyngeal Neoplasms/ or Otorhinolaryngologic Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or ((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) adj3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal)).ab,ti.</p> <p>#2 exp Radiation Dosage/ or (deintensif* or de-intisif* or de-escalat* or deescalate* or (dose adj3 reduc*)).ab,ti.</p> <p>#3 = Gesamt #1 and #2</p> <p>#4 (systematic review or meta-analysis).pt. or (meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)" or "systematic review (topic)" or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/) or ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw. or (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. or (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. or (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw. or (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw. or (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. or (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. or (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. or (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. or (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. or (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. or ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf,kw. or umbrella review*.ti,ab,kf,kw. or (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.</p> <p>#5 = Reviews 3 and 4</p> <p>#6 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. or dt.fs.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p> <p>#7 = RCT-Sensitivity 3 and 6</p> <p>#8 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly).ab. or clinical trials as topic.sh. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p> <p>#9 = RCT-Sensitivity & Precision 3 and 8</p>	<p>Gesamt: 2003</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 61 Reviews • 614 RCT-Sensitivity • 252 RCT-Sensitivity & Precision • 600 Observational • 954 Andere

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 2)	Treffer
	<p>#10 Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or (Longitudinal or retrospective or cross sectional or cross-sectional studies).tw.</p> <p>#11 = Observational 3 and 10</p> <p>#12 = Andere 3 not 5 not 7 not 9 not 11</p>	
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</p> <p>(Suche am 24.02.2022)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Otorhinolaryngologic Neoplasms] this term only</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Oropharyngeal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#5 ((cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) near/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR oropharyngeal OR oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal)):ti,ab,kw</p> <p>#6 {OR #1-#5}</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Radiation Dosage] explode all trees</p> <p>#8 (deintensif* or de-intensif* or de-escalat* or deescalate* or (dose near/3 reduc*)):ti,ab,kw</p> <p>#9 #7 OR #8</p> <p>#10 #6 AND #9</p>	<p>Gesamt: 198</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Reviews • 195 RCT
<p>Episte-monikos</p> <p>(Suche am 24.02.2022)</p>	<p>#1 "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "oropharyngeal cancer" OR "oropharyngeal carcinoma" OR "oropharyngeal neoplasm" OR "oropharynx carcinoma" OR "oropharynx neoplasm" OR "otorhinolaryngeal cancer" OR "otorhinolaryngologic neoplasm" OR "otorhinolaryngological neoplasm" OR "pharyngeal cancer" OR "pharyngeal carcinoma" OR "pharyngeal neoplasm" OR "pharynx cancer" OR "pharynx carcinoma" OR "pharynx neoplasm" OR "tonsil cancer" OR "tonsil carcinoma" OR "tonsil neoplasm" OR "tonsillar cancer" OR "tonsillar carcinoma" OR "tonsillar neoplasm" OR "tonsillar tumour" OR "tonsillar tumor" OR "tonsil tumor" OR "tonsil tumour" OR "pharynx tumour" OR "pharynx tumor" OR "pharyngeal tumour" OR "pharyngeal tumor" OR "oropharynx tumour" OR "oropharynx tumor" OR "oropharyngeal tumor" OR "oropharyngeal tumour" OR "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "oropharyngeal cancers" OR "oropharyngeal carcinomas" OR</p>	<p>Gesamt: 15</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 Reviews • 7 RCT

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 2)	Treffer
	<p>"oropharyngeal neoplasms" OR "oropharynx carcinomas" OR "oropharynx neoplasms" OR "otorhinolaryngeal cancers" OR "otorhinolaryngologic neoplasms" OR "otorhinolaryngological neoplasms" OR "pharyngeal cancers" OR "pharyngeal carcinomas" OR "pharyngeal neoplasms" OR "pharynx cancers" OR "pharynx carcinomas" OR "pharynx neoplasms" OR "tonsil cancers" OR "tonsil carcinomas" OR "tonsil neoplasms" OR "tonsillar cancers" OR "tonsillar carcinomas" OR "tonsillar neoplasms" OR "tonsillar tumours" OR "tonsillar tumors" OR "tonsil tumors" OR "tonsil tumours" OR "pharynx tumours" OR "pharynx tumors" OR "pharyngeal tumours" OR "pharyngeal tumors" OR "oropharynx tumours" OR "oropharynx tumors" OR "oropharyngeal tumors" OR "oropharyngeal tumours"</p> <p>#2 (deintensif* or de-intensif* or de-escalat* or deescalate*) OR ("dose reducing" OR "dose reduction" OR "reduced dose")</p> <p>#3 #1 und #2</p>	
<p>Web of Science Core Collection</p> <p>(Suche am 24.02.2022)</p>	<p>#1 TS=(cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) NEAR/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR oropharyngeal OR oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal)</p> <p>#2 TS=(deintensif* or de-intensif* or de-escalat* or deescalate* or (dose near/3 reduc*))</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>Gesamt: 511</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 89 Reviews • 422 Andere

	Treffer (PICO 2)	Filter: „syst. Reviews / Meta-Analysen“	RCT-Sensitivity	RCT-Sensitivity & Precision	Observational	Andere
Gesamt	2727	161	809	447	600	1376
Ohne Duplikate	2304	89	686	324	600	1155

