

Aus der Klinik der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
der Universität zu Köln
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Evaluierung der Routinepanendoskopie bei oralen Plattenepithelkarzinomen zur Detektion von synchronen Zweittumoren

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Samira Kroker
aus Frankfurt am Main

promoviert am 06. März 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med Dr. med. dent. M. P. Kreppel
2. Gutachter: Professor Dr. med J.-C. Lüers

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden von mir unter der Anleitung durch Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Maximilian Riekert und Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Kreppel erhoben und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 28.09.24

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an alle Personen richten, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Dr. med. dent Maximilian Riekert für sein Engagement bei der Umsetzung meiner Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Kreppel für die Vergabe des spannenden Promotionsthemas.

Für Papa

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1. Kopf-Hals-Tumore und das Plattenepithelkarzinom	12
2.1.1. Zweit- und Mehrfachtumore	13
2.1.2. Leukoplakien	13
2.1.3. Epidemiologie	13
2.1.4. Ätiologie	14
2.1.5. Screening und Prävention	15
2.1.6. Diagnostik	15
2.1.7. Klassifikation	16
2.1.8. Therapie	19
2.1.9. Nachsorge	22
2.2. Die Panendoskopie	22
2.2.1. Technik	23
2.2.2. Ablauf	23
2.2.3. Risiken und Begleiterscheinungen	24
2.2.4. Kontraindikationen	25
2.2.5. Klassifikation nach Clavien-Dindo	25
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1. Patienten	27
3.2. Datenerhebung	28
3.3. Statistische Analyse	30
4. ERGEBNISSE	31
4.1. Patienten- und Primärtumorcharakteristik	31
4.1.1. Gesamtzahl, Geschlecht und Altersklassen der Patienten	31
4.1.2. Risikofaktoren	32
4.1.3. Komorbiditäten	33
4.1.4. Medikamente	35

4.1.5.	Komplikationen bei Panendoskopie	37
4.1.6.	Biopsie	40
4.1.7.	Bildgebung	42
4.1.8.	Lokalisation des Primärtumors	43
4.1.9.	UICC-Stadien der Primärtumore	44
4.1.10.	Grading und R-Stadium des Primärtumors	45
4.1.11.	Rezidiv	47
4.2.	Patienten- und Zweittumorcharakteristik	48
4.2.1.	Alter und Geschlecht	49
4.2.2.	Lokalisation	51
4.2.3.	UICC	54
4.2.4.	Risikofaktoren	55
4.2.5.	Detektion bei Panendoskopie	57
4.3.	Inferenzstatistik	58
5.	DISKUSSION	63
5.1.	Geschlechter und Altersverteilung	63
5.1.1.	Primärtumor	63
5.1.2.	Synchroner Zweittumor/Leukoplakie	63
5.2.	Lokalisation	64
5.2.1.	Primärtumor	64
5.2.2.	Synchroner Zweittumor und Leukoplakie	64
5.3.	Risikofaktoren	65
5.3.1.	Primärtumor	66
5.3.2.	Synchroner Zweittumor und Leukoplakie	66
5.4.	Häufigkeit von Zweittumoren und Leukoplakien	67
5.5.	UICC-Stadien	67
5.5.1.	Primärtumor	67
5.5.2.	Synchroner Zweittumor und Leukoplakie	68
5.6.	Die Panendoskopie	68
5.6.1.	Detektionsrate	68
5.6.2.	Komplikationen	69
5.6.3.	Panendoskopie vs. Bildgebung	71
5.6.4.	Notwendig oder obsolet?	72
5.6.5.	Limitationen der Studie und Ausblick	76

6.	LITERATURVERZEICHNIS	78
7.	ANHANG	85
7.1.	Abbildungsverzeichnis	85
7.2.	Tabellenverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

aHT	=	arterielle Hypertonie
AI	=	artificial intelligence (künstliche Intelligenz)
Alio loco	=	anderenorts
c(TNM)	=	klinisches TNM-Stadium
COPD	=	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	=	Computertomographie
CUP	=	Carcinoma of unknown primary
DM 2	=	Diabetes mellitus Typ 2
DOI	=	depth of invasion
EGFR	=	epidermal-growth-factor-receptor
ENE	=	extranodales Wachstum
HNO	=	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HNSCC	=	Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom
HPV	=	Humane Papillomviren
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
KI	=	Kontraindikation
MKG	=	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRT	=	Magnetresonanztomographie
ÖGD	=	Ösophagogastroduodenoskopie
OK	=	Oberkiefer
p(TNM)	=	pathologische TNM-Stadien
PE	=	Probenentnahme
PEC	=	Platteneptihelkarzinom
PET	=	Positronen-Emissions-Tomographie
RKI	=	Robert-Koch-Institut
SPSS	=	Statistical Package für Social Sciences
TNM	=	Tumor Node Metastasis
UICC	=	Union for International Cancer Control
UK	=	Unterkiefer

1. Zusammenfassung

Die Routinepanendoskopie in der Diagnostik von Zweittumoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (HNSCC) gehört für viele Autoren zum Goldstandard während andere den Einsatz immer mehr in Frage stellen. Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe der erhobenen Patientendaten die Notwendigkeit und Vorteile der Panendoskopie zur Zweittumordiagnostik bei HNSCC Patienten zu evaluieren.

Die vorliegende retrospektive Arbeit beinhaltet 324 Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom, welche sich von Februar 2014 bis Dezember 2021 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln befanden und eine Panendoskopie zur Zweittumordiagnostik erhielten. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Detektionsrate von synchronen Zweittumoren durch die Panendoskopie insbesondere im Vergleich zur Bildgebung und dem Einfluss von Risikofaktoren sowie Komplikationen durch die Panendoskopie gelegt. Folgende Parameter wurden zur genaueren Charakteristik der Patienten herangezogen: Alter, Geschlecht, Datum der Panendoskopie, Datum der Operation, Biopsie, Klassifizierung der Tumore, Vorerkrankungen und Medikamente.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass mehr Männer (55,9%) als Frauen (44,1%) an einem oralen Plattenepithelkarzinom erkrankten. Am häufigsten erkrankten beide Geschlechter im Alter zwischen 60 und 69 Jahren (36,1%). Die meisten Patienten zeigten ein erhöhtes Risikoprofil (77,5%) bedingt durch Alkohol- und/oder Nikotinabusus. Während der Panendoskopie kam es bei keinen Patienten zu Grad II-V Komplikationen und bei 3,4% zu Grad I Komplikationen nach Clavien-Dindo. Der zeitliche Abstand zwischen Panendoskopie und Operation lag durchschnittlich bei 24,5 (\pm 25,4) Tagen. Insgesamt wurden während der Panendoskopie 129 Biopsien entnommen. Die häufigste Primärtumorklassifikation war mit 27,5% der Mundboden. Das häufigste UICC-Stadium bei den Primärtumoren war mit 26,5% Stadium IVA. Beim Grading fand sich am häufigsten das G2-Stadium (76,5%) und bei den Resektionsstadien die R0-Resektion (80,9%). Insgesamt handelte es sich bei 13% um ein Rezidiv des Primärtumors.

Bei 3,4% der Patienten wurde ein synchroner Zweittumor und bei 0,9% eine Leukoplakie detektiert. Demnach wurde bei 4,3% ein maligner Befund oder eine Präkanzerose bestätigt. Unter diesen Patienten fanden sich mehr Männer (64,3%) als Frauen (35,7%). Am häufigsten war auch hier die Altersklasse zwischen 60 und 69 Jahren (42,9%) vertreten. Der Larynx war die häufigste Lokalisation (35,7%) bei synchronem Zweittumor/Leukoplakie. Bei den UICC-Stadien der dazugehörigen Primärtumore fanden sich am häufigsten Stadium I Tumore (35,8%). 92,8% zeigten ein erhöhtes Risikoprofil durch isolierten oder mit Alkohol kombinierten Nikotinabusus. 18,2% der Zweittumore konnten allein durch die Panendoskopie entdeckt werden, während die anderen 81,8% auch in der Bildgebung detektiert wurden. 100% der

Leukoplakien wurden alleinig durch die Panendoskopie detektiert. Auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen ergibt sich eine Zweittumordetektionsrate von 0,6% und eine Leukoplakiedetektionsrate von 0,9% (Gesamt: 1,5%). In der Inferenzstatistik konnte keine signifikante Überlegenheit der Panendoskopie im Vergleich zur Bildgebung bei der Detektion von synchronen Zweittumoren festgestellt werden. Auch der Einfluss von Risikofaktoren auf die erhöhte Inzidenz der Zweittumoren zeigte sich als statistisch nicht signifikant. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der pack years zwischen den Patienten mit und ohne Zweittumor. Die Patienten mit synchronem Zweittumor zeigten durchschnittlich mehr pack years.

Die Ergebnisse dieser Dissertation legen nahe, dass die Anwendung der Panendoskopie bei Patienten mit Risikofaktoren weiterhin obligat ist. Vor allem exzessiver Nikotinkonsum über einen längeren Zeitraum könnte die Entstehung von Zweittumoren begünstigen. Bei Patienten ohne Risikofaktoren kann weiterhin über die Sinnhaftigkeit der Routinedurchführung diskutiert werden. Anhand der in unserer Studie gewonnenen Daten kann jedoch eine Empfehlung für die weitere Durchführung ausgesprochen werden. Ein entscheidender Faktor für die Fortführung der Panendoskopie ist die Detektion von kleinen (Vorläufer)-Läsionen. Dadurch bietet die Panendoskopie einen signifikanten Vorteil gegenüber bildgebenden Diagnoseverfahren und kann somit einen positiven Einfluss auf die Lebenserwartung haben. In unserem Patientenkollektiv traten Komplikationen nur selten und in geringem Maße auf, weshalb der positive Nutzen im Vergleich zu möglichen Risiken überwiegt. Trotzdem sind weitere prospektive Studien mit höheren Patientenzahlen und standardisierten klinischen Kriterien notwendig, um ein besseres Verständnis für den Nutzen der Panendoskopie zu entwickeln. Insbesondere die Indikationsstellung bei Patienten mit unterschiedlichen Risikoprofilen sollte genauer geprüft werden. Außerdem sollten individuelle Modifikationen der Panendoskopie auf die Patienten abgestimmt werden und nicht zwingend alle Behandlungsschritte bei jedem Patienten durchgeführt werden. Auch die TNM/UICC-Klassifikation des Primärtumors und die damit verbundene Lebenserwartung sollte in die Beurteilung über die Sinnhaftigkeit der Panendoskopie einfließen. Durch eine Weiterentwicklung der bisherigen Studienmodelle könnten sowohl Patienten als auch das Gesundheitssystem zukünftig von einer risikoärmeren und ökonomischeren Diagnostik profitieren.

2. Einleitung

2.1. Kopf-Hals-Tumore und das Plattenepithelkarzinom

Zu den Kopf-Hals-Tumoren zählen Neoplasien im Bereich der Lippe, Mundhöhle, Pharynx, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, Supraglottis, Glottis, Subglottis, Kieferhöhle, Nasenhöhle, Siebbeinzellen, Schleimhäute, großen Speicheldrüsen und der Schilddrüse ³. Zur besseren Visualisierung werden die wichtigsten Kompartimente im Kopf-Hals-Bereich in Abbildung 1 dargestellt. Die häufigsten Tumore im Kopf-Hals-Bereich sind mit über 90% Plattenepithelkarzinome (PEC) ⁴. Bei den restlichen 5-10% der Malignome der Mundhöhle handelt es sich vor allem um Adenokarzinome, Lymphome, Sarkome und lymphoepitheliale Neoplasien ⁵. Die Mundhöhle ist mit einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel ausgekleidet ⁶. Plattenepithelkarzinome sind allgemein ektodermale Tumore, die sich entweder von den Epithelien ableiten oder durch metaplastische Veränderungen aus nicht-epithelialen Gewebe entstehen und weltweit 2-4% aller malignen Erkrankungen ausmachen. Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) entstehen häufig aus Präkanzerosen wie Erythroplakien und Leukoplakien und betreffen meist Zunge, Lippen und den Mundboden. Die Epithelzellen des oberen Luft- und Verdauungstraktes können als Reaktion auf Noxen genetisch verändert werden und bergen ein hohes Risiko für die Entwicklung prämaligener und bösartiger Läsionen ⁷. Tumore im oberen Aerodigestivtrakt haben aufgrund der besseren Einsehbarkeit eine höhere Chance entdeckt zu werden und liegen somit prognostisch günstiger ⁸.

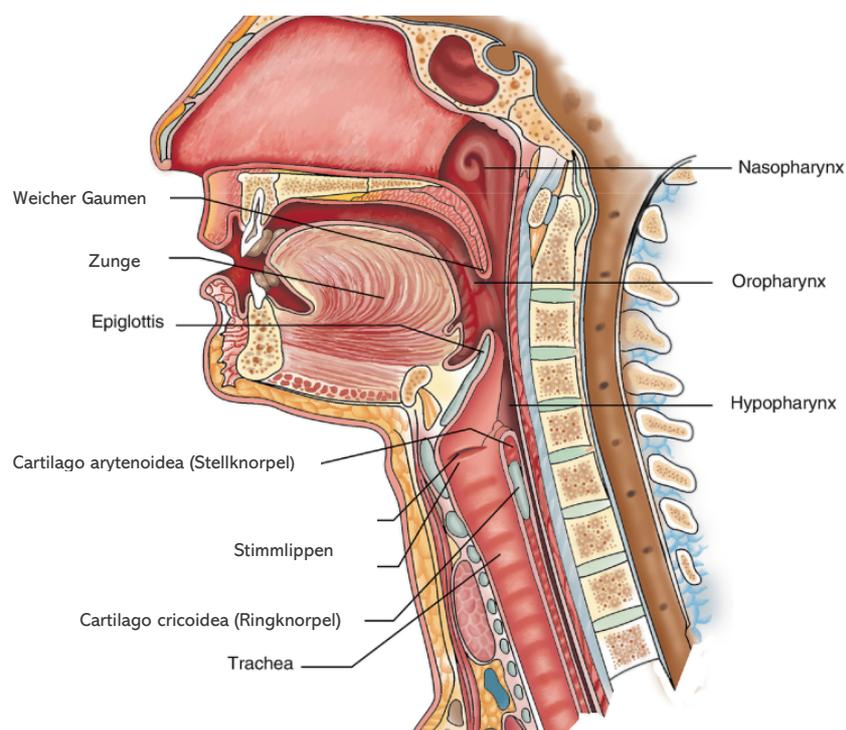


Abbildung 1: Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches modifiziert nach Priyank V. ²

2.1.1. Zweit- und Mehrfachtumore

Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist das Risiko für das Auftreten eines synchronen Zweittumors höher als bei anderen Malignomen⁹. Insbesondere Nikotin und Alkohol bergen bei chronischem Missbrauch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von sekundären Tumoren^{10,11}. Die von Warren und Gates benannten Kriterien für die Definition eines synchronen Zweittumors besagen, dass die Tumore histologisch als maligne eingestuft werden müssen, dass Ersttumor und Zweittumor räumlich voneinander getrennt vorliegen müssen und dass es sich weder um Metastasen noch um ein Rezidiv des Primärtumors handeln darf¹². Während synchrone Zweitkarzinome innerhalb von sechs Monaten nach dem gefundenen Primärtumor diagnostiziert werden, spricht man nach über sechs Monaten von metachronen Zweittumoren. Treten zwei getrennte Tumore zur gleichen Zeit auf, spricht man von simultanen Tumoren¹³. Die Inzidenz für synchrone Zweitkarzinome bei Kopf-Hals-Tumoren liegt je nach Literatur zwischen 0,2 % und 9,5 %¹⁴.

Liegen mehr als zwei Tumore vor, spricht man von Mehrfachtumoren. Als Indextumor wird der zuerst gefundene Tumor benannt. Treten die Tumore gleichzeitig auf, wird der lebensbedrohlichere als Indextumor gekennzeichnet¹³.

2.1.2. Leukoplakien

Oftmals entwickeln sich orale Plattenepithelkarzinome auf der Grundlage von Präkanzerosen wie Leukoplakien. Diese meist ulzerösen Läsionen betreffen häufig die Zunge, die Lippen und den Mundboden⁶. Die Prävalenz leukoplakischer Mundschleimhautveränderungen wird bei Männern auf etwa 4% geschätzt^{15 16}. Im Gegensatz dazu wird die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung auf etwa 1% geschätzt¹⁶. Das Ziel besteht darin, die maligne Transformation zu verhindern, indem relevante potenziell maligne orale Läsionen eliminiert werden. Dies erfordert insbesondere die Unterscheidung zwischen entzündlichen und irritationsbedingten Läsionen und neoplastischen Veränderungen¹⁷.

2.1.3. Epidemiologie

Die Inzidenz von Kopf-Hals-Malignomen beträgt 2-6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und macht derzeit 5-9% aller Erstmanifestationen von bösartigen Tumoren aus. In den letzten Jahrzehnten war eine deutliche Zunahme der HNSCC zu beobachten¹⁰. Ungefähr 5% aller bösartigen Tumore involvieren die Mundhöhle. Betroffen sind vor allem die Innenwange, das retromolare Dreieck, der Alveolarfortsatz, der harte Gaumen, die vordere Fläche des weichen Gaumens, die vorderen zwei Drittel der Zunge, der Mundboden, das Vestibulum und das nicht verhornte Lippenrot.

In Deutschland gibt es jährlich etwa 10.000 Neuerkrankungen¹⁸. Bei Männern rangiert das PEC an siebter Stelle unter allen bösartigen Tumoren¹⁸. Laut des Robert-Koch-Instituts (RKI) wurde in Deutschland für das Jahr 2022 die Neuerkrankungsrate von Frauen auf 4900 und Männern auf 9700 prognostiziert. Männer weisen ein mittleres Erkrankungsalter von 64 Jahren auf, wohingegen Frauen zwei bis drei Jahre später erkranken¹⁹. Generell haben Frauen in Deutschland mit 62% im Vergleich zu Männern mit 52% höhere relative 5-Jahres-Überlebensraten. Dies ist auf die geringere Fallzahl von Krebserkrankungen im Mundboden, der Zunge und im Rachen zurückzuführen, welche mit einer schlechteren Überlebensrate verbunden sind und bei Frauen aufgrund einer geringeren Anfälligkeit für Tabak- und Alkoholkonsum reduziert auftreten¹⁹. Laut RKI betrafen die Sterbefälle im Jahr 2019 bei Frauen 1479 und bei Männern 3888 Personen.

Global gesehen verzeichnet man eine steigende Prävalenz der HNSCC, wobei die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen beim Mundhöhlenkarzinom im Bereich von 200.000 bis 350.000 liegt^{20 21}. Die höchste Inzidenzrate findet man in Südasien und den Pazifikinseln. In Indien und Sri Lanka sind Mundhöhlenmalignome die häufigste Krebstodesursache⁶. Die Inzidenz von unbekanntem Primärtumoren variiert zwischen 1% und 9% aller HNSCC²².

2.1.4. Ätiologie

Die Entstehung von Mundhöhlenmalignomen ist multifaktoriell bedingt. Dennoch gelten, abgesehen vom Mukoepidermoidkarzinom, chronischer Tabak- und Alkoholabusus als Hauptrisikofaktoren⁶. Bei alleinigem chronischem Tabak- oder Alkoholabusus steigt das Erkrankungsrisiko um das 6-fache, bei Kombination dieser Noxen sogar um das 30-fache an^{23,24}. Die Zahl der durch Tabakkonsum ausgelösten Karzinome stieg in den letzten Jahrzehnten weiter an. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts mehr Raucher in Deutschland gab. Weil Krebserkrankungen oft einen schleichenden Verlauf haben und vor allem im fortgeschrittenen Alter auftreten, manifestieren sich die krebserregenden Auswirkungen des Rauchens erst nach vielen Jahren. Die Tatsache, dass der Tabakkonsum in Deutschland in den letzten Jahren besonders bei den jüngeren Generationen abnimmt, wird folglich erst auf lange Sicht Einfluss auf die Krebserkrankungsrate nehmen²⁵.

In geringerem Maße können auch andere Faktoren, wie eine einseitige vitaminarme Ernährung oder ein übermäßiger Konsum an Fleisch und gebratenem Essen die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms begünstigen²⁶⁻²⁹. Bei gesunder, ausgewogener Ernährung, normgerechtem BMI und Nikotinabstinenz kann das Risiko im Gegenzug mehr als halbiert werden³⁰. Seltener Risikofaktoren sind womöglich spezielle Vorerkrankungen und genetische Veranlagungen, da bei Erkrankten ein gehäuftes familiäres Auftreten zu vermerken ist. Das RKI benennt als weiteren Risikofaktor chronische Infektionen mit humanen

Papillomviren (HPV), insbesondere mit sogenannten Hochrisikoviren. HPV-Infektionen führen vor allem zu Krebserkrankungen im Oropharynx. Im Bereich der Mundhöhle oder anderen Regionen des Rachens rufen diese deutlich seltener Tumore hervor¹⁹. Diverse Untersuchungen an HPV-16-Antikörpern zeigen, anders als beim Oropharynxkarzinom, nur ein geringes Erkrankungsrisiko für Mundhöhlenkarzinome. Die Leitlinie kommt zu dem Entschluss, dass die HPV-Diagnostik keinen validen Nutzen als prognostischer Faktor beim PEC der Mundhöhle darstellt¹⁸.

Andere Faktoren, wie schlechte Mundhygiene, mechanische Traumata durch Zahnersatz, Immunsuppression, Magen-Darm-Reflux oder submuköse Fibrosen, wurden ebenfalls als Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumore benannt³¹. Da für die Identifikation der seltenen genetischen Faktoren aktuell keine Screening-Methode zur Verfügung steht, der Risikofaktor HPV in der Literatur strittig diskutiert wird und die Datensammlung aufgrund des retrospektiven Studiendesigns erschwert war, liegt der Fokus bei den Risikofaktoren in dieser Dissertation auf dem Nikotin- sowie Alkoholabusus.

2.1.5. Screening und Prävention

Aufgrund mangelnder Aufklärung und dem meist schmerzlosen anfänglichen Wachstum von Mundhöhlenkarzinomen werden diese in der Regel nicht eigenständig von Patienten als solche identifiziert. Dies kann in vielen Fällen bei ausbleibender zahnärztlicher Untersuchung zu einer verzögerten Diagnose und damit auch einem verspäteten Behandlungsbeginn führen³²⁻³⁴. Zudem können maligne Befunde beispielsweise als Bissverletzungen oder Druckstellen fehlinterpretiert werden. Regelmäßige zahnärztliche und ärztliche Untersuchungen der Mundschleimhaut spielen für die Früherkennung eine essentielle Rolle und sollten insbesondere bei erhöhtem Risikoprofil Anwendung finden¹⁸. Zur Prävention sollte die Aufklärung über Anzeichen, Symptome und Risikofaktoren des Mundhöhlenkarzinoms verbessert werden. Forschungsergebnisse belegen, dass schriftliche Informationen über Mundhöhlenkarzinome in Form von Aufklärungsbroschüren das Wissen der Patienten erheblich erweitern. Dies hat zur Folge, dass die Bereitschaft zur Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen in zahnärztlichen Praxen gesteigert wird^{35,36}.

2.1.6. Diagnostik

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt maßgeblich die Prognose^{32,34}. Bei 40% der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein Befall der Halslymphknoten vor. Jeder Patient, bei dem eine unklare Schleimhautveränderung länger als zwei Wochen andauert, sollte sofort an einen Fachspezialisten überwiesen werden, um die Ursache abklären zu lassen¹⁸. Häufig zeigt sich ein zentrales Ulkus mit weißlichen Auflagerungen und einem peripheren Randwall und ggf. Keratinisierung. Das Tumorstadium kann sich durch

Zahnlockerung oder Lymphknotenschwellung äußern und leicht mit anderen Diagnosen verwechselt werden. Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum kann es zu Kau-, Schluck- sowie Sprachproblemen und einem damit verbundenen Ernährungsmangel kommen. Da PEC ein multilokuläres Tumorwachstum aufweisen können und die Ausbildung von synchronen Zweittumoren z.B. im Larynx und Pharynx ³⁷⁻³⁹ möglich ist, sollte eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Spiegeluntersuchung und ggf. eine zusätzliche Endoskopie bei der klinischen Primärdiagnostik erfolgen ⁴⁰⁻⁴⁴.

Aktuellen Untersuchungen zufolge liegt die Inzidenz von Zweitkarzinomen bei der Primärdiagnostik von Mundhöhlenkarzinomen im niedrigen einstelligen Prozentbereich. 1,1% für Patienten mit Risikoanamnese und bis hin zu 0% für Patienten ohne Risikofaktoren ^{45,46}.

Neben der klinischen Untersuchung gehören auch bildgebende Verfahren wie Ultraschall Diagnostik, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Röntgen-Thorax oder CT-Thorax und seltener die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT zur Diagnostik. Eine Panorama-Schichtaufnahme oder eine digitale Volumentomographie (DVT) sollten zur besseren Beurteilung des Zahnstatus im Vorhinein im Rahmen der Basisdiagnostik angefertigt werden ¹⁸. Mittels CT oder MRT wird die Größenausdehnung des Tumors ermittelt. Zusätzlich können Informationen über Infiltration ins umliegende Gewebe und Lymphknotenmetastasierung gewonnen werden ¹⁰. Das MRT ermöglicht außerdem eine genauere Beurteilung von Nasopharynxkarzinomen und Weichteil Invasionen. Zur Lymphknotenbeurteilung kann auch eine Sonographie der Halsregion erfolgen ⁴⁷. Zur Detektion von Zweittumoren oder Fernmetastasen kommen Sonographie, Röntgen-Thorax, CT, MRT, PET und die Panendoskopie zum Einsatz ^{48,49}.

2.1.7. Klassifikation

Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen in der Mundhöhle ist ein verlässlicher Tumornachweis für eine angepasste Therapie und Prognosestellung unverzichtbar. Der Nachweis gelingt in der Regel durch eine Inzisionsbiopsie mit einem Skalpell und anschließender histopathologischer Aufbereitung. Es sollte immer darauf geachtet werden, dass die Probeentnahme erst nach der Schichtbildgebung erfolgt, um Kontrastmittelverfälschungen zu vermeiden ¹⁸. Um die gewonnene Gewebeprobe bestmöglich zu klassifizieren bedient man sich der Tumor Node Metastasis (TNM)-Stadien der Union for International Cancer Control (UICC).

Tabelle 1: T-Klassifikation (Primärtumor) modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms¹⁸.

T-Klassifikation	Definition
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Größte Tumorausdehnung ≤2 cm, Invasionstiefe (DOI) ≤5 mm
T2	Größte Tumorausdehnung ≤2 cm, DOI >5 mm und ≤10 mm ODER Tumor >2 cm aber ≤4 cm, und DOI ≤10 mm
T3	Größte Tumorausdehnung >4cm ODER jeder Tumor >10 mm DOI
T4	Infiltration mit Nachbarstrukturen

Anmerkungen: DOI= Invasionstiefe (depth of invasion).

Tabelle 2: N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen) modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms¹⁸.

N-Klassifikation	Definition
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3cm und ENE (extranodales Wachstum) (-)
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis 3 cm und ENE(+); oder Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten 3 bis 6 cm und ENE(-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm und ENE(-)
N3a	Metastase in solitärem Lymphknoten größer 6 cm und ENE(-)
N3b	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten größer 3 cm und ENE(+); ODER Metastase in multiplen ipsilateralen, kontralateralen ODER bilateralen Lymphknoten, davon mindestens eine ENE(+); ODER Metastase in einem solitären kontralateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner und ENE(+)

Anmerkungen: ENE= Extranodales Wachstum.

Tabelle 3: M-Klassifikation modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ¹⁸.

M-Klassifikation	Definition
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Die T-Stadien (siehe Tabelle 1) geben die anatomische Ausdehnung des Primärtumors wieder, die N-Stadien (siehe Tabelle 2) beschreiben das Vorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen und durch die M-Klassifikation (siehe Tabelle 3) wird kenntlich gemacht, ob eine Fernmetastasierung mit Organbefall vorliegt ^{50,51}. Je höher die Kategorien der TNM-Stadien ausfallen, desto schlechter die Prognose für die Patienten ⁵²⁻⁵⁴. Die UICC unterteilt die Tumore anhand der TNM-Klassifikation in verschiedene klinische Stadien, welche in Tabelle 4 dargestellt werden.

Tabelle 4: Tumorstadien nach UICC-Kriterien modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ¹⁸.

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

Der Differenzierungsgrad der Tumore wird mittels Grading angegeben (siehe Tabelle 5). Das Tumorgrading korreliert stark mit der Prognose, wobei ein hohes Grading mit einer schlechteren Prognose in Verbindung steht ^{52,55,56}.

Tabelle 5: Grading modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ¹⁸.

Grading	Definition
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Der R-Status (siehe Tabelle 6) beschreibt das vorhandene oder nichtvorhandene Restgewebe nach der erfolgten Tumorentfernung. Das angestrebte Ziel jeder operativen Tumorresektion ist eine R0-Resektion. Bekannt ist allerdings, dass eine verfehlte R0-Resektion und das Auftreten eines Tumorrezidivs die Prognose signifikant verschlechtert ⁵⁷.

Tabelle 6: R-Status modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ¹⁸.

R-Status	Definition
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

2.1.8. Therapie

Nach ausgiebiger Diagnostik erfolgt im interdisziplinären Austausch in Form eines Tumorboards die Therapieentscheidung. Dabei finden sich Fachbereiche der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG), Hämatonkologie, Radiologie und Strahlentherapie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO) und Pathologie zusammen. Bei Bedarf können auch Ärzte der plastischen Chirurgie und Neurochirurgie integriert sein. Trotz verschiedener komplexer Therapieansätze liegt das 5-Jahres-Überleben bei PEC der Mundhöhle bei nur 40–50% und in fortgeschrittenen Stadien unter 12% ⁶.

Kurative Ansätze können durch alleinige chirurgische Therapie, alleinige Strahlentherapie, deren Kombination mit zusätzlicher Chemotherapie oder durch Strahlentherapie mit kombinierter Chemotherapie angewandt werden.

Zur palliativen Behandlung werden auch alleinige Chemo- bzw. Radio-Chemotherapien genutzt. Die Wahl der richtigen Therapie hängt, neben der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors, auch von dem Allgemeinzustand und den Wünschen des Patienten sowie der

funktionellen und ästhetischen Risiko-Nutzen-Abwägung ab ¹⁸. Bis heute ist unklar, ob die chirurgische oder die konservative Therapie der jeweils anderen überlegen ist. Aufgrund mangelnder Fallzahlen oder Fehlern im Studiendesign kann keine klare Empfehlung zur besseren Therapiewahl abgeleitet werden ⁵⁸. Es konnte jedoch bestätigt werden, dass T1 und T2 Karzinome sowohl durch eine Operation als auch alleinige Strahlentherapie geheilt werden können ^{59,60}. T3 und T4 Tumore weisen nach alleiniger Strahlentherapie höhere Rezidivraten auf ⁶¹ und sollten daher kombiniert chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelt werden ⁶⁰.