5.1.3 PICO 3- Radiotherapie vs. Chirurgie

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 3)	Treffer
<p>MEDLINE (R) via OVID</p> <p>(Erste Suche 01.04.2022)</p> <p>(Update-Suche 20.12.2022)</p>	<p>#1 (Head.mp. and Neck Neoplasms/) or Pharyngeal Neoplasms/ or Otorhinolaryngologic Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or ((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) adj3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal)).ab,ti. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]</p> <p>#2 exp Alphapapillomavirus/ or exp Papillomavirus Infections/ or exp Papillomaviridae/</p> <p>#3 (HPV* or alphapapillomavirus* or (human adj3 papilloma adj3 virus*) or (human adj3 papillomavirus*)).ab,ti.</p> <p>#4 2 or 3</p> <p>#5 1 and 4</p> <p>#6 exp radiotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, computer assisted/ or Radiotherapy/ or (((3d or 2d) adj3 conformal) or ((volumetric arc or intensity modulated or radiation) adj3 therap*)) or (radiotherapy* or irradiation or XRT or (radiation adj3 oncolog*))).ab,ti.</p> <p>#7 (radiochemotherap* or chemoradiotherap*).ab,ti. or (exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or exp Chemotherapy, Adjuvant/ or exp Chemotherapy/)</p> <p>#8 6 or 7</p> <p>#9 5 and 8</p> <p>#10 (systematic review or meta-analysis).pt. or (meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/) or ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw. or (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. or (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. or (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw. or (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw. or (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. or (meta-analy* or metaanaly* or systematic</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 1291</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 59 Reviews • 497 RCT Sensitivity • 183 RCT-Sensitivity & Precision • 512 Observational • 427 Andere <p>Update-Suche Gesamt: 601</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 67 Reviews • 593 RCT Sensitivity • 197 RCT-Sensitivity & Precision

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 3)	Treffer
	<p>review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. or (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. or (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. or (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. or (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. or ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf,kw. or umbrella review*.ti,ab,kf,kw. or (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.</p> <p>#11 = Reviews 9 and 10</p> <p>#12 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. or dt.fs.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p> <p>#13 = RCT-Sensitivity 9 and 12</p> <p>#14 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly).ab. or clinical trials as topic.sh. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p> <p>#15 = RCT-Sensitivity &Precision 9 and 14</p> <p>#16 Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or (Longitudinal or retrospective or cross sectional or cross-sectional studies).tw.</p> <p>#17 = Observational 9 and 16</p> <p>#18 = Andere 9 not 11 not 13 not 15 not 17</p>	
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</p> <p>(Erste Suche 01.04.2022)</p> <p>(Update-Suche 20.12.2022)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Otorhinolaryngologic Neoplasms] this term only</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Oropharyngeal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#5 ((cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) near/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR oropharyngeal OR oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal)):ti,ab,kw</p> <p>#6</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 260</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Reviews • 256 RCT <p>Update-Suche Gesamt: 278</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 278 RCT

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 3)	Treffer
	<p>{OR #1-#5}</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Alphapapillomavirus] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Papillomavirus Infections] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees</p> <p>#10 (HPV* or alphapapillomavirus*):ti,ab,kw</p> <p>#11 (human NEAR/3 papilloma NEAR/3 virus*):ti,ab,kw</p> <p>#12 (human NEAR/3 papillomavirus*):ti,ab,kw</p> <p>#13 {OR #7-#12}</p> <p>#14 #6 AND #13</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Adjuvant] explode all trees</p> <p>#16 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Computer-Assisted] explode all trees</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Radiotherapy] this term only</p> <p>#18 ((3d OR 2d) near/3 conformal):ti,ab,kw</p> <p>#19 (("volumetric arc" OR "intensity modulated" OR radiation) near/3 therap*):ti,ab,kw</p> <p>#20 (radiotherapy* OR irradiation OR XRT):ti,ab,kw</p> <p>#21 (radiation near/3 oncolog*):ti,ab,kw</p> <p>#22 {OR #15-#21}</p> <p>#23 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees</p> <p>#24 MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees</p> <p>#25 (radiochemotherap* OR chemoradiotherap*):ti,ab,kw</p> <p>#26 {OR #23-#25}</p>	

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 3)	Treffer
	<p>#27 #22 OR #26</p> <p>#28 #14 AND #27</p>	
<p>Epistemo-nikos</p> <p>(Erste Suche 01.04.2022)</p> <p>(Update-Suche 12.12.2022)</p>	<p>#1 "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "oropharyngeal cancer" OR "oropharyngeal carcinoma" OR "oropharyngeal neoplasm" OR "oropharynx carcinoma" OR "oropharynx neoplasm" OR "otorhinolaryngeal cancer" OR "otorhinolaryngologic neoplasm" OR "otorhinolaryngological neoplasm" OR "pharyngeal cancer" OR "pharyngeal carcinoma" OR "pharyngeal neoplasm" OR "pharynx cancer" OR "pharynx carcinoma" OR "pharynx neoplasm" OR "tonsil cancer" OR "tonsil carcinoma" OR "tonsil neoplasm" OR "tonsillar cancer" OR "tonsillar carcinoma" OR "tonsillar neoplasm" OR "tonsillar tumour" OR "tonsillar tumor" OR "tonsil tumor" OR "tonsil tumour" OR "pharynx tumour" OR "pharynx tumor" OR "pharyngeal tumour" OR "pharyngeal tumor" OR "oropharynx tumour" OR "oropharynx tumor" OR "oropharyngeal tumor" OR "oropharyngeal tumour" OR "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "oropharyngeal cancers" OR "oropharyngeal carcinomas" OR "oropharyngeal neoplasms" OR "oropharynx carcinomas" OR "oropharynx neoplasms" OR "otorhinolaryngeal cancers" OR "otorhinolaryngologic neoplasms" OR "otorhinolaryngological neoplasms" OR "pharyngeal cancers" OR "pharyngeal carcinomas" OR "pharyngeal neoplasms" OR "pharynx cancers" OR "pharynx carcinomas" OR "pharynx neoplasms" OR "tonsil cancers" OR "tonsil carcinomas" OR "tonsil neoplasms" OR "tonsillar cancers" OR "tonsillar carcinomas" OR "tonsillar neoplasms" OR "tonsillar tumours" OR "tonsillar tumors" OR "tonsil tumors" OR "tonsil tumours" OR "pharynx tumours" OR "pharynx tumors" OR "pharyngeal tumours" OR "pharyngeal tumors" OR "oropharynx tumours" OR "oropharynx tumors" OR "oropharyngeal tumours" OR "oropharyngeal tumors"</p> <p>#2 hpv* OR alphapapillomavirus* OR "human papilloma virus" OR "human papillomavirus"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 radiochemotherap* OR chemoradiotherap</p> <p>#5 ("3d conformal" OR "2d conformal" OR "volumetric arc therapy" OR "volumetric arc therapies" OR "intensity modulated therapy" OR "intensity modulated therapies" OR "irradiation" OR "XRT" OR "radiotherapy*" OR "radiation oncology" OR "radiation therapy" OR "radiation therapies")</p> <p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #3 AND #6</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 44</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 Reviews • 28 RCT <p>Update-Suche Gesamt: 76</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21 Reviews • 55 RCT
<p>Web of Science Core Collection</p>	<p>#1 TS=((cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) NEAR/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR oropharyngeal OR</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 1777</p>