Bei der Tumorentfernung sollte immer eine R0-Resektion mit kombinierter Rekonstruktion angestrebt werden. Kleine Defekte können in der Regel entweder durch direkte Verschlussmethoden oder durch lokale Verschiebelappenplastiken sowie autologe Vollhaut- oder Spalthaut-Transplantate behandelt werden. Bei umfangreicheren Rekonstruktionen stehen jedoch anspruchsvollere Verfahren und Techniken zur Verfügung. Diese umfassen die Verwendung von muskelgestielten Lappenplastiken wie dem myokutanen Pectoralis Major-Lappen, sowie die Transplantation von autologen Transplantaten, die mikrovaskulär reanastomosiert werden. Solche Transplantate können beispielsweise aus dem radialen Unterarm, der Skapula oder dem Ober- oder Unterschenkel entnommen werden ⁶²⁻⁶⁵.

Es konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei lymphknotenpositiven PEC des Hypopharynx, Oropharynx, Larynx und der Mundhöhle die Überlebensrate im Gegensatz zur alleinigen Operation deutlich verbessert ⁶⁶. Bezüglich zusätzlicher Chemotherapien ergab eine Studie signifikante statistische Verbesserungen im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben von Kopf-Hals-Tumorpatienten im Stadium III oder IV, die nach der Operation neben der Strahlentherapie zusätzlich eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten ⁶⁷. Das Tumorgewebe wird durch diese Methode für die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Bestrahlung sensibilisiert. Dies geschieht, indem der Zellzyklus beeinflusst wird und die Strahlenresistenz in hypoxischen Bereichen verringert wird ⁶⁸⁻⁷⁰. Des Weiteren zeigte sich eine deutlich niedrigere kumulative Inzidenz von Rezidiven bei den Patienten, die die kombinierte postoperative Therapie erhielten ⁶⁷. Eine mit einer Operation alleinig verbundene neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie zeigt beim PEC der Mundhöhle kein verbessertes outcome ^{71,72}.

Neben der gewöhnlichen zytostatischen Therapie wird auch der Einsatz der sogenannten „targeted therapy“ zum gezielten Eingriff in tumorspezifische Stoffwechselprozesse genutzt ^{73,74}.

Durch den epidermal-growth-factor-receptor(EGFR)-Antagonisten Cetuximab konnte in Verbindung mit einer Strahlentherapie eine verbesserte 5-Jahresüberlebensrate erzielt werden ^{75,76}. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Therapie bei PEC ist die stadiengerechte zervikale Lymphadenektomie. Durch die präoperative Diagnostik können die

Lymphknotenbefunde beurteilt und eingestuft werden. Es sollte allerdings beachtet werden, dass selbst bei klinischem und in der Bildgebung unauffälligem Befund (cN0) in 20-40% der Fälle okkulte Metastasen in der Histologie nachgewiesen werden können. Dabei sind nahezu immer Level I-III betroffen ^{77,78}. Die Visualisierung der unterschiedlichen Lymphknotenlevel erfolgt in Abbildung 2. Eine ausbleibende elektive (prophylaktische) Neck Dissection führt deshalb auch bei zunächst unauffälligem Befund zu einer deutlich verschlechterten Prognose ⁷⁹. Bei auffälligen Voruntersuchungen, die den Verdacht auf Lymphknotenmetastasen bestätigen, wird eine kurative Neck Dissection durchgeführt ⁸⁰.

Folgende Modifikationen der Neck Dissection können, angepasst an die Befunde, durchgeführt werden und sind in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: Modifikationen der Neck Dissection angelehnt an die S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ¹⁸

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

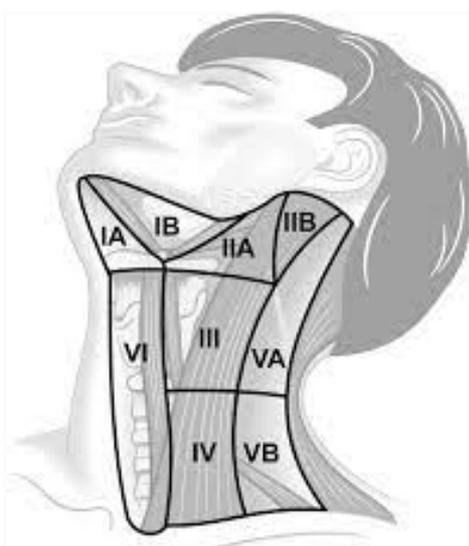


Abbildung 2: Einteilung der zervikalen Lymphknotenlevel nach Robbins ¹.

2.1.9. Nachsorge

Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom sollten auch nach Beschwerdefreiheit regelmäßig zu den Nachsorgeuntersuchungen erscheinen, da es bei ca. einem Fünftel zu einem Tumorrezidiv kommt. In 76% der Fälle tritt das lokale Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre auf. In 11% der Fälle im dritten Jahr ⁸¹. Deshalb werden für die ersten zwei Jahre Nachsorgeintervalle von 3 Monaten und für das dritte bis fünfte Jahr von 6 Monaten empfohlen. Ab dem fünften Jahr können in der Regel übliche Früherkennungsmaßnahmen genutzt werden. Zudem kann die Nachsorge für die Erkennung von metachronen Zweittumoren, die Beurteilung von Funktionsstörungen, Schmerzen und der Notwendigkeit von rehabilitativer oder supportiver Maßnahmen genutzt werden. Außerdem sollte die Notwendigkeit einer psychosozialen Betreuung geprüft werden ¹⁸.

Bei den Nachsorgeterminen sollte immer die Inspektion und Palpation der gesamten Mundhöhle, des Oropharynx und des Halses erfolgen. Zusätzlich sollten in der Anamnese Schmerzen und Gewichtsverlust abgefragt werden ^{82,83}. Zur Kontrolle der Halslymphknoten stellt die Ultraschalluntersuchung eine günstige und schnell durchführbare Methode dar. Um Zweittumore zu detektieren, sollte in den ersten zwei Jahren eine CT oder MRT in sechs Monatsabständen und bis zum fünften Jahr jährlich durchgeführt werden. Ergibt sich durch die Bildgebung der Verdacht auf ein Rezidiv, einen Zweittumor oder eine Fernmetastasierung, sollte die Durchführung einer PET in Erwägung gezogen werden ^{84,85}.

2.2. Die Panendoskopie

Die Panendoskopie setzt sich aus den Wörtern Pan (ganz, gesamt) und Endoskopie (in das Innere sehen) zusammen. Es wird die ganzheitliche Betrachtung verschiedener Körperhöhlen innerhalb einer Behandlungssitzung mit Hilfe eines Endoskops beschrieben. Die Panendoskopie wird bei der Diagnostik zur Detektion von Rezidiven und Zweittumoren eingesetzt. Zusätzlich liefert die Panendoskopie wichtige Hinweise über die Ausdehnung des Primärtumors, die Evaluierung, über die Operabilität des Tumors und hilft bei der Suche des Primarius im Falle eines Carcinoma of unknown primary (CUP)-Syndroms ⁸⁶.

Es findet eine Begutachtung des Pharynx, Larynx, des oberen Gastrointestinaltraktes und des oberen Abschnitts des Respirationstraktes statt. Damit ist es möglich, innerhalb einer Sitzung eine Laryngoskopie, eine Tracheobronchoskopie und eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchzuführen. Während eines stationären Aufenthaltes wird diese umfassende Untersuchung unter Vollnarkose durchgeführt, um genaue Informationen über das Ausmaß der Tumorerkrankung zu erhalten. Verdächtige Veränderungen werden dabei erkannt und Gewebeproben entnommen, die anschließend einem Pathologen zur mikroskopischen Beurteilung zugeschickt werden ⁸⁷. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, neben der Tumordetektion weitere pathologische Begleitbefunde zu erheben. Neben entzündlichen

Veränderungen wie Ösophagitiden, Gastritiden, oder Bronchitiden können so auch Ösophagusvarizen, Präkanzerosen und weitere Befunde diagnostiziert werden. Die Panendoskopie gehört bis heute zum festen Bestandteil der Untersuchungsmethoden und wird auch in der Nachsorge eingesetzt ⁸⁸. Es ist jedoch zu beobachten, dass die routinierte Anwendung der Panendoskopie immer mehr in Frage gestellt wird. Es gibt keine Evidenz, dass die Panendoskopie in der Nachsorge bei klinisch symptomlosen Patienten einen Nutzen hat ⁸⁹. Laut Neuchrist et al. sollte über die Durchführung der Panendoskopie im Einzelfall entschieden werden ⁸⁹. Taleh et al. zeigten, dass die Panendoskopie nur bei diagnostisch auffälligen Befunden im CT, der klinischen Untersuchung, der Eigenanamnese oder einem erhöhten Rezidivrisiko erfolgen sollte ⁹⁰. Ziel dieser Arbeit ist es also, die routinemäßig durchgeführte Panendoskopie bei HNSCC Patienten genauer zu untersuchen und die damit verbundenen Vor- und Nachteile abzuwägen.

2.2.1. Technik

Endoskopische Verfahren umfassen die indirekte Schleimhautbeobachtung mittels eines Spiegels und die direkte Untersuchung mit einem Endoskop, wobei entweder eine starre Optik oder eine flexible Endoskopie (Fiberoptik) verwendet wird. Diese Verfahren erfordern alle eine externe Lichtquelle. Bei der Verwendung einer starren Optik kann der Durchmesser, die Blickrichtung und die Nutzlänge, anhängig von dem zu untersuchenden Organ variieren.

Zur Vergrößerung des Bildes kann auch eine Mikroskopie über das Rohr integriert werden, wie dies beispielsweise bei der Mikrolaryngoskopie während einer Kehlkopfuntersuchung unter Narkose üblich ist. Es ist ebenfalls möglich, eine starre oder flexible Optik in das Rohr einzuführen. Das erzeugte endoskopische oder mikroskopische Bild kann direkt vom Untersucher betrachtet werden oder mithilfe einer Kamera aufgezeichnet werden, was als Videoendoskopie oder Videomikroskopie bezeichnet wird. Dies ermöglicht eine höhere Auflösung und zusätzliche Vergrößerungsmöglichkeiten sowie die digitale Verarbeitung der Bildinformation ⁸⁶. Die starre Ösophagoskopie sowie Tracheobronchoskopie können nur in Vollnarkose durchgeführt werden. Starre und flexible Endoskopie sollten sich nicht gegenseitig ausschließen, sondern können in Ergänzung eingesetzt werden ⁹¹.

2.2.2. Ablauf

Die Panendoskopie ist ein nicht standardisierter Eingriff, welcher sich aus verschiedenen Teilabschnitten zusammensetzt und in den jeweiligen Kliniken in abgewandelter Form Anwendung findet. Je nach Untersuchungslokalisation verwendet der Behandler unterschiedlich angepasste Endoskope. Der Kehlkopf wird mittels Laryngoskops durch den Mund mikroskopisch (Mikrolaryngoskopie) und endoskopisch untersucht. Die Luftröhre, sowie

Haupt-, Lappen-, und Segmentbronchien, werden mit einem speziellen flexiblen Bronchoskop in der Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie inspiziert. Mittels der Hypopharyngo-Ösophagoskopie erfolgt die Untersuchung des Rachens und der Speiseröhre. Dabei wird zum Schutz der Zähne meist eine Silikonschiene oder eine feuchte Kompresse eingebracht und der Ösophagus beim Zurückziehen des starren Instruments beurteilt. Mittels eines speziellen Mundsperrers können Mundhöhle, Tonsillen und obere Anteile des Oropharynx betrachtet werden. Der Nasenrachen wird über die Nase oder die Mundhöhle unter vorgezogenem Gaumensegel in der Nasenrachenendoskopie mittels Spiegel oder Lupe begutachtet. Durch die jeweiligen Endoskope können bei Bedarf verschiedene Instrumente für die Gewebeprobeentnahmen eingeführt werden ^{92 93}.

2.2.3. Risiken und Begleiterscheinungen

Häufig zeigen sich nach der Panendoskopie Blutergüsse oder Schleimhautabschürfungen an den Lippen, dem Gaumen oder der Zunge. Es kann auch zur Ausbildung von Hämatomen in Nervnähe kommen, was für die Patienten oft mit einem unangenehmen Druckgefühl im Hals, leichten Schmerzen und Schluckbeschwerden verbunden ist. Ebenso kann es vor allem bei vorbelasteten Patienten zu leichten Beschwerden am Kiefergelenk oder der Halswirbelsäule kommen. Trotz aller Sorgfalt und unter professioneller Durchführung kann es bei der Panendoskopie im seltenen Fall zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen. Die Häufigkeit wird wesentlich durch Vor-, Begleiterkrankungen und individuelle anatomische Gegebenheiten beeinflusst ⁹².

Zu den allgemeinen Risiken zählen:

- Thrombose/Embolie
- Haut-/Gewebe-/Nervenschäden
- Allergie/Unverträglichkeit
- Unerwünschte Nebenwirkungen von örtlichen Betäubungsmitteln
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Blutdruckanstieg/-abfall
- Herzrhythmusstörungen
- Durch Schmerzmittel hervorgerufene Magen-Darm-Störungen, Nierenstörungen/Versagen, Bronchospasmus, Veränderung der Blutgerinnung, Störungen der Blutbildung

Zu den speziellen Risiken zählen:

- Pneumothorax
- Perforation der Luftröhre, der Bronchien, des Kehlkopfs oder der Speiseröhrenwand
- Zahnschäden
- Verletzungen an Lippe, Zunge, Nerven und Kiefergelenk

- Starke Schwellung am Kehlkopf
- Starke Schwellung am Stimmband
- Verwachsungen und Narbenbildung
- Massive Blutungen und Nachblutungen

2.2.4. Kontraindikationen

Endoskopische Untersuchungen bringen einen großen Nutzen in der Diagnostik aber sollten mit Bedacht eingesetzt werden. Bei einigen Patientengruppen ist die Durchführung mit einem hohen Risiko verbunden und sollte deshalb ausbleiben.

Mögliche allgemeine Kontraindikationen sind:

- starke kardiopulmonale Insuffizienz
- fehlende Compliance
- Myokardinfarkt in den letzten sechs Wochen
- instabiler Kreislauf
- starke Blutungen
- Verlegung des zu untersuchenden Lumens mit Tumormasse

Zusätzlich sollte eine Ösophagogastroduodenoskopie nicht mit einem gefüllten Magen durchgeführt werden und mit besonderer Vorsicht erfolgen, wenn ein erhöhtes Blutungs- oder Perforationsrisiko besteht. Die Laryngotracheobronchoskopie weist neben pulmonalen Kontraindikationen (KI) wie z.B. einem starken Bronchospasmus, Hypoventilation, schwerer Hypoxie und Asthma auch neurologische Kontraindikationen auf. Dazu zählen z.B. ein erhöhter intrakranieller Druck oder ein untherapiertes Anfallsleiden. Starke Herzrhythmusstörungen, schlecht eingestellte Hypertonie, Anämie, Urämie sowie eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension gehören ebenfalls zu den KI⁹⁴.

2.2.5. Klassifikation nach Clavien-Dindo

Die Clavien-Dindo Klassifikation dient der Graduierung von postoperativen Komplikationen. Die Komplikationen werden dabei anhand der Therapie, welche zur Korrektur der Komplikationen erforderlich sind, zugeordnet⁹⁵. In dieser Klassifikation sind die postoperativen Komplikationen von Schweregrad I (jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf mit „minimaler“ Behandlung) bis zum Schweregrad V (Tod des Patienten) aufgeteilt⁹⁶.

Anhand dieser standardisierten Klassifikation konnten die Patienten unserer Studie systematisch eingeteilt werden.

Tabelle 8: Clavien-Dindo Klassifikation modifiziert nach Dindo et al ⁹⁵

Grade	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie. In diese Gruppe fallen auch Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention a) in Lokalanästhesie b) in Allgemeinnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen), die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht a) Versagen eines Organsystems (z. B. Dialyse) b) Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden 419 männliche und weibliche Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfasst, welche sich im Zeitraum von Februar 2014 bis Dezember 2021 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln befanden. 335 Patienten wiesen einen hochgradigen Verdacht oder ein histologisch gesichertes PEC/Rezidiv im Kopf-Hals-Bereich und vor allem der Mundhöhle auf und erhielten eine Panendoskopie. Bei 84 der Patienten konnte aufgrund einer anderen Tumorentität/-lokalisierung, fehlender Compliance, fehlinterpretierter Malignität, gescheiterter Panendoskopie und weiteren unbekanntem Gründen kein Nachweis einer Panendoskopie in den Patientenakten gefunden werden. Von den restlichen 335 Patienten, die eine Panendoskopie erhielten, wurde bei zwei Patienten ein adenoid-zystisches Speicheldrüsenkarzinom und bei einem Patienten ein papilläres Adenokarzinom bei der Panendoskopie nachgewiesen. Bei acht Patienten ergab sich nach der durchgeführten Panendoskopie kein Malignitätsverdacht. Diese elf Patienten wurden trotz durchgeführter Panendoskopie aus der statistischen Analyse exkludiert. Damit reduziert sich die Anzahl der Patienten, welche im Hauptbestandteil der statistischen Analyse aufgeführt werden, auf 324. Alle wiesen ein PEC der Mundhöhle als Primärtumor auf. Elf Patienten zeigten einen synchronen Zweittumor und drei Patienten eine synchrone Leukoplakie. Eine Übersichtsabbildung der inkludierten und exkludierten Patienten dieses Studiendesigns zeigt Abbildung 3.

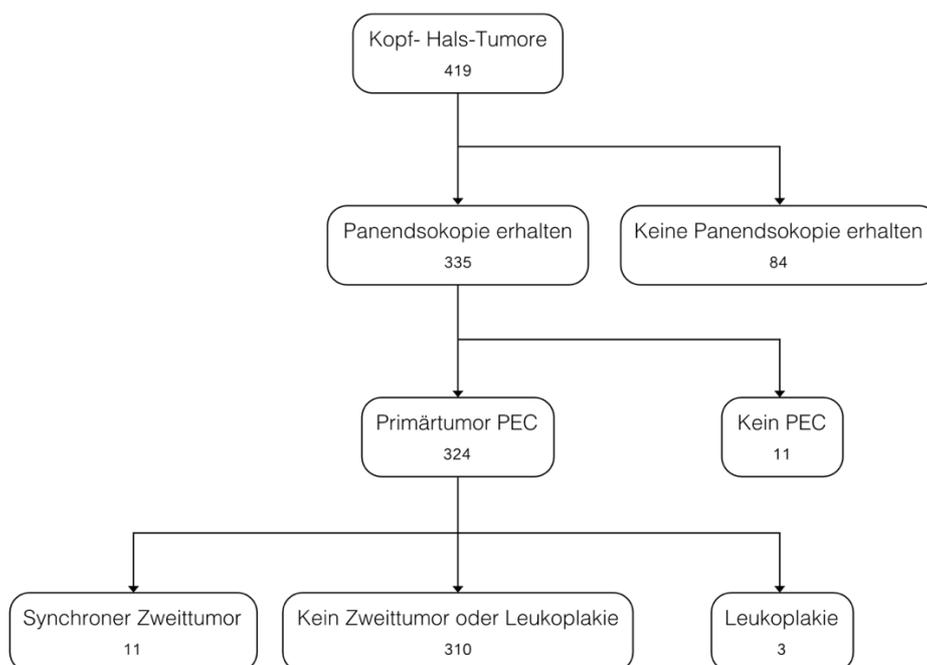


Abbildung 3: Flussdiagramm der in- und exkludierten Patienten dieser Studie.

Anmerkungen: PEC= Plattenepithelkarzinom.

3.2. Datenerhebung

Anhand der gespeicherten Daten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln wurden zunächst alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Zeitraum von Februar 2014 – Dezember 2021 herausgefiltert und anhand des Aufenthaltsjahres in einer Tabelle sortiert. Die Tabelle beinhaltete Vor-, Nachname, Geburtsdatum und das Datum des stationären Aufenthalts in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln. Anhand dieser Tabelle konnte gezielt nach Informationen über die einzelnen Patienten in den digitalen Patientenakten gesucht werden. Zur Datenspeicherung wird das Krankenhaus-Informationssystem ORBIS verwendet. Die erhobenen Parameter, welche für die Arbeit von Bedeutung waren, wurden mittels der „Statistical Package für Social Sciences“(SPSS)-Software in einer Tabelle gesammelt und anhand der ORBIS-Akten ausgefüllt. Um die Anonymität der Patienten zu wahren, wurden die Namen durch mehrstellige Fallnummern verschlüsselt. Die Erhebung der Daten erfolgte ausschließlich durch personenbezogene Nutzerrechte über den Server der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln. Die Tabelle beinhaltet folgende Parameter:

- **Fallnummer**
- **Geburtsdatum/Alter zum Zeitpunkt der Panendoskopie**
- **Geschlecht:** Männlich / Weiblich
- **Panendoskopie erhalten:** Ja / Nein
- **Keine Panendoskopie, Gründe:** Fehlende Dokumentation / Andere histologische Tumorart oder Lokalisationsort ^[1] / Kein Malignom / Sonstige
- **Datum Panendoskopie:** Datum / Keine Angabe
- **Datum Tumorresektion:** Datum / Keine Angabe
- **Zeit zwischen Panendoskopie und Tumorresektion:** In Tagen
- **Raucheranamnese:** Raucher / Nichtraucher
- **Zigaretten in pack years:** pack years / Keine Angabe
- **Alkoholabusus** Ja / Nein
- **Lokalisation Primärtumor:** Mundboden / Zunge / Unterkiefer ^[2] / Oberkiefer ^[3] / Kein PEC ^[4] / Sonstige ^[5]
- **TNM-Stadien:** T-Stadien / N-Stadien / M-Stadien / Keine Angabe
- **UICC-Stadien:** I / II / III / IVA / IVB / IVC / Keine Angabe
- **Grading:** G-Stadien / Keine Angabe
- **R-Stadium:** R-Stadium / Keine Angabe
- **Synchroner Zweittumor/Leukoplakie:** Ja / Nein

- **Lokalisation Zweittumor/Leukoplakie:** Larynx / Mundhöhle / Hypopharynx / Lunge/ Ösophagus / Oropharynx
- **Probenentnahme (PE):** PE erfolgte alio loco / PE bei Panendoskopie / beides
- **Lokalisation Probenentnahme:** Oropharynx / Nasopharynx / Hypopharynx / Mundhöhle / Larynx / Sonstige
- **Zweittumor nur durch Panendoskopie entdeckt:** Ja / Nein
- **Komplikationen:** Grad I-V / Nein
- **Welche Komplikation:** Keine / Zahnlockerung / Schleimhautblutung / Sonstige
- **Diabetes mellitus Typ 2:** Ja / Nein
- **COPD:** Ja / Nein
- **KHK:** Ja / Nein
- **Arterielle Hypertonie:** Ja / Nein
- **Antikoagulation:** Marcumar / Xarelto / Eliquis / Pradaxa / Lixiana / Heparin / Keine
- **P2Y12-Inhibitor:** Clopidogrel / Prasugrel / Ticagrelor / Keine
- **ASS 100:** Ja / Nein
- **MRT-Kopf-Hals vor Panendoskopie erhalten:** Ja / Nein
- **CT vor Panendoskopie erhalten:** Ja / Nein
- **Sonographie vor Panendoskopie erhalten:** Ja / Nein
- **Röntgenthorax vor Panendoskopie erhalten:** Ja/Nein
- **Rezidiv:** Ja / Nein
- **Schwierige Intubation:** Ja / Nein
- **Panendoskopie nur eingeschränkt möglich gewesen:** Ja / Nein
- **Sonstiges**

^[1] Andere histologische Tumorart/Lokalisation:

Adenoidzystisches-CA, PEC äußere Lippe, Adenokarzinom, Mukoepidermoides-CA, Osteosarkom, Pleomorphes Adenom, Tenosynovialer Riesenzelltumor, Chondrosarkom, Ameloblastom, klarzelliges dontogenes-Karzinom, Ewing Sarkom

^[2] Unterkiefer: UK, Alveolarkamm, Umschlagfalte.

^[3] Oberkiefer: OK, Alveolarkamm, Umschlagfalte, Gaumen.

^[4] Kein PEC: Verdacht auf Malignität nicht bestätigt oder andere Tumorart

^[5] Sonstige: Kieferwinkel, Wange, Tonsille, Sulcus glossoalveolaris, Kieferhöhle, Lippe, submandibulär, Larynx.

Die Informationen konnten zum Großteil aus den Arztbriefen der Kollegen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (MKG), den Pathologiebefunden, den Ergebnissen des Kopf-Hals-Tumorboards, den Anästhesieprotokollen, den Operationsberichten und den radiologischen Befunden entnommen werden. Bei der Lokalisation des Primärtumors wurden sowohl Oberkiefer als auch Unterkiefer jeweils als Parameter zusammengefasst, da teilweise keine genauere Untergliederung dokumentiert wurde. Alveolarkamm, Gaumen und Umschlagfalte

wurden bei genauerer Benennung Oberkiefer (OK) oder Unterkiefer (UK) zugewiesen. Seltene Lokalisationen wurden unter „Sonstige“ zusammengefasst und in der nachfolgenden Auflistung beschrieben.

3.3. Statistische Analyse

Die gesammelten Parameter wurden in einer SPSS-Tabelle angeordnet. SPSS dient der Analyse, Auswertung und Aufbereitung von statistischen Daten. Die deskriptive Datenanalyse wurde durch absolute und relative Häufigkeiten sowie den arithmetischen Mittelwert und die Standardabweichung dargestellt. Zur Visualisierung der Ergebnisse wurden Tabellen, Balkendiagramme und Kreisdiagramme verwendet. Im Rahmen der Inferenzstatistik wurde auf den McNemar-Test, den Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen.

Der McNemar-Test ist ein statistisches Verfahren, das dazu dient, die Unterschiede zwischen zwei abhängigen Stichproben zu analysieren. Er wird unter anderem verwendet, um die Wirksamkeit medizinischer Behandlungen zu beurteilen und, wie im Fall dieser Studie, um zwei unterschiedliche Diagnoseverfahren zu vergleichen. Dabei verwendet der Test eine Kontingenztafel, um die Häufigkeit von Ereignissen in einer Stichprobe zu vergleichen und festzustellen, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen gibt.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistischer Hypothesentest, der bei kategorischen Variablen, also bei nominalen oder ordinalen Skalenniveaus, angewendet wird. Dieser Test überprüft, ob die beobachteten Häufigkeiten in der Stichprobe signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen. Dabei werden die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten verglichen⁹⁷. Die Darstellung und Berechnung läuft dabei hauptsächlich über die Kreuztabelle. Letztendlich kann dargestellt werden, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen zwei Variablen besteht oder die Variablen unabhängig voneinander sind⁹⁸.

Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben prüft, ob sich die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben unterscheiden. Der Mann-Whitney-U-Test wird angewendet, wenn die Voraussetzungen für einen t-Test für unabhängige Stichproben nicht gegeben sind. Die Daten müssen nicht normalverteilt sein und die Variablen müssen lediglich ordinalskaliert sein⁹⁹.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten- und Primärtumorcharakteristik

4.1.1. Gesamtzahl, Geschlecht und Altersklassen der Patienten

Die Fallzahl der zu analysierenden Patienten betrug nach Abzug der in 3.1. benannten Kriterien 324. Diese 324 Patienten wiesen alle ein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle auf und erhielten eine Panendoskopie. Alle Patienten befanden sich im Zeitraum von Februar 2014 - Dezember 2021 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln.

Zunächst wurden die Patienten verschiedenen Altersklassen zugewiesen und anschließend die Geschlechterverteilung dargestellt (siehe Tabelle 9 und Abbildung 4). Von den 324 Tumorpatienten waren 181 (55,9%) männlich und 143 (44,1%) weiblich. Das Alter wurde zur besseren Übersicht in Altersklassen gegliedert und entspricht dem Alter zum Zeitpunkt der panendoskopischen Untersuchung. Sowohl bei den Männern (n=70) als auch bei den Frauen (n=47) zeigte sich in der Altersklasse von 60-69 Jahren die höchste Anzahl an durchgeführten Panendoskopien. Insgesamt fanden in dieser Altersgruppe 36,1% (n=117) der Panendoskopien statt. Dennoch ist zu beobachten und in Form des Balkendiagramms veranschaulicht, dass die weiblichen Patienten trotz geringerer Erkrankungsrate einen stärkeren Anstieg im höheren Alter aufwiesen als Männer. Die größte Differenz fand sich im Alter zwischen 80-89 Jahren, bei dem die Anzahl der Frauen (n=24) deutlich höher war als die Anzahl der Männer (n=13).

Tabelle 9: Altersklassen aufgeteilt nach Geschlecht, sowie absoluter und relativer Patientenanzahl.

Jahre	Männer	Frauen	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
30-39	2	0	2	0,6
40-49	12	3	15	4,6
50-59	47	21	68	21,0
60-69	70	47	117	36,1
70-79	35	45	80	24,7
80-89	13	24	37	11,4
90-99	2	3	5	1,5
Gesamt	181	143	324	100
Prozent	55,9	44,1	100	

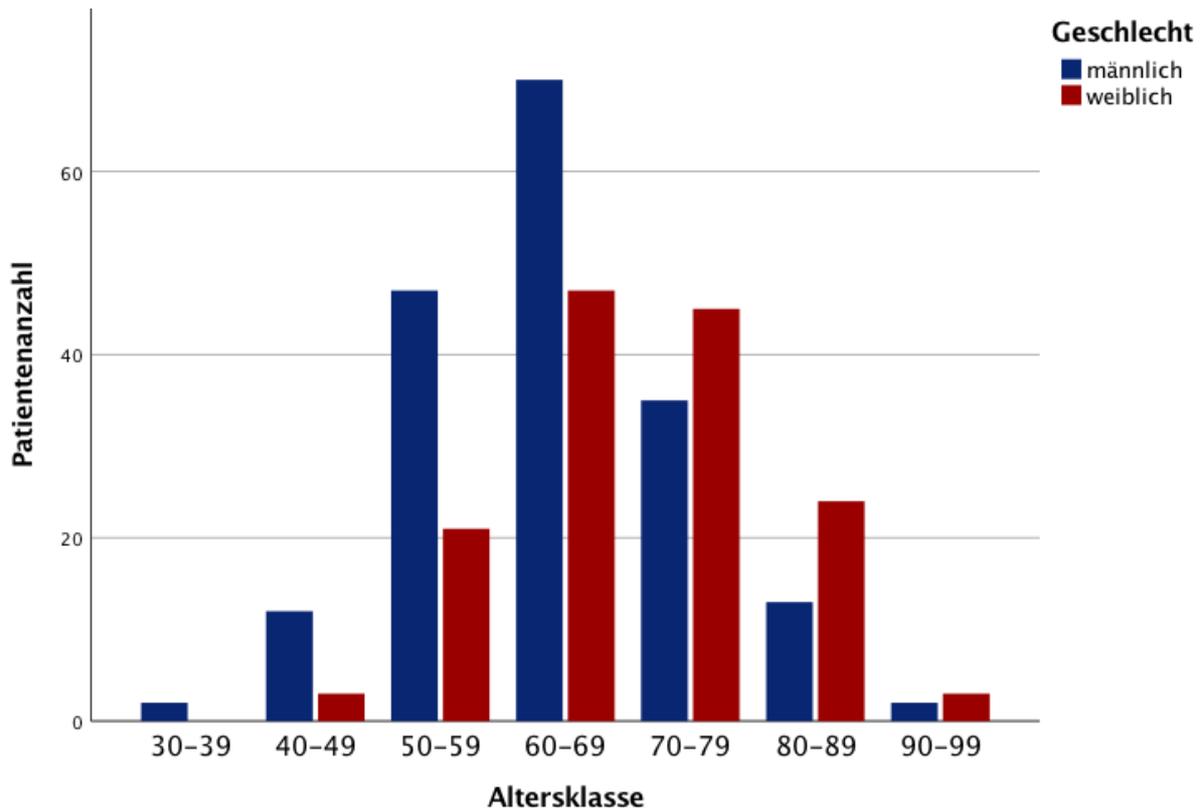


Abbildung 4: Altersklassen aufgeteilt nach Patientenanzahl und Geschlecht.