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 3)	Treffer
(Erste Suche 01.04.2022)	oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal))	Davon • 223 Reviews • 1554 Andere
(Update-Suche 20.12.2022)	<p>#2 TS=(HPV* or alphapapillomavirus* or (human near/3 papilloma near/3 virus*) or (human near/3 papillomavirus*))</p> <p>#3 #2 AND #1</p> <p>#4 TS=(radiochemotherap* OR chemoradiotherap*)</p> <p>#5 TS=(((3d OR 2d) NEAR/3 conformal) OR ((“volumetric arc” OR “intensity modulated” OR radiation) NEAR/3 therap*) OR (radiotherapy* OR irradiation OR XRT) OR (radiation NEAR/3 oncolog*))</p> <p>#6 #5 OR #4</p> <p>#7 #3 AND #6</p> <p>#8 #3 AND #6 and Review Articles (Document Types)</p>	<p>Update-Suche Gesamt: 250</p> <p>Davon • 250 Reviews</p>

	Treffer (PICO 3)	Reviews	RCT-Sensitivity	RCT-Sensitivity & Precision	Observational	Andere
Erste Suche						
Gesamt	3372	301	753	439	512	1981
Ohne Duplikate	2423	184	657	343	511	1274
Update Suche						
Gesamt	1205	338	871	475	0	0
Ohne Duplikate	989	263	731	389	0	0
Update-Suche	168	80	89	60	0	0

5.1.4 PICO 4 – Offene Chirurgie vs. roboterassistierte Chirurgie (TORS)

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 4)	Treffer
<p>MEDLINE (R) via OVID</p> <p>Erste Suche 06.05.2022</p> <p>Update-Suche 07.05.2022- 18.01.2023</p>	<p>#1 exp Hypopharyngeal Neoplasms/ or "Head and Neck Neoplasms"/ or Pharyngeal Neoplasms/ or Otorhinolaryngologic Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or ((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) adj3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or hypopharyngeal or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal or hypopharynx)).ab,ti.</p> <p>#2 (TOS or TORS or ((minimally or transoral or trans-oral) adj3 (invasive or laser or robotic or ultrasound or videolaryngoscopic) adj3 (microsurger* or surger*))) .ab,ti. or (Microsurgery/ or Robotic Surgical Procedures/ or Minimally Invasive Surgical Procedures/)</p> <p>#3 1 and 2</p> <p>#4 (systematic review or meta-analysis).pt. or (meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)" / or "systematic review (topic)" / or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/) or ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))) .ti,ab,kf,kw. or ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))) .ti,ab,kf,kw. or ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*))) or (pool* adj3 analy*).ti,ab,kf,kw. or (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. or (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. or (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw. or (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw. or (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. or (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. or (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. or (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. or (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. or (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. or ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*).ti,ab,kf,kw. or umbrella review*.ti,ab,kf,kw. or (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.</p> <p>#5 = Reviews 3 and 4</p> <p>#6 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. or dt.fs.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p> <p>#7 = RCT-Sensitivity 3 and 6</p> <p>#8 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly).ab. or clinical trials as topic.sh. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 1590</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 68 Reviews • 228 RCT Sensitivity • 73 RCT-Sensitivity & Precision • 710 Observational • 744 Andere <p>Update-Suche Gesamt: 3</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT-Sensitivity & Precision