4.1.2. Risikofaktoren

Tabelle 10: Risikofaktoren aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

Risikofaktoren	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
Keine (angegebenen) Risikofaktoren	73	22,5
Nikotin- und Alkoholabusus	105	32,4
Alkoholabusus	14	4,3
Nikotinabusus	132	40,7
Gesamt	324	100

Es erfolgte eine Auflistung unterschiedlicher Risikofaktoren mit zugehöriger Patientenverteilung (siehe Tabelle 10). Abbildung 5 zeigt graphisch die Risikofaktorverteilung in Prozent. Den größten prozentualen Anteil der Risikofaktoren machten mit 40,7% die Raucher aus, was einer Anzahl von 132 Patienten entspricht. Der zweitgrößte Anteil ergab sich aus den Patienten, die Doppelabusus betrieben (n=105). Demnach zeigten 32,4 % der Patienten einen kombinierten Nikotin- und Alkoholabusus. Mit 4,3 % (n=14) machte der alleinige Alkoholabusus den geringsten Anteil der Risikoanalyse aus. Insgesamt wiesen 22,5% (n=73) der Patienten keine Risikofaktoren oder eine fehlende Dokumentation dieser auf. Daraus ergab sich, dass bei den restlichen Patienten mindestens 77,5 % ein erhöhtes Risikoprofil zeigten und 73,1% rauchten.

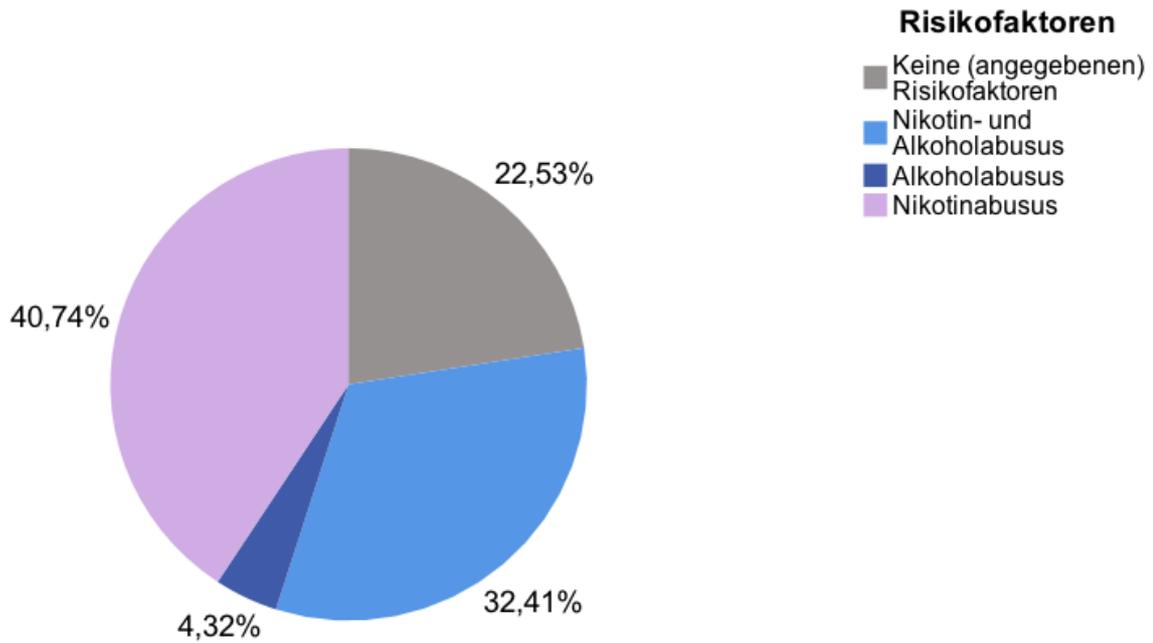


Abbildung 5: Risikofaktoren aufgeteilt nach prozentualem Anteil.

4.1.3. Komorbiditäten

Tabelle 11: Komorbiditäten aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Komorbidität	Patientenzahl	Pat. in Prozent
COPD	40	12,3
DM 2	52	16
KHK	58	17,9
aHT	173	53,4
Gesamt	323	100

Anmerkung: COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DM 2= Diabetes mellitus Typ 2; KHK= Koronare Herzkrankheit und aHT= arterielle Hypertonie.

Tabelle 11 und Abbildung 6 geben unterschiedliche Komorbiditäten, sowie die zugehörige Anzahl der Erkrankten wieder. In die Analyse wurden chronische Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2), die Koronare Herzkrankheit (KHK) und arterielle Hypertonie (aHT) einbezogen. Die höchste Erkrankungsrate machte mit 173 Patienten und 53,4% die arterielle Hypertonie aus. An zweiter Stelle stand mit 17,9% (n=58) die KHK. Es folgten Diabetes mellitus Typ 2 mit 16% (n=52) und COPD mit 12,3% (n=40).

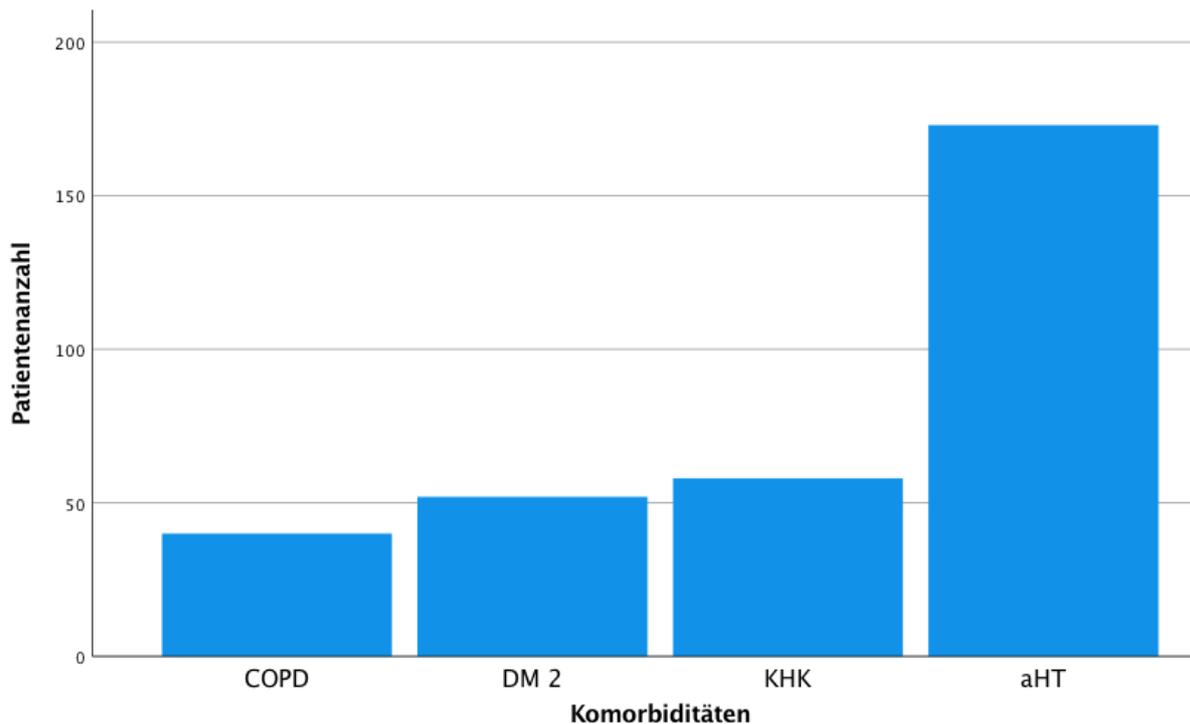


Abbildung 6: *Komorbiditäten und Patientenanzahl.*

Anmerkung: COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DM 2= Diabetes mellitus Typ 2; KHK= Koronare Herzkrankheit und aHT= arterielle Hypertonie.

Tabelle 12: *Kumulationen der Komorbiditäten aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.*

Anzahl der Komorbiditäten	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
4	2	0,6
3	23	7,1
2	64	19,8
1	117	36,1
Keine	118	36,4
Gesamt	324	100

Zusätzlich fand eine Analyse der Kumulationen der Komorbiditäten statt (siehe Tabelle 12 und Abbildung 7). Daraus ergab sich in 118 Patientenfällen (36,4%), dass keine Krankheit zum Zeitpunkt der Panendoskopie vorlag oder angegeben wurde. 117 Patienten (36,1%) wiesen eine Komorbidität auf. Bei 64 Patienten (19,8%) konnten zwei und im Falle von 23 Patienten (7,1%) drei Komorbiditäten nachgewiesen werden. Am seltensten fand sich die Kombination aller vier angegebenen Komorbiditäten. Nur zwei Patienten (0,6%) wiesen diese auf.

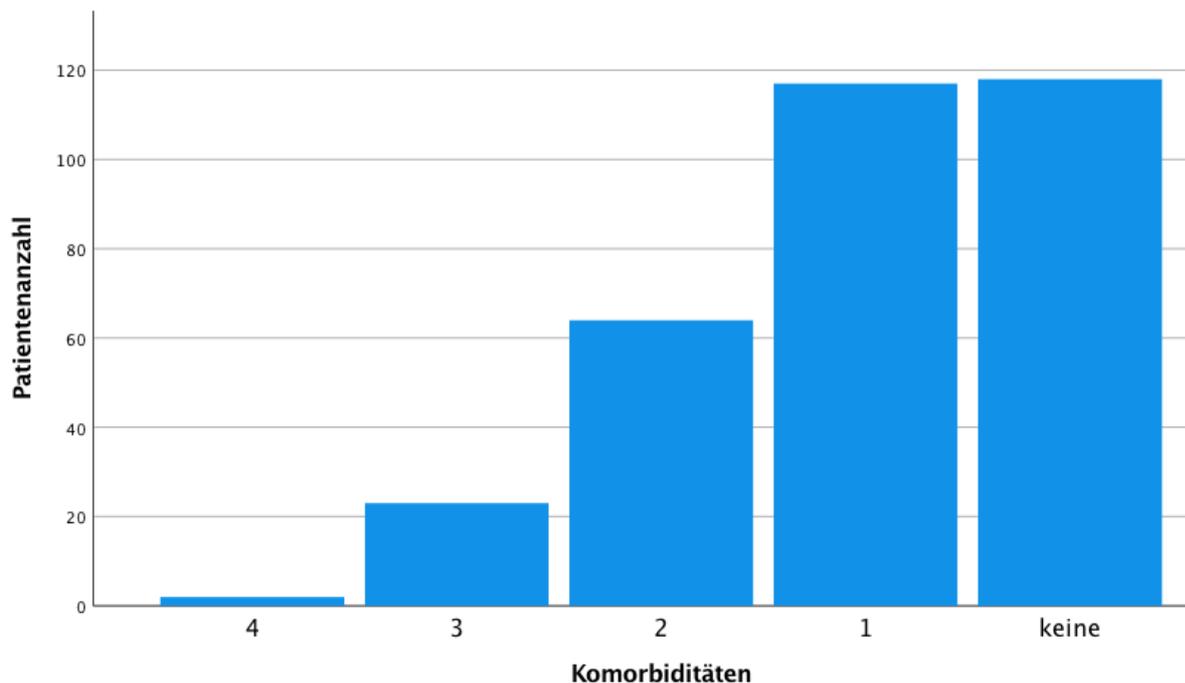


Abbildung 7: Kombination der Anzahl der Komorbiditäten aufgeteilt nach Patientenanzahl.

4.1.4. Medikamente

Tabelle 13: Antikoagulantien aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

Antikoagulantien	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
Dabigatran	2	0,6
Apixaban	8	2,5
Rivaroxaban	8	2,5
Phenprocoumon	9	2,8
Keine	297	91,6
Gesamt	324	100

Tabelle 13 und Abbildung 8 dienen der Veranschaulichung der eingenommenen Antikoagulantien. Die Medikamenteneinnahme wurde zur besseren Übersicht in Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer eingeteilt. Im Rahmen der eingenommenen Antikoagulantien fand sich Phenprocoumon bei 9 Patienten (2,8%) am häufigsten. Bei jeweils acht Patienten und damit jeweils 2,5% wurden Rivaroxaban und Apixaban eingenommen. Dabigatran wurde von zwei Patienten (0,6%) eingenommen. Bei den restlichen 297 Patienten (91,6%) fand keine angegebene Einnahme von Antikoagulantien statt.

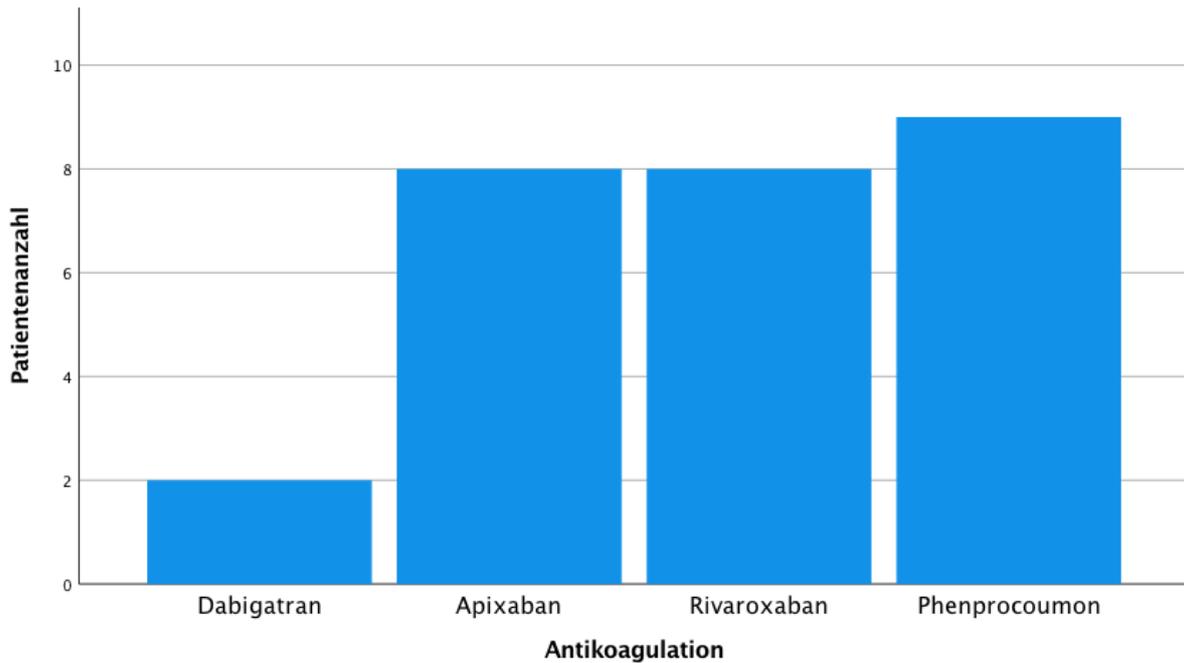


Abbildung 8: Antikoagulantien und Patientenanzahl.

Tabelle 14: Thrombozytenaggregationshemmer aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

Thrombozytenaggregationshemmer	Patientenanzahl	Prozent
DAPT	2	0,6
Clopidogrel	5	1,5
ASS 100	72	22,2
Kein	245	75,6
Gesamt	324	100

Anmerkung: DAPT= Duale antithrombozytäre Therapie; ASS 100= Acetylsalicylsäure.

Tabelle 14 und Abbildung 9 spiegeln die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wider. Bei den Thrombozytenaggregationshemmern machte die alleinige Einnahme von ASS 100 bei 72 Patienten (22,2%) den größten Anteil aus. Clopidogrel wurde bei 5 Patienten (1,5%) angewandt. Eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) fand sich bei 2 Patienten (0,6%). Bei den restlichen 245 Patienten (75,6%) fand keine Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern statt.

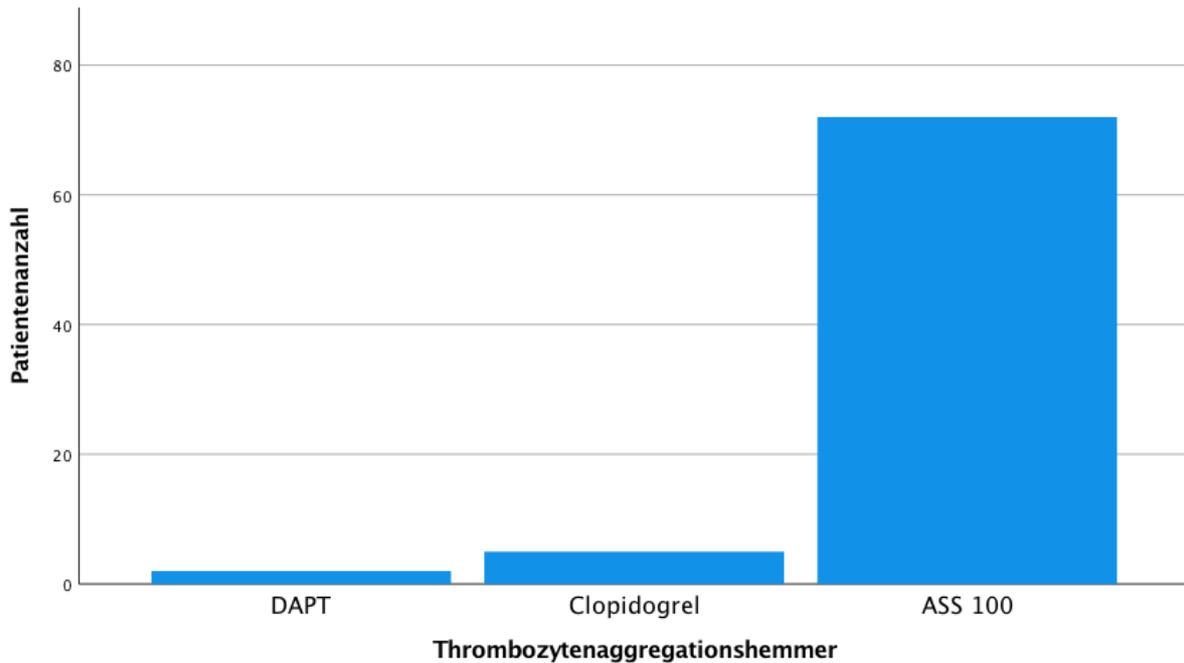


Abbildung 9: Thrombozytenaggregationshemmer und Patientenanzahl.

Anmerkung: DAPT= Duale antithrombozytäre Therapie; ASS 100= Acetylsalicylsäure.

4.1.5. Komplikationen bei Panendoskopie

Tabelle 15: Komplikationen nach Clavien-Dindo während der Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

Komplikationen nach Clavien-Dindo	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
Grad II-V	0	0
Grad I	11	3,4
Keine Komplikationen	313	96,6
Gesamt	324	100

Tabelle 15 und Abbildung 10 zeigen die Komplikationsrate während der Panendoskopie. Innerhalb der gesamten Patientenkohorte traten keine dokumentierten lebensbedrohlichen anästhesiologischen Komplikationen wie z.B. Laryngo- oder Bronchospasmus, pulmonale Aspiration, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, maligne Hyperthermie oder ein Herzstillstand¹⁰⁰ während der Panendoskopie auf. Jedoch fanden sich bei 11 Patienten (3,4%) Grad I Komplikationen mit einem geringen therapeutischen Aufwand. Dazu zählen im Falle von 4 Patienten iatrogen hervorgerufene Zahn- bzw. Implantatlockerungen. Bei 7 Patienten entstand durch die Intubation oder die eingeführten Endoskope eine Verletzung der Schleimhaut mit Blutung. Bei 313 Patienten (96,6%) verlief die Panendoskopie komplikationslos.

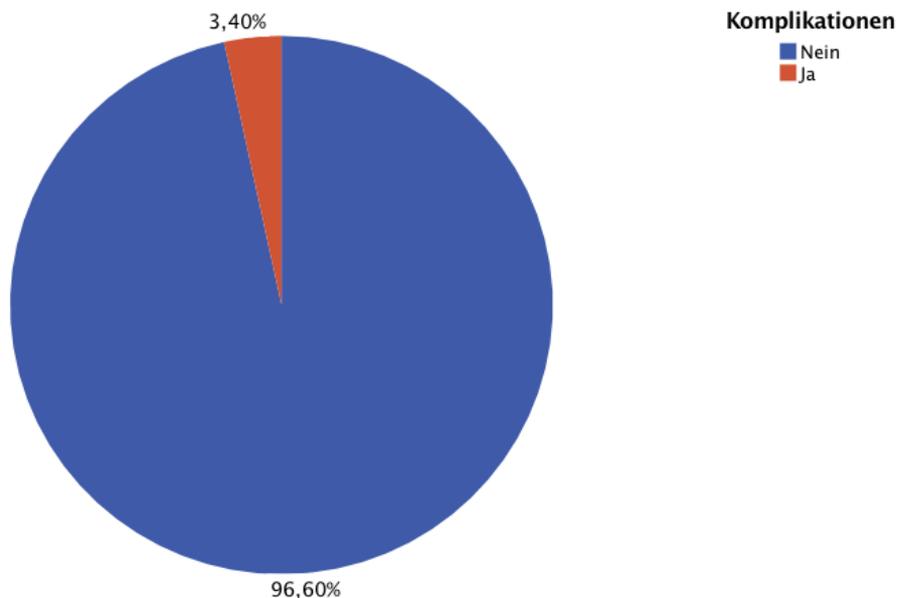


Abbildung 10: Komplikationen bei der Panendoskopie in Prozent.

Tabelle 16: 7 Patienten mit Schleimhautblutungen bei der Panendoskopie und der Zusammenhang mit deren Komorbiditäten, Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation.

Patient	DM 2	COPD	KHK	aHT	TAH	Antikoagulation
1	Ja	Nein	Nein	Ja	Keine	Keine
2	Ja	Nein	Nein	Ja	Keine	Keine
3	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Keine
4	Ja	Nein	Ja	Ja	Keine	Keine
5	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Keine
6	Nein	Ja	Nein	Ja	Keine	Keine
7	Nein	Nein	Nein	Ja	Keine	Keine

Anmerkung: COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DM 2= Diabetes mellitus Typ 2; KHK= Koronare Herzkrankheit; aHT= arterielle Hypertonie und TAH= Thrombozytenaggregationshemmung.

Tabelle 16 soll einen Überblick über mögliche Zusammenhänge zwischen den Schleimhautverletzungen und Faktoren, welche diese begünstigen könnten, geben.

Tabelle 17: Schwierige Intubation aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Schwierige Intubation	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Ja	46	14,2
Nein	278	85,8
Gesamt	324	100

Tabelle 17 und Abbildung 11 zeigen wie häufig eine „schwierige Intubation“ zu erwarten war. Bei 14,2% der Patienten (n= 46) wurde bei der präoperativen Dokumentation eine schwierige Intubation erwartet. Man spricht von einer schwierigen Intubation, wenn ein durchschnittlich geschulter Anästhesist mehr als drei Versuche oder länger als zehn Minuten für eine erfolgreiche endotracheale Intubation benötigt ¹⁰¹. Die häufigsten Gründe dafür waren eine kleine Mundöffnung, eine eingeschränkte Halsbeweglichkeit und ein erhöhtes Aspirationsrisiko. Bei 85,8% (n= 278) wurden keine Komplikationen bei der Intubation erwartet.

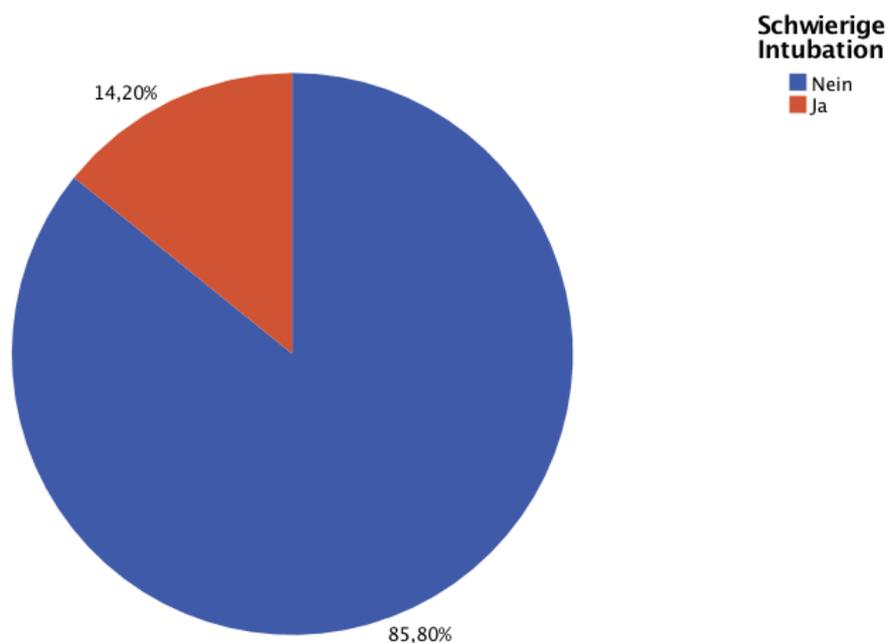


Abbildung 11: Schwierige Intubation in Prozent.

Tabelle 18: Durchführbarkeit der Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Panendoskopie eingeschränkt durchgeführt	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Ja	14	4,3
Nein	310	95,7
Gesamt	324	100

In Tabelle 18 und Abbildung 12 wird die Durchführbarkeit der erfolgten Panendoskopien dargestellt. Bei 4,3% (n= 14) konnte der Eingriff aufgrund von anatomischen Gegebenheiten, Tumorschwellung, Problemen an der Halswirbelsäule oder Ösophagusvarizen nicht vollumfänglich durchgeführt werden. Bei eingeschränkter Einsicht wurde eine flexible Ösophagoskopie empfohlen. Bei den restlichen 95,7% (n= 310) Patienten konnte die Panendoskopie ohne Einschränkungen durchgeführt werden.

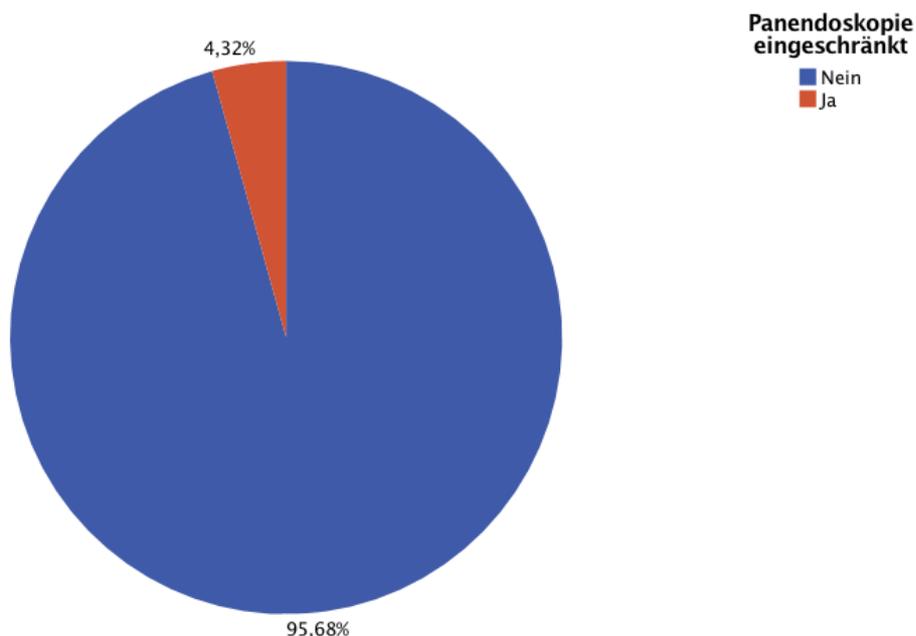


Abbildung 12: *Eingeschränkte Durchführung der Panendoskopie in Prozent.*

Zeitlicher Abstand

Bei der Datensammlung wurde sowohl das Datum der Panendoskopie als auch das Datum der Tumorresektion, falls vorhanden, aufgelistet. Der Mittelwert des zeitlichen Abstandes zwischen diesen beiden Eingriffen lag durchschnittlich bei 24,5 (\pm 25,4) Tagen.

4.1.6. Biopsie

Tabelle 19: *Lokalisationen der zusätzlichen Probenentnahmen während der Panendoskopie.*

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Nasopharynx	7	5,4
Hypopharynx	11	8,5
Oropharynx	35	27,2
Larynx	29	22,5
Mundhöhle	41	31,8
Sonstige	6	4,6
Gesamt	129	100

Neben den Probenentnahmen, welche durch die Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln in Regio des PEC oder bereits alio loco genommen wurden, fanden weitere Biopsien im Rahmen der Panendoskopie statt. Diese erfolgten meist durch die zuständigen Kollegen der HNO und werden anhand ihrer Lokalisation in Tabelle 19 und Abbildung 13 aufgeführt. Die Probenentnahmen fanden aufgrund von Schleimhautveränderungen, bei denen der Verdacht auf einen malignen Tumor ausgeschlossen werden sollte, statt oder dienten zur Abtragung von störenden Neoplasien oder Zysten.