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 4)	Treffer
	<p>#9 = RCT-Sensitivity & Precision 3 and 8</p> <p>#10 Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or (Longitudinal or retrospective or cross sectional or cross-sectional studies).tw.</p> <p>#11 = Observational 3 and 10</p> <p>#12 = Andere 3 not 5 not 7 not 9 not 11</p>	
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</p> <p>(Erste Suche 06.05.2022)</p> <p>(Update-Suche 07.05.2022- 18.01.2023)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Otorhinolaryngologic Neoplasms] this term only</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Oropharyngeal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#5 (((cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) near/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR oropharyngeal OR oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal)):ti,ab,kw</p> <p>#6 {OR #1-#5}</p> <p>#7 (TOS OR TORS):ti,ab,kw OR ((minimally or transoral or trans-oral) near/3 (invasive or laser or robotic or ultrasound or videolaryngoscopic) near/3 (microsurger* or surger*)):ti,ab,kw</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Microsurgery] this term only</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Robotic Surgical Procedures] this term only</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Minimally Invasive Surgical Procedures] this term only</p> <p>#11 {OR #7-#10}</p> <p>#12 #6 AND #11</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 74</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Reviews • 72 RCT <p>Update-Suche Gesamt: 52</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 52 RCT
<p>Epistemo-nikos</p> <p>(Erste Suche 01.04.2022)</p> <p>(Update-Suche</p>	<p>#1 "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "hypopharyngeal cancer" OR "hypopharyngeal carcinoma" OR "hypopharyngeal neoplasm" OR "oropharyngeal cancer" OR "oropharyngeal carcinoma" OR "oropharyngeal neoplasm" OR "oropharynx carcinoma" OR "oropharynx neoplasm" OR "otorhinolaryngeal cancer" OR</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 42</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 Reviews • 23 RCT

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 4)	Treffer
02.04.2022-18.01.2023)	<p>"otorhinolaryngologic neoplasm" OR "otorhinolaryngological neoplasm" OR "pharyngeal cancer" OR "pharyngeal carcinoma" OR "pharyngeal neoplasm" OR "pharynx cancer" OR "pharynx carcinoma" OR "pharynx neoplasm" OR "tonsil cancer" OR "tonsil carcinoma" OR "tonsil neoplasm" OR "tonsillar cancer" OR "tonsillar carcinoma" OR "tonsillar neoplasm" OR "hypopharynx carcinoma" OR "hypopharynx cancer" OR "cancer hypopharynx" OR "cancer of hypopharynx" OR "hypopharynx tumor" OR "tonsillar tumour" OR "tonsillar tumor" OR "tonsil tumor" OR "tonsil tumour" OR "pharynx tumour" OR "pharynx tumor" OR "pharyngeal tumour" OR "pharyngeal tumor" OR "oropharynx tumour" OR "oropharynx tumor" OR "hypopharyngeal tumor" OR "hypopharyngeal tumour" OR "oropharyngeal tumor" OR "oropharyngeal tumour" OR "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "hypopharyngeal cancers" OR "hypopharyngeal carcinomas" OR "hypopharyngeal neoplasms" OR "oropharyngeal cancers" OR "oropharyngeal carcinomas" OR "oropharyngeal neoplasms" OR "oropharynx carcinomas" OR "oropharynx neoplasms" OR "otorhinolaryngeal cancers" OR "otorhinolaryngologic neoplasms" OR "otorhinolaryngological neoplasms" OR "pharyngeal cancers" OR "pharyngeal carcinomas" OR "pharyngeal neoplasms" OR "pharynx cancers" OR "pharynx carcinomas" OR "pharynx neoplasms" OR "tonsil cancers" OR "tonsil carcinomas" OR "tonsil neoplasms" OR "tonsillar cancers" OR "tonsillar carcinomas" OR "tonsillar neoplasms" OR "hypopharynx carcinomas" OR "hypopharynx cancers" OR "cancer hypopharynx" OR "cancer of hypopharynx" OR "hypopharynx tumor" OR "tonsillar tumours" OR "tonsillar tumors" OR "tonsil tumors" OR "tonsil tumours" OR "pharynx tumours" OR "pharynx tumors" OR "pharyngeal tumours" OR "pharyngeal tumors" OR "oropharynx tumours" OR "oropharynx tumors" OR "hypopharyngeal tumors" OR "hypopharyngeal tumours" OR "oropharyngeal tumors" OR "oropharyngeal tumours"</p> <p>#2 TOS OR TOR OR "transoral surgery" OR "trans-oral surgery" OR "transoral laser microsurgery" OR "trans-oral laser microsurgery" OR "transoral robotic surgery" OR "trans-oral robotic surgery" OR "transoral ultrasound surgery" OR "trans-oral ultrasound surgery" OR "transoral videolaryngoscopic surgery" OR "trans-oral videolaryngoscopic surgery"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>Update-Suche Gesamt: 18</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 RCT
<p>Web of Science Core Collection</p> <p>(Erste Suche 01.04.2022)</p> <p>(Keine Update-Suche)</p>	<p>#1 TS=((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) NEAR/3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or hypopharyngeal or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal or hypopharynx))</p> <p>#2 TS=((TOS or TORS or ((minimally or transoral or trans-oral) near/3 (invasive or laser or robotic or ultrasound or videolaryngoscopic) near/3 (microsurger* or surger*))))</p> <p>#3 #2 AND #1</p> <p>#4 #2 AND #1 and Review Articles (Document Types)</p>	<p>Erste Suche Gesamt: 838</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 146 Reviews • 692 Andere

	Treffer (PICO 4)	Reviews	RCT-Sensitivity	RCT-Sensitivity & Precision	Observational	Andere
Gesamt (Erste Suche)	2544	235	300	145	710	1436
Ohne Duplikate (Erste Suche)	1951	128	262	108	710	1009
Gesamt (Update-Suche)	73	0	0	73	0	0
Ohne Duplikate (Update-Suche)	63			63		

5.1.5 PICO 5 - Panendoskopie

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 5)	Treffer
<p>MEDLINE (R) via OVID</p> <p>(Suchdatum 24.05.2022)</p>	<p>#1 exp Hypopharyngeal Neoplasms/ or "Head and Neck Neoplasms"/ or Pharyngeal Neoplasms/ or Otorhinolaryngologic Neoplasms/ or exp Oropharyngeal Neoplasms/ or ((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) adj3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or hypopharyngeal or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal or hypopharynx)).ab,ti.</p> <p>#2 Bronchoscopy/ or Laryngoscopy/ or Esophagoscopy/ or Endoscopy</p> <p>#3 (panendoscop* or laryngoscop* or Laryngoscop* or rhinoscop* or nasopharyngoscop* or hypopharyngoscop* or esophagoscop* or Oesophagoscop* or bronchoscop* or triple endoscop*).ab,ti.</p> <p>#4 2 or 3</p> <p>#5 1 and 4</p> <p>#6 (systematic review or meta-analysis).pt. or (meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)" or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/) or ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw. or (((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab,kf,kw. or (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw. or (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw. or (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw. or (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw. or (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw. or (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw. or (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw. or (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw. or (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw. or (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw. or ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf,kw. or (mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf,kw. or umbrella review*.ti,ab,kf,kw. or (multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf. or (multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kw,kf.</p> <p>#7 = Reviews 5 and 6</p> <p>#8 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. or dt.fs.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p>	<p>Gesamt: 1933</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 54 Reviews • 294 RCT Sensitivity • 64 RCT-Sensitivity & Precision • 883 Observational • 916 Andere

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 5)	Treffer
	<p>#9 = RCT-Sensitivity 5 and 8</p> <p>#10 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or (randomized or placebo or randomly).ab. or clinical trials as topic.sh. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)</p> <p>#11 = RCT-Sensitivity & Precision 5 and 10</p> <p>#12 Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or (Longitudinal or retrospective or cross sectional or cross-sectional studies).tw.</p> <p>#13 = Observational 5 and 12</p> <p>#14 = Andere 5 not (7 or 9 or 11 or 13)</p>	
<p>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</p> <p>(Suchdatum 24.05.2022)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] this term only</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Pharyngeal Neoplasms] this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Otorhinolaryngologic Neoplasms] this term only</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Oropharyngeal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#5 ((cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*) near/3 (oropharynx OR pharynx OR tonsil* OR oropharyngeal OR oropharynx OR otorhinolaryngeal OR otorhinolaryngologic* OR pharyngeal)):ti,ab,kw</p> <p>#6 {OR #1-#5}</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Laryngoscopy] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Esophagoscopy] explode all trees</p> <p>#10 (panendoscop* or laryngoscop* or Laryngoscop* or rhinoscop* or nasopharyngoscop* or hypopharyngoscop* or esophagoscop* or Oesophagoscop* or bronchoscop*):ti,ab,kw</p> <p>#11 (triple NEXT endoscop*):ti,ab,kw</p> <p>#12 {OR #7-#11}</p>	<p>Gesamt: 40</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 RCT

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 5)	Treffer
	<p>#13 #6 AND #12</p>	
<p>Epistemo-nikos (Suchdatum 24.05.2022)</p>	<p>#1 "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "hypopharyngeal cancer" OR "hypopharyngeal carcinoma" OR "hypopharyngeal neoplasm" OR "oropharyngeal cancer" OR "oropharyngeal carcinoma" OR "oropharyngeal neoplasm" OR "oropharynx carcinoma" OR "oropharynx neoplasm" OR "otorhinolaryngeal cancer" OR "otorhinolaryngologic neoplasm" OR "otorhinolaryngological neoplasm" OR "pharyngeal cancer" OR "pharyngeal carcinoma" OR "pharyngeal neoplasm" OR "pharynx cancer" OR "pharynx carcinoma" OR "pharynx neoplasm" OR "tonsil cancer" OR "tonsil carcinoma" OR "tonsil neoplasm" OR "tonsillar cancer" OR "tonsillar carcinoma" OR "tonsillar neoplasm" OR "hypopharynx carcinoma" OR "hypopharynx cancer" OR "cancer hypopharynx" OR "cancer of hypopharynx" OR "hypopharynx tumor" OR "tonsillar tumour" OR "tonsillar tumor" OR "tonsil tumor" OR "tonsil tumour" OR "pharynx tumour" OR "pharynx tumor" OR "pharyngeal tumour" OR "pharyngeal tumor" OR "oropharynx tumour" OR "oropharynx tumor" OR "hypopharyngeal tumor" OR "hypopharyngeal tumour" OR "oropharyngeal tumor" OR "oropharyngeal tumour" OR "cancer of oropharynx" OR "cancer of pharynx" OR "cancer of the oropharynx" OR "cancer of the pharynx" OR "cancer of the tonsil" OR "cancer of tonsil" OR "hypopharyngeal cancers" OR "hypopharyngeal carcinomas" OR "hypopharyngeal neoplasms" OR "oropharyngeal cancers" OR "oropharyngeal carcinomas" OR "oropharyngeal neoplasms" OR "oropharynx carcinomas" OR "oropharynx neoplasms" OR "otorhinolaryngeal cancers" OR "otorhinolaryngologic neoplasms" OR "otorhinolaryngological neoplasms" OR "pharyngeal cancers" OR "pharyngeal carcinomas" OR "pharyngeal neoplasms" OR "pharynx cancers" OR "pharynx carcinomas" OR "pharynx neoplasms" OR "tonsil cancers" OR "tonsil carcinomas" OR "tonsil neoplasms" OR "tonsillar cancers" OR "tonsillar carcinomas" OR "tonsillar neoplasms" OR "hypopharynx carcinomas" OR "hypopharynx cancers" OR "cancer hypopharynx" OR "cancer of hypopharynx" OR "hypopharynx tumor" OR "tonsillar tumours" OR "tonsillar tumors" OR "tonsil tumors" OR "tonsil tumours" OR "pharynx tumours" OR "pharynx tumors" OR "pharyngeal tumours" OR "pharyngeal tumors" OR "oropharynx tumours" OR "oropharynx tumors" OR "hypopharyngeal tumors" OR "hypopharyngeal tumours" OR "oropharyngeal tumors" OR "oropharyngeal tumours"</p> <p>#2 "triple endoscopy" OR "triple endoscopies" OR panendoscop* or laryngoscop* or Laryngoscop* or rhinoscop* or nasopharyngoscop* or hypopharyngoscop* or esophagoscop* or Oesophagoscop* or bronchoscop*</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	<p>Gesamt: 17</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Reviews • 12 RCT
<p>Web of Science Core Collection (Suchdatum 24.05.2022)</p>	<p>#1 TS=((cancer* or carcinoma* or neoplasm* or tumor* or tumour*) NEAR/3 (oropharynx or pharynx or tonsil* or hypopharyngeal or oropharyngeal or oropharynx or otorhinolaryngeal or otorhinolaryngologic* or pharyngeal or hypopharynx))</p> <p>#2 TS=(panendoscop* or laryngoscop* or Laryngoscop* or rhinoscop* or nasopharyngoscop* or hypopharyngoscop* or esophagoscop* or Oesophagoscop* or bronchoscop*)</p> <p>#3 TS=(triple NEAR/3 endoscop*)</p>	<p>Gesamt: 339</p> <p>Davon</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 Reviews • 325 Andere