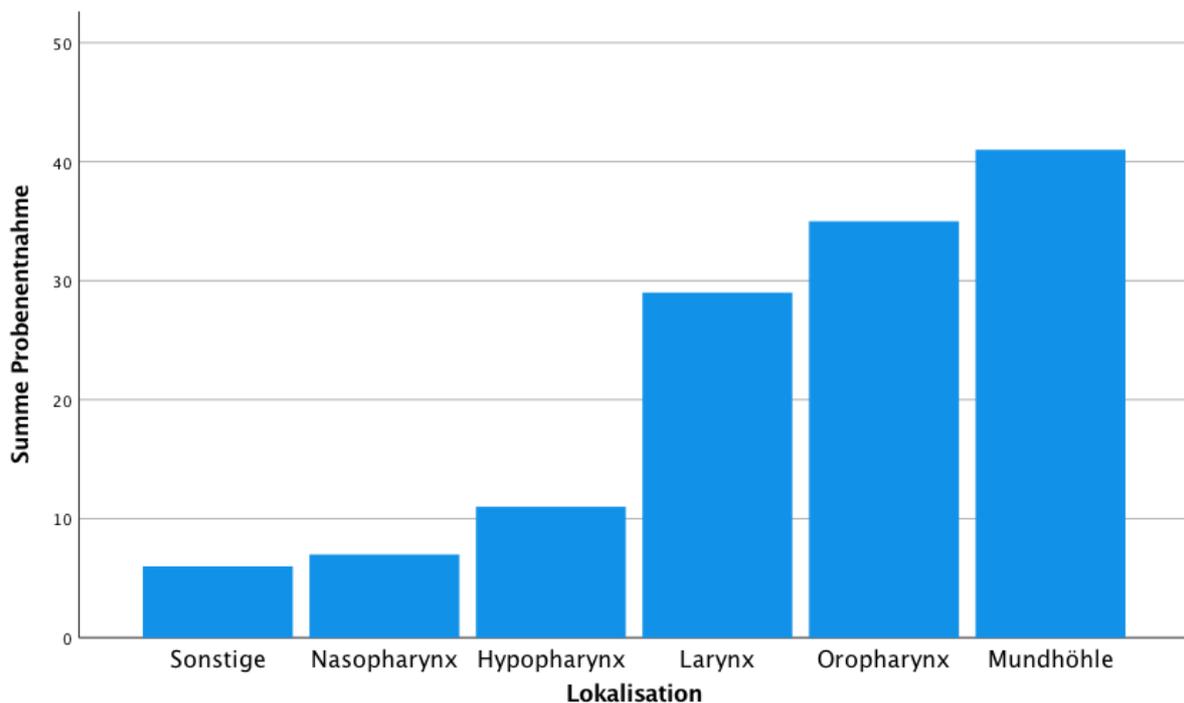


Abbildung 13: Lokalisationen der zusätzlichen Probenentnahmen während der Panendoskopie.

Tabelle 20: Standort der Biopsie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Ort der Biopsie	Patientenzahl	Pat. in Prozent
alio loco	105	32,4
PE an Klinik für MKG der Universität Köln	208	64,2
alio loco + PE an Klinik für MKG der Universität Köln	11	3,4
Gesamt	324	100

Anmerkung: PE= Probenentnahme, alio loco= Anderenorts, MKG= Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Tabelle 20 und Abbildung 14 stellen den Ort der Biopsie inklusive Patientenverteilung dar. Bei 32,4 % der Patienten (n=105) wurde die Probenentnahme bereits alio loco durchgeführt und die Verdachtsdiagnose eines PEC bestätigt. Bei 64,2 % (n=208) wurde die Biopsie häufig im

Rahmen der Panendoskopie in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln durchgeführt.

Bei 3,4 % (n=11) wurde der Befund bereits alio loco gesichert und zusätzlich nochmals bei der Panendoskopie in der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln bestätigt.

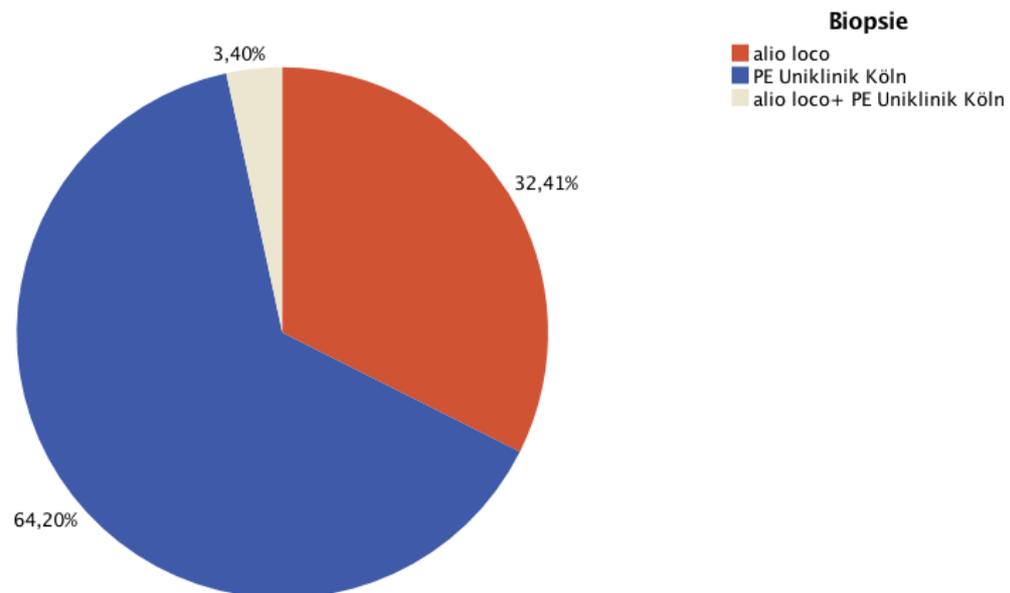


Abbildung 14: Standort der Biopsie in Prozent.

4.1.7. Bildgebung

Tabelle 21: Bildgebung zur präoperativen Diagnostik in absoluten und relativen Zahlen.

Bildgebung	Ja	Ja (%)	Nein	Nein (%)
MRT	212	65,4	112	34,6
CT	270	83,3	54	16,7
Sonographie	281	86,7	43	13,3
Röntgen	77	23,8	247	76,2

Anmerkung: CT= Computertomographie; MRT= Magnetresonanztomographie

Vor der panendoskopischen Untersuchung erfolgte bei den Patienten präoperativ die bildgebende Diagnostik, die in Tabelle 21 und Abbildung 15 aufgelistet wird. Bei 212 Patienten (65,4%) wurde ein Kopf/Hals MRT durchgeführt. 270 Patienten erhielten im Rahmen des Stagings ein Kopf/Hals CT. 281 (86,7%) erhielten eine Sonographie des Halses. 77 (23,8%) erhielten eine Röntgenthoraxaufnahme.

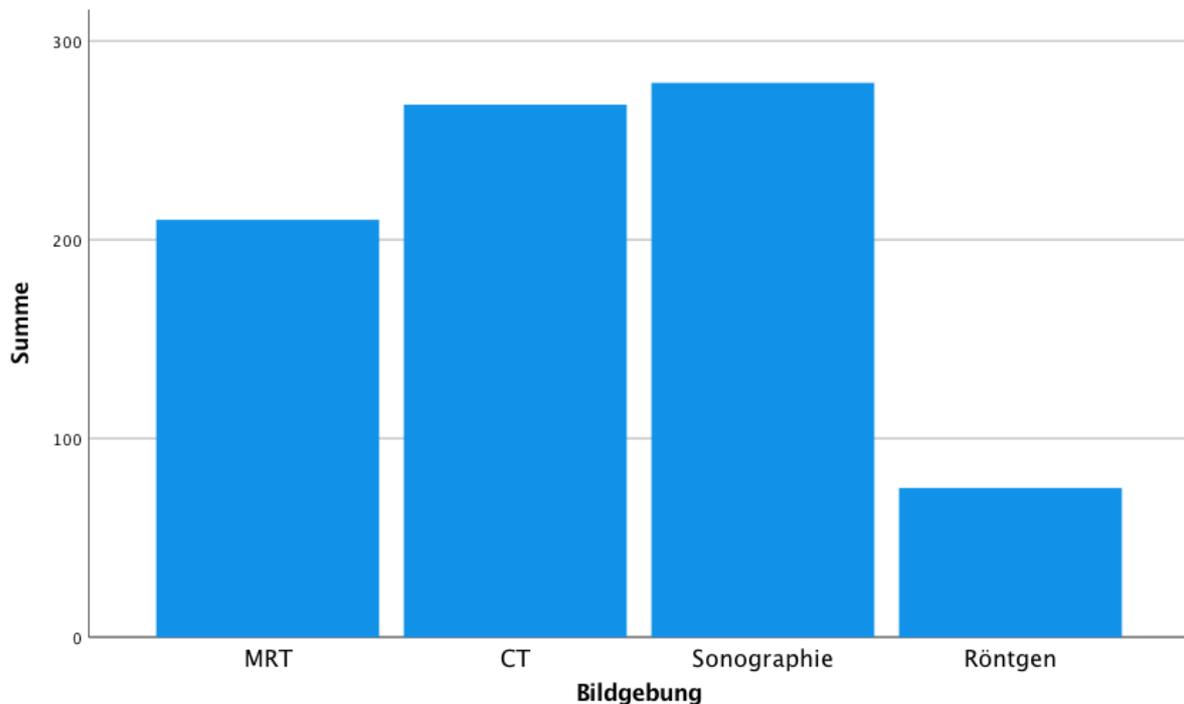


Abbildung 15: Bildgebung zur präoperativen Diagnostik aufgeteilt nach der Durchführungssumme.

Anmerkung: CT= Computertomographie; MRT= Magnetresonanztomographie

4.1.8. Lokalisation des Primärtumors

Tabelle 22: Primärtumor Lokalisation aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Primärtumor	Patientenzahl	Pat. in Prozent
OK	44	13,6
Sonstige	47	14,5
UK	68	21
Zunge	76	23,5
Mundboden	89	27,5
Gesamt	324	100

Anmerkung: OK= Oberkiefer; UK=Unterkiefer

Die Primärtumore wurden entweder bereits alio loco klassifiziert und anschließend von der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln bestätigt oder im Rahmen einer Erstbiopsie direkt vor Ort benannt. Tabelle 22 und Abbildung 16 dienen der Veranschaulichung der vorhandenen Primärtumorlokalisationen. Bei 13,6% (n=44) der Patienten wurde der Primärtumor im Oberkiefer detektiert. Andere Lokalisationen wie z.B. Kieferwinkel, Tonsille, Sulcus glossoalveolaris, Kieferhöhle, Lippe, submandibulär oder Larynx werden unter „Sonstige“ zusammengefasst und lagen bei 14,5% (n=47). Im Unterkiefer fand sich bei 21% (n=68) der Patienten der Primärtumor.

Bei 23,5 % (n=76) wurde der Tumor im Bereich der Zunge diagnostiziert. Der häufigste Lokalisationsort war mit 27,5% und einer Anzahl von 89 Patienten der Mundboden.

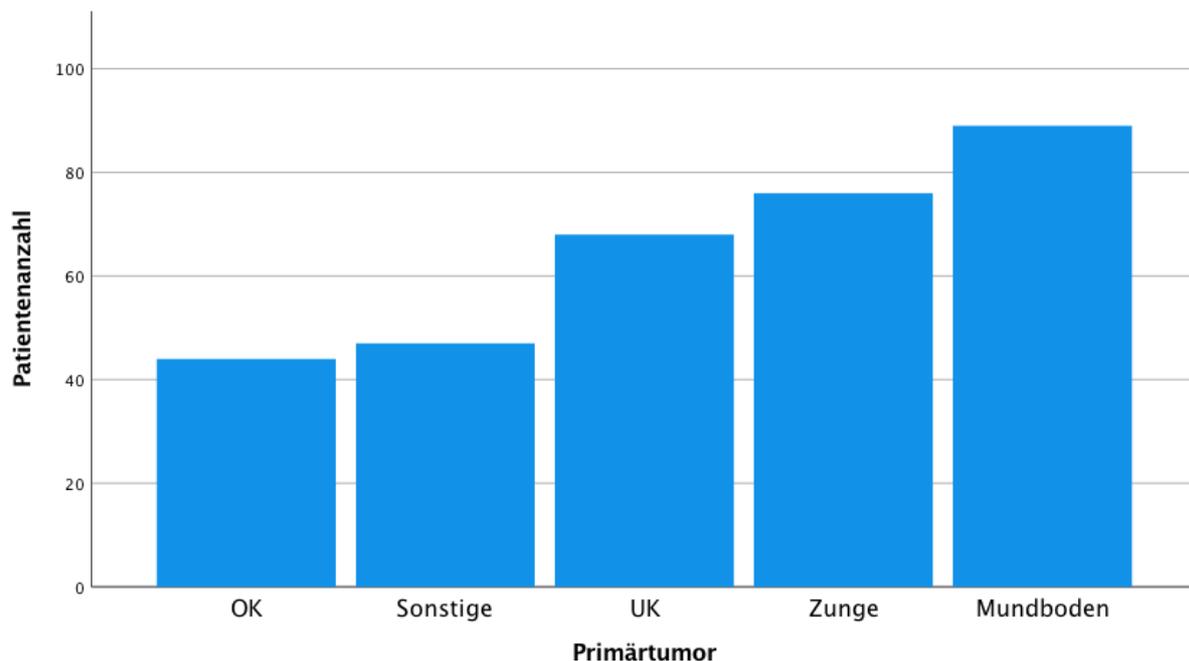


Abbildung 16: Lokalisation Primärtumor aufgeteilt nach Patientenanzahl.

Anmerkung: OK= Oberkiefer; UK=Unterkiefer

4.1.9. UICC-Stadien der Primärtumore

Tabelle 23: UICC-Stadien der Primärtumore aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

UICC-Stadium	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
Stadium I	75	23,1
Stadium II	50	15,4
Stadium III	45	13,9
Stadium IVA	86	26,5
Stadium IVB	18	5,6
Stadium IVC	5	1,5
Fehlende Parameter	45	13,9
Gesamt	324	100

Anmerkung: UICC= Union for International Cancer Control

Zur besseren Übersicht wurden die Patienten anhand der angegebenen TNM-Stadien den passenden UICC-Stadien zugeordnet (siehe Tabelle 23 und Abbildung 17). Bei 23,1% (n=75) handelte es sich zum Zeitpunkt der Diagnostik um Stadium I. 15,4% (n=50) konnten Stadium II und 13,9% (n=45) Stadium III zugeordnet werden. Den größten Anteil machte bei 26,5% der Patienten (n=86) das Stadium IVA aus.

Weniger vertreten zeigten sich Stadium IVB mit 5,6% (n=18) und Stadium IVC mit 1,5% (n=5). Fasst man Stadium IVA, IVB und IVC als Stadium IV zusammen, lag der prozentuale Anteil bei 33,6% (n=109) und zeigte dementsprechend das häufigste Vorkommen. Bei 13,9% (n=45) konnte aufgrund unvollständig aufgeführter Parameter keine Zuordnung zu den UICC-Stadien erfolgen.