Quelle (Suchdatum)	Suchstrategie (PICO 5)	Treffer
	#4 #3 OR #2 #5 #4 AND #1 #6 #2 AND #1 and Review Articles (Document Types)	

	Treffer	Reviews	RCT-Sensitivity	RCT-Sensitivity & Precision	Observational	Andere
Gesamt	2329	73	334	104	883	1241
Ohne Duplikate	2048	60	314	85	882	1004

5.2 Genutzte Filter

Quelle	Suchbegriffe	Erklärungen
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); Ovid format	1 randomized controlled trial.pt. 2 controlled clinical trial.pt. 3 randomized.ab. 4 placebo.ab. 5 drug therapy.fs. 6 randomly.ab. 7 trial.ab. 8 groups.ab. 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 10 exp animals/ not humans.sh. 11 9 not 10	.pt. denotes a Publication Type term; .ab. denotes a word in the abstract; .fs. denotes a 'floating' subheading; .sh. denotes a Medical Subject Heading (MeSH) term; .ti. denotes a word in the title.
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); Ovid format	1 randomized controlled trial.pt. 2 controlled clinical trial.pt. 3 randomized.ab. 4 placebo.ab. 5 clinical trials as topic.sh. 6 randomly.ab. 7: trial.ti. 8: 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 9: exp animals/ not humans.sh. 10: 8 not 9	.pt. denotes a Publication Type term; .ab. denotes a word in the abstract; .fs. denotes a 'floating' subheading; .sh. denotes a Medical Subject Heading (MeSH) term; .ti. denotes a word in the title.
Observational studies	Medline 1 Epidemiologic studies/ 2 Exp case control studies/ 3 Exp cohort studies/ 4 Case control.tw.	

Quelle	Suchbegriffe	Erklärungen
	<p>5 (cohort adj (study or studies)).tw. 6 Cohort analy\$.tw. 7 (Follow up adj (study or studies)).tw. 8 (observational adj (study or studies)).tw. 9 Longitudinal.tw. 10 Retrospective.tw. 11 Cross sectional.tw. 12 Cross-sectional studies/ 13 Or/1-12 Embase 1 Clinical study/ 2 Case control study 3 Family study/ 4 Longitudinal study/ 5 Retrospective study/ 6 Prospective study/ 7 Randomized controlled trials/ 8 6 not 7 9 Cohort analysis/ 10 (Cohort adj (study or studies)).mp. 11 (Case control adj (study or studies)).tw. 12 (follow up adj (study or studies)).tw. 13 (observational adj (study or studies)).tw. 14 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. 15 (cross sectional adj (study or studies)).tw. 16 Or/1-5,8-15 CINAHL 1 Prospective studies/ 2 Exp case control studies/ 3 Correlational studies/ 4 Nonconcurrent prospective studies/ 5 Cross sectional studies/ 6 (cohort adj (study or studies)).tw. 7 (observational adj (study or studies)).tw. 8 or/1-7</p>	

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flußdiagramm GRADE-Bewertung der Evidenz nach GRADE (RCTs und Beobachtungsstudien).....	20
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 1)	23
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 2)	26
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 2).....	28
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 2)	29
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 3)	32
Abbildung 7: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 3).....	33
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 3)	35
Abbildung 9: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 4)	37
Abbildung 10: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 4)	38
Abbildung 11: Flussdiagramm zur Auswahl der registerbasierten Studien (PICO 4)	39
Abbildung 12: Flussdiagramm zur Auswahl der aggregierten Evidenz (PICO 5)	41
Abbildung 13: Flussdiagramm zur Auswahl der Primärliteratur (PICO 5)	43

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die PICO-Schlüsselfragen	12
Tabelle 2: Generische Einschlusskriterien für die Literaturoauswahl nach dem PICO-Schema	16
Tabelle 3: Ausschlusskriterien für die Literaturoauswahl	16
Tabelle 4: Grade des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE.....	18
Tabelle 5: Ein-/Ausschlusskriterien (PICO 1)	22
Tabelle 6: Ein-/Ausschlusskriterien aggregierte Evidenz (PICO 2)	25
Tabelle 7: Ein-/Ausschlusskriterien Primärliteratur (PICO 2)	27

8 Literaturverzeichnis

1. Blümle A, Gechter D, Nothacker MJ, Schaefer C, Motschall E, Boeker M, u. a. Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. 2020 [zitiert 19. September 2023]; Verfügbar unter: <https://freidok.uni-freiburg.de/data/174468>
2. MEDLINE, Embase, PsycInfo. SR / MA / HTA / ITC - MEDLINE, Embase, PsycInfo [Internet]. Ottawa: CADTH; 2021 [zitiert 19. September 2023]. Verfügbar unter: <https://searchfilters.cadth.ca/link/33>
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. 2023 [zitiert 19. September 2023]. OVID observational studies search filter. Verfügbar unter: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, u. a. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21. September 2017;358:j4008.
5. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, u. a. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28. August 2019;366:l4898.
6. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, u. a. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18. Oktober 2011;343:d5928.
7. The Cochrane Collaboration. RevMan, V. 5,4. 2020.
8. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 12. Erstellen von „Summary-of-Findings“-Tabellen – Dichotome Endpunkte. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. Januar 2013;107(9-10):646-64.
9. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, u. a. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. August 2013;31(23):2854-60.
10. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, u. a. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. September 2017;18(9):1221-37.
11. Dautzier E, Lacas B, Blanchard P, Le QT, Simon C, Wolf G, u. a. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol*. August 2019;95:106-14.
12. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, u. a. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. März 2021;156:281-93.

13. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, u. a. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 1. April 2009;101(7):498-506.
14. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, u. a. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* Oktober 2012;23(10):2708-14.
15. Hall SF, Griffiths R. Did the addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy improve outcomes in hypopharyngeal cancer? A population-based study. *Curr Oncol Tor Ont.* August 2016;23(4):266-72.
16. Petersen JF, Timmermans AJ, van Dijk BAC, Overbeek LIH, Smit LA, Hilgers FJM, u. a. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* Januar 2018;275(1):181-9.
17. Kim YJ, Lee R. Surgery vs. radiotherapy for locally advanced hypopharyngeal cancer in the contemporary era: A population-based study. *Cancer Med.* Dezember 2018;7(12):5889-900.
18. Burbure N, Handorf E, Ridge JA, Bauman J, Liu JC, Giri A, u. a. Prognostic significance of human papillomavirus status and treatment modality in hypopharyngeal cancer. *Head Neck.* Oktober 2021;43(10):3042-52.
19. Hochfelder CG, Mehta V, Kabarriti R, McGinn AP, Castellucci E, Ow TJ. Survival analysis of patients with advanced hypopharyngeal cancer comparing patients who received primary surgery to those who received chemoradiation: An analysis of the NCDDB. *Oral Oncol.* Oktober 2021;121:105470.
20. Fan Y, Li S, Xia X, Yu S, Zhu X, Zhu Y, u. a. Oncological outcomes from surgical vs. non-surgical treatments for advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results-based study. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* Dezember 2022;24(12):2379-87.
21. Yang SP, Lin XY, Hu M, Cai CF. The Prognostic and Predictive Effects of Human Papillomavirus Status in Hypopharyngeal Carcinoma: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill.* 16. Dezember 2022;8(12):e40185.
22. Cheraghlou S, Yu PK, Otremba MD, Park HS, Bhatia A, Zogg CK, u. a. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer.* 15. Februar 2018;124(4):717-26.
23. Tam M, Wu SP, Gerber NK, Lee A, Schreiber D, Givi B, u. a. Radiotherapy dose and survival outcomes in human papillomavirus positive oropharyngeal cancer. *J Laryngol Otol.* Juni 2020;134(6):533-40.
24. Gabani P, Lin AJ, Barnes J, Oppelt P, Adkins DR, Rich JT, u. a. Radiation therapy dose de-escalation compared to standard dose radiation therapy in definitive treatment of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* Mai 2019;134:81-8.

25. White R, Abel S, Hasan S, Verma V, Greenberg L, Colonias A, u. a. Practice patterns and outcomes following radiation dose de-escalation for oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope*. April 2020;130(4):E171–6.
26. Yoshida EJ, Luu M, Mallen-St Clair J, Mita AC, Scher KS, Lu DJ, u. a. Stage I HPV-positive oropharyngeal cancer: Should all patients receive similar treatments? *Cancer*. 1. Januar 2020;126(1):58–66.
27. Soliman SI, Faraji F, Pang J, Mell LK, Califano JA, Orosco RK. Adjuvant Radiotherapy in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma with Adverse Pathological Features. *Cancers*. 17. September 2022;14(18):4515.
28. Goel AN, Sangar S, Mukdad L, Heaton CM, Ryan WR, Wang MB, u. a. Patterns of care and survival impact of adjuvant chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with intermediate-risk features. *Head Neck*. September 2019;41(9):3177–86.
29. An Y, Park HS, Kelly JR, Stahl JM, Yarbrough WG, Burtness BA, u. a. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 15. Juli 2017;123(14):2762–72.
30. Day AT, Yang AM, Tanamal P, Blackwell JM, Wang E, Sumer BD, u. a. Extracapsular extension, pathologic node status, and adjuvant treatment in primary surgery patients with human papillomavirus-mediated oropharyngeal cancer: National hospital-based retrospective cohort analysis. *Head Neck*. November 2021;43(11):3345–63.
31. Ajmani GS, Nocon CC, Wang CH, Bhayani MK. Assessment of adjuvant therapy in resected head and neck cancer with high-risk features. *Oral Oncol*. November 2017;74:15–20.
32. Fenlon JB, Hutten RJ, Weil CR, Lloyd S, Cannon DM, Kerrigan K, u. a. Comparing adjuvant radiation to adjuvant chemoradiation in postsurgical p16+ oropharyngeal carcinoma patients with extranodal extension or positive margins. *Head Neck*. März 2022;44(3):606–14.
33. Rischin D, King M, Kenny L, Porceddu S, Wratten C, Macann A, u. a. Randomized Trial of Radiation Therapy With Weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 12.01) - A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15. November 2021;111(4):876–86.
34. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, u. a. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 5. Januar 2019;393(10166):51–60.
35. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, u. a. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 5. Januar 2019;393(10166):40–50.
36. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, Waldron JN, Gillison ML, Xia P, u. a. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. März 2021;39(9):956–65.

37. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, Bakst R, Genden E, Selkridge I, u. a. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol.* August 2019;95:170–7.
38. Takahashi M, Hwang M, Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, Bakst R, u. a. Quality of Life Analysis of HPV-Positive Oropharyngeal Cancer Patients in a Randomized Trial of Reduced-Dose Versus Standard Chemoradiotherapy: 5-Year Follow-Up. *Front Oncol.* 2022;12:859992.
39. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, Li S, Quon H, Mehra R, u. a. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. Januar 2022;40(2):138–49.
40. Fietkau R, Hecht M, Hofner B, Lubgan D, Iro H, Gefeller O, u. a. Randomized phase-III-trial of concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer comparing dose reduced radiotherapy with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy with fluorouracil/cisplatin: The PacCis-trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* März 2020;144:209–17.
41. Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D, Genden EM. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Juni 2008;71(2):362–70.
42. Amini A, Jasem J, Jones BL, Robin TP, McDermott JD, Bhatia S, u. a. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol.* Mai 2016;56:1–7.
43. Baliga S, Kabarriti R, Jiang J, Mehta V, Guha C, Kalnicki S, u. a. Utilization of Transoral Robotic Surgery (TORS) in patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and its impact on survival and use of chemotherapy. *Oral Oncol.* November 2018;86:75–80.
44. Kamran SC, Qureshi MM, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong MT. Primary surgery versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope.* Juni 2018;128(6):1353–64.
45. Kelly JR, Park HS, An Y, Yarbrough WG, Contessa JN, Decker R, u. a. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol.* April 2018;79:64–70.
46. Ko HC, Chen S, Wieland AM, Yu M, Baschnagel AM, Hartig GK, u. a. Clinical outcomes for patients presenting with N3 head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Head Neck.* November 2017;39(11):2159–70.
47. Mahmoud O, Sung K, Civantos FJ, Thomas GR, Samuels MA. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus. *Head Neck.* April 2018;40(4):710–21.
48. Patel EJ, Zhu AW, Oliver JR, Cornwell M, Jacobson AS, Hu KS, u. a. Treatment of Early Stage Tonsil Cancer in the Age of Human Papillomavirus-Associated Malignancies.

Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. Juli 2021;165(1):104–12.

49. Shama M, Al-Qurayshi Z, Dahl M, Amdur RJ, Bates J, Mendenhall W, u. a. Human Papillomavirus-Negative Oropharyngeal Cancer Survival Outcomes Based on Primary Treatment: National Cancer Database Analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Juli 2022;167(1):100–8.

50. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, u. a. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. März 2022;40(8):866–75.

51. Palma DA, Prisman E, Berthelet E, Tran E, Hamilton S, Wu J, u. a. Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1. Juni 2022;8(6):1–7.

52. Park DA, Lee MJ, Kim SH, Lee SH. Comparative safety and effectiveness of transoral robotic surgery versus open surgery for oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. April 2020;46(4 Pt A):644–9.

53. Liu H, Wang Y, Wu C, Sun X, Li L, Li C, u. a. Robotic compared with open operations for cancers of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. Dezember 2019;57(10):967–76.

54. Slama K, Slouka D, Slipka J, Fischer S. Short-term postoperative distress associated with open vs. transoral robotic surgery (TORS) in patients with T1-T2 carcinomas of the tongue base and supraglottis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. September 2016;160(3):423–8.

55. Hammoudi K, Pinlong E, Kim S, Bakhos D, Morinière S. Transoral robotic surgery versus conventional surgery in treatment for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck*. September 2015;37(9):1304–9.

56. Ford SE, Brandwein-Gensler M, Carroll WR, Rosenthal EL, Magnuson JS. Transoral robotic versus open surgical approaches to oropharyngeal squamous cell carcinoma by human papillomavirus status. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Oktober 2014;151(4):606–11.

57. Park YM, Byeon HK, Chung HP, Choi EC, Kim SH. Comparison study of transoral robotic surgery and radical open surgery for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. Juni 2013;133(6):641–8.

58. Biron VL, O'Connell DA, Barber B, Clark JM, Andrews C, Jeffery CC, u. a. Transoral robotic surgery with radial forearm free flap reconstruction: case control analysis. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 14. März 2017;46(1):20.

59. Richmon JD, Quon H, Gourin CG. The effect of transoral robotic surgery on short-term outcomes and cost of care after oropharyngeal cancer surgery. *The Laryngoscope*. Januar 2014;124(1):165–71.

60. Muller RG, Weidenbecher M, Ludlow D. PET/CT versus triple endoscopy in initial workup of HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. Mai 2022;44(5):1164–71.
61. Priante AVM, Gross JL, Sztokfisz CZ, Nishimoto IN, Kowalski LP. Diagnosis of second primary tumor and long-term survival after single initial triple endoscopy in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. August 2014;271(8):2285–92.
62. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. Juli 2011;33(7):949–53.
63. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, u. a. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Dezember 2000;126(12):1457–61.
64. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. März 2010;32(3):319–25.