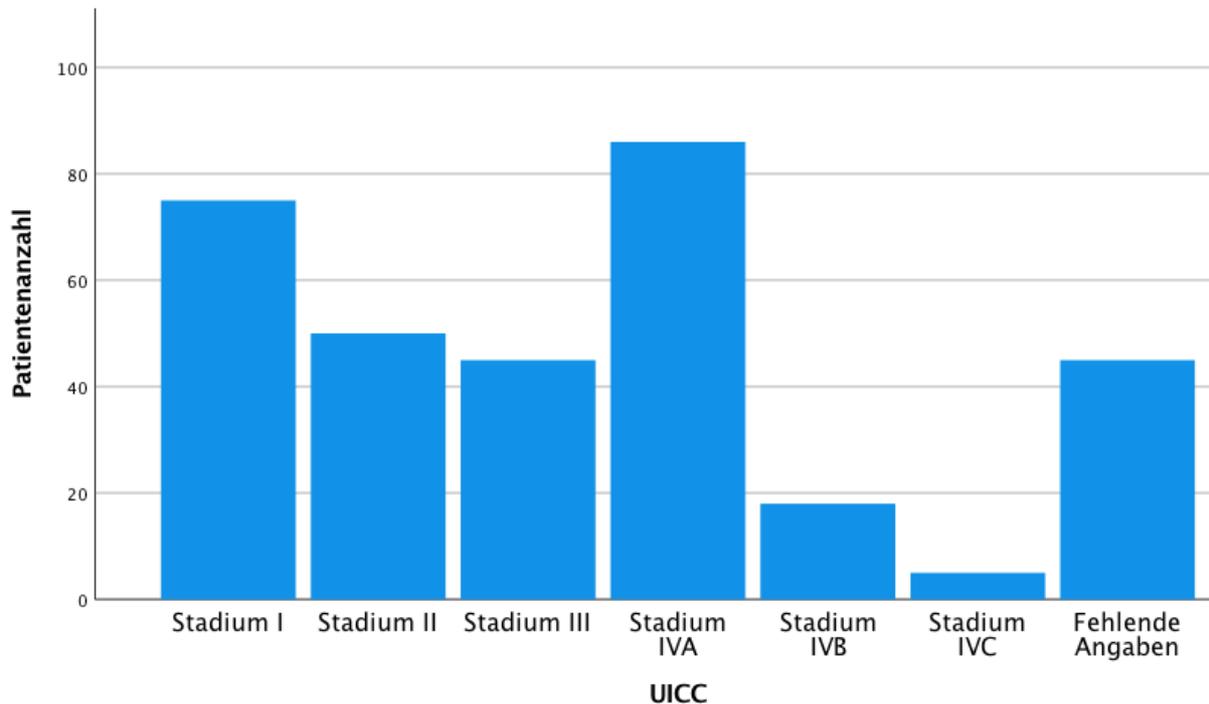


Abbildung 17: UICC-Stadien der Primärtumore aufgeteilt nach Patientenanzahl.

Anmerkung: UICC= Union for International Cancer Control.

4.1.10. Grading und R-Stadium des Primärtumors

Tabelle 24: Grading aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

Grading	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
G1	13	4
G2	248	76,5
G3	33	10,2
Gx	6	1,9
Fehlende Parameter	24	7,4
Gesamt	324	100

Tabelle 24 und Abbildung 18 spiegeln den Differenzierungsgrad (Grading) der Tumore und die zugehörige Patientenanzahl wider. Von den 324 Patienten mit Primärtumor ergab sich in der Histologie bei 4% (n=13) ein G1-Stadium.

Bei 76,5% (n=248) konnte ein G2-Stadium nachgewiesen werden. 10,2% (n=33) zeigten ein G3- und 1,9% (n=6) ein Gx-Stadium. Bei 7,4% (n=24) fehlten histologische Angaben bezüglich des Gradings.

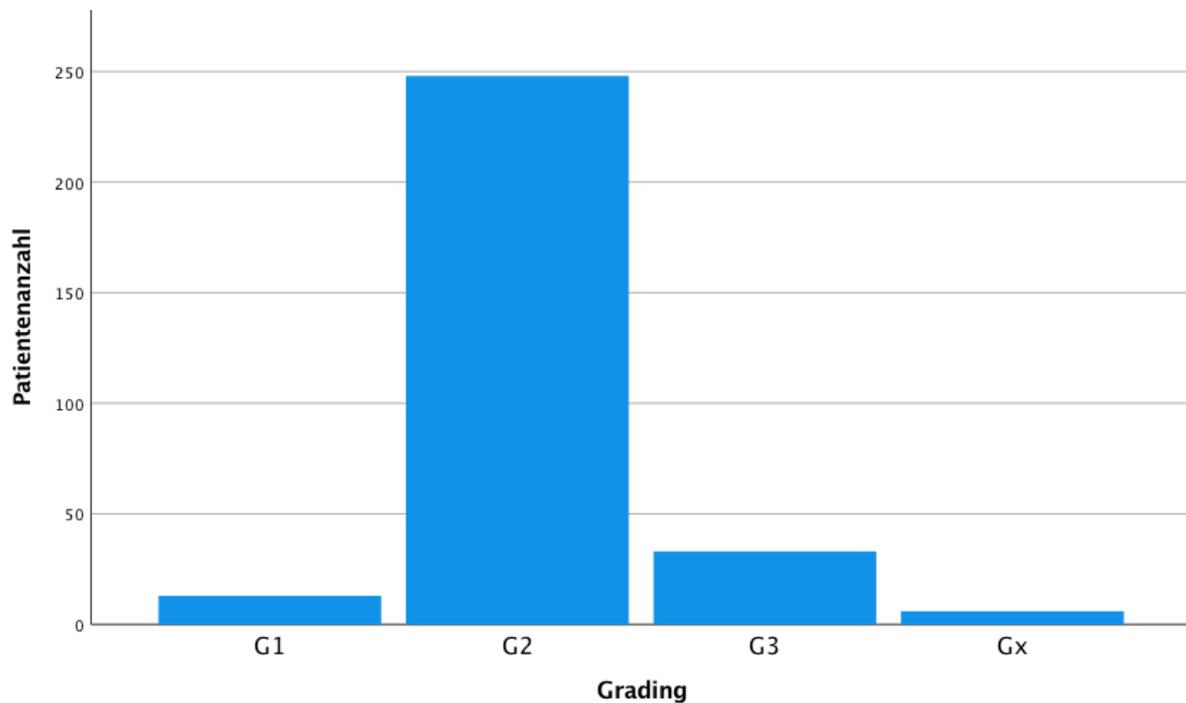


Abbildung 18: Grading und Patientenanzahl.

Tabelle 25: R-Stadium aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

R-Stadium	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
R0	262	80,9
R1	22	6,8
Rx	7	2,2
Fehlende Parameter	33	10,2
Gesamt	324	100

Das R-Stadium beschreibt das vorhandene oder nichtvorhandene Restgewebe nach der erfolgten Tumorentfernung und wird anhand der zugehörigen Patientenanzahl in Tabelle 25 aufgelistet und in Abbildung 19 dargestellt. Von den 324 Patienten mit Primärtumor ergab sich in der Histologie bei 80,9% (n=262) eine R0-Resektion. Bei 6,8% (n=22) konnte ein R1-Stadium und bei 2,2% (n=7) ein Rx-Stadium nachgewiesen werden. Bei 10,2% (n=33) fehlten histologische Angaben zu den R-Stadien.

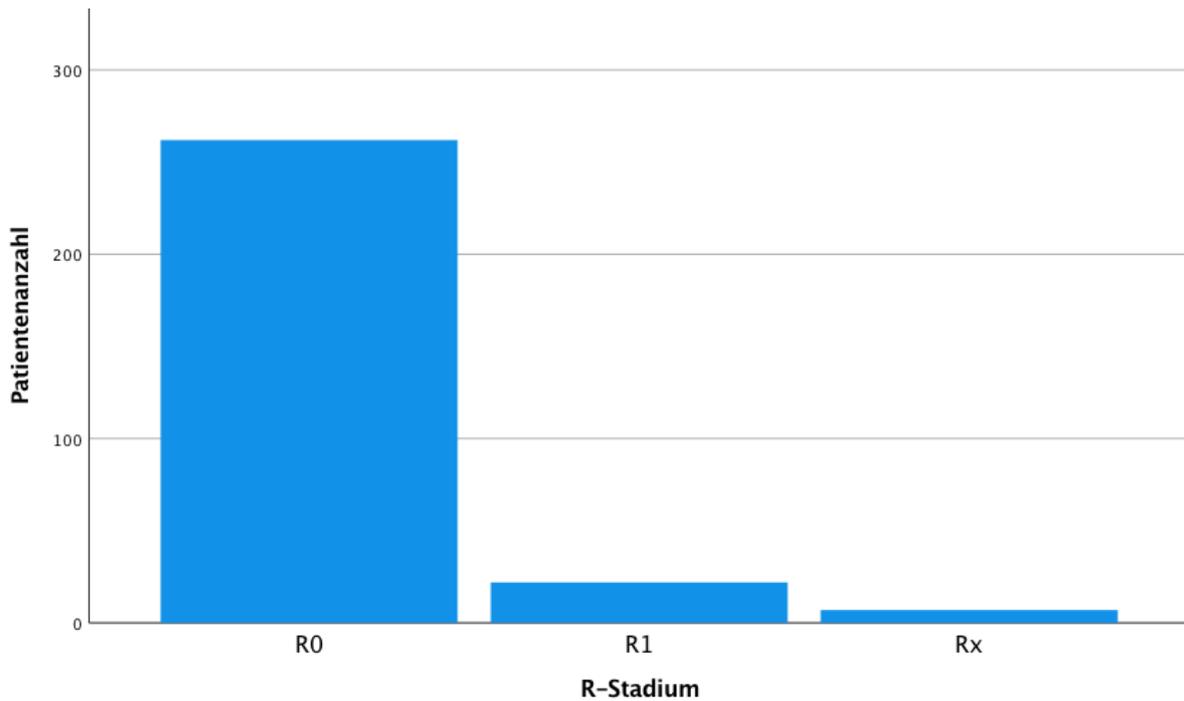


Abbildung 19: R-Stadien und Patientenanzahl.

4.1.11. Rezidiv

Tabelle 26: Primärtumor als Rezidiv aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.

Rezidiv	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
Ja	42	13
Nein	282	87
Gesamt	324	100

Die Anzahl an Patienten mit oder ohne Rezidiv wird in Tabelle 26 und Abbildung 20 dargestellt. Bei 42 Patienten (13%) handelte es sich um ein Rezidiv des Primärtumors. Bei 282 Patienten (87%) handelte es sich nicht um ein Rezidiv.

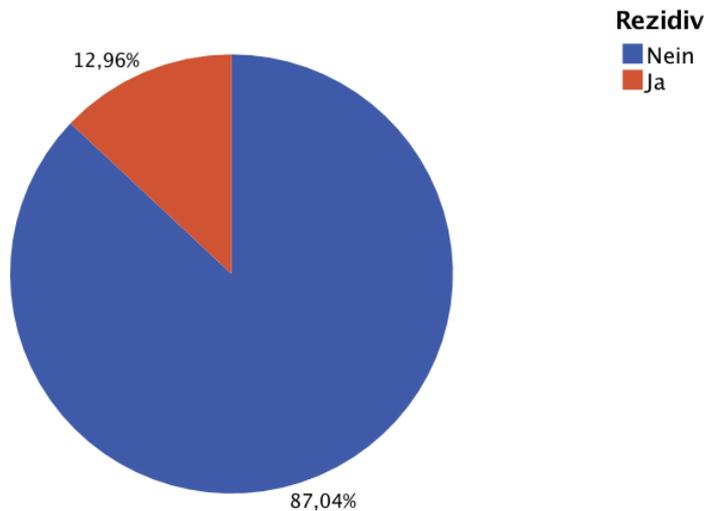


Abbildung 20: Rezidive in Prozent.

4.2. Patienten- und Zweittumorcharakteristik

Tabelle 27: Synchroner Zweittumor, Leukoplakie und kein synchroner Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Synchroner Zweittumor / Leukoplakie	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Synchroner Zweittumor	11	3,4
Leukoplakie	3	0,9
Kein synchroner Zweittumor/Leukoplakie	310	95,7
Gesamt	324	100

In Tabelle 27 und Abbildung 21 wird die Verteilung an vorhandenen bzw. nicht vorhandenen synchronen Zweittumoren oder Leukoplakien dargestellt. Von den 324 Patienten mit einem PEC als Primärtumor konnte bei 11 Patienten (3,4%) ein synchroner Zweittumor gefunden werden, wovon ein Patient ein Carcinoma in Situ aufwies. 310 Patienten (95,7%) wiesen keine Anzeichen eines Zweittumors auf. Bei drei Patienten (0,9%) konnte bei der Panendoskopie eine Leukoplakie festgestellt und abgetragen werden. Somit konnte bei insgesamt 14 Patienten (4,3%) im Rahmen der Panendoskopie ein Zweittumor oder eine mögliche Vorstufe in Form einer Leukoplakie festgestellt werden.

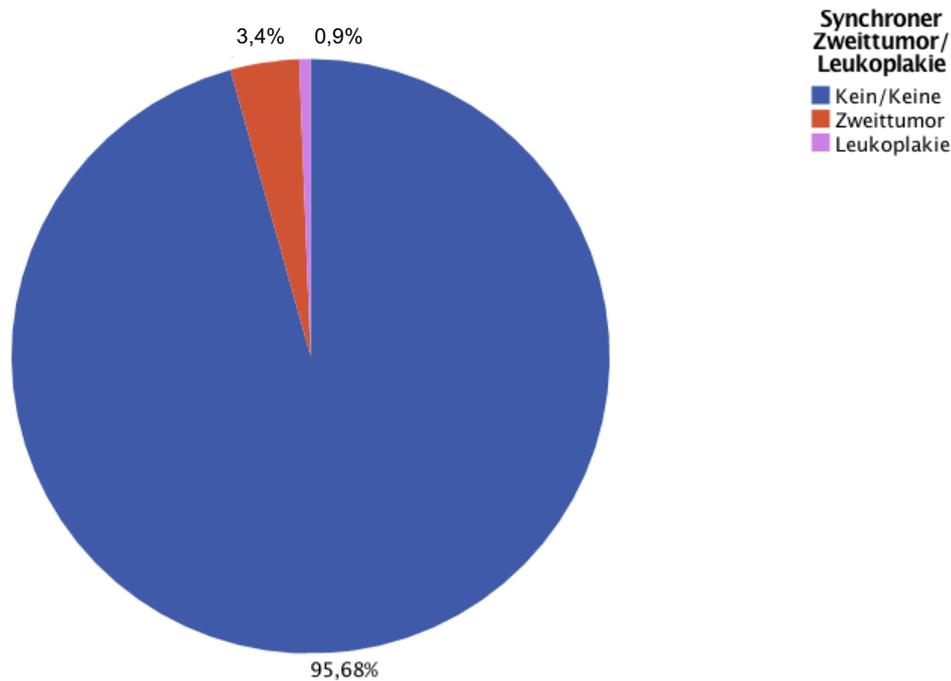


Abbildung 21: Synchroner Zweittumor, Leukoplakie und kein synchroner Zweittumor/Leukoplakie in Prozent.

4.2.1. Alter und Geschlecht

Tabelle 28: Altersklassen der synchronen Zweittumor-/Leukoplakiepatienten aufgeteilt nach Geschlecht sowie absoluter und relativer Patientenzahl.

Jahre	Männer	Frauen	Patientenzahl	Pat. in Prozent
30-39	0	0	0	0
40-49	0	0	0	0
50-59	3	1	4	28,6
60-69	3	3	6	42,9
70-79	2	0	2	14,3
80-89	0	1	1	7,1
90-99	1	0	1	7,1
Gesamt	9	5	14	100
Prozent	64,3	35,7	100	

Tabelle 28 und Abbildung 22 zeigen die unterschiedlichen Altersklassen der Patienten mit einem Zweittumor oder einer Leukoplakie sowie die zugehörige Geschlechterverteilung. Von den elf Patienten mit einem synchronem Zweittumor und den drei Patienten mit einer Leukoplakie befanden sich insgesamt vier Patienten (28,6%) in der Altersgruppe 50-59 Jahre. Davon waren drei Patienten männlich und eine Person weiblich. Von den sechs Patienten in der Altersgruppe 60-69 waren drei männlich und drei weiblich.

In der Altersgruppe 70-79 befanden sich zwei Männer (14,3%) und keine Frauen. Sowohl in der Altersgruppe 80-89 als auch in der Altersgruppe 90-99 befand sich jeweils ein Patient. In Altersgruppe 80-89 eine Frau (7,1%) und in Altersgruppe 90-99 ein Mann (7,1%). Insgesamt fanden sich unter den Zweittumor-/Leukoplakiepatienten neun Männer (64,3%) und fünf Frauen (35,7%).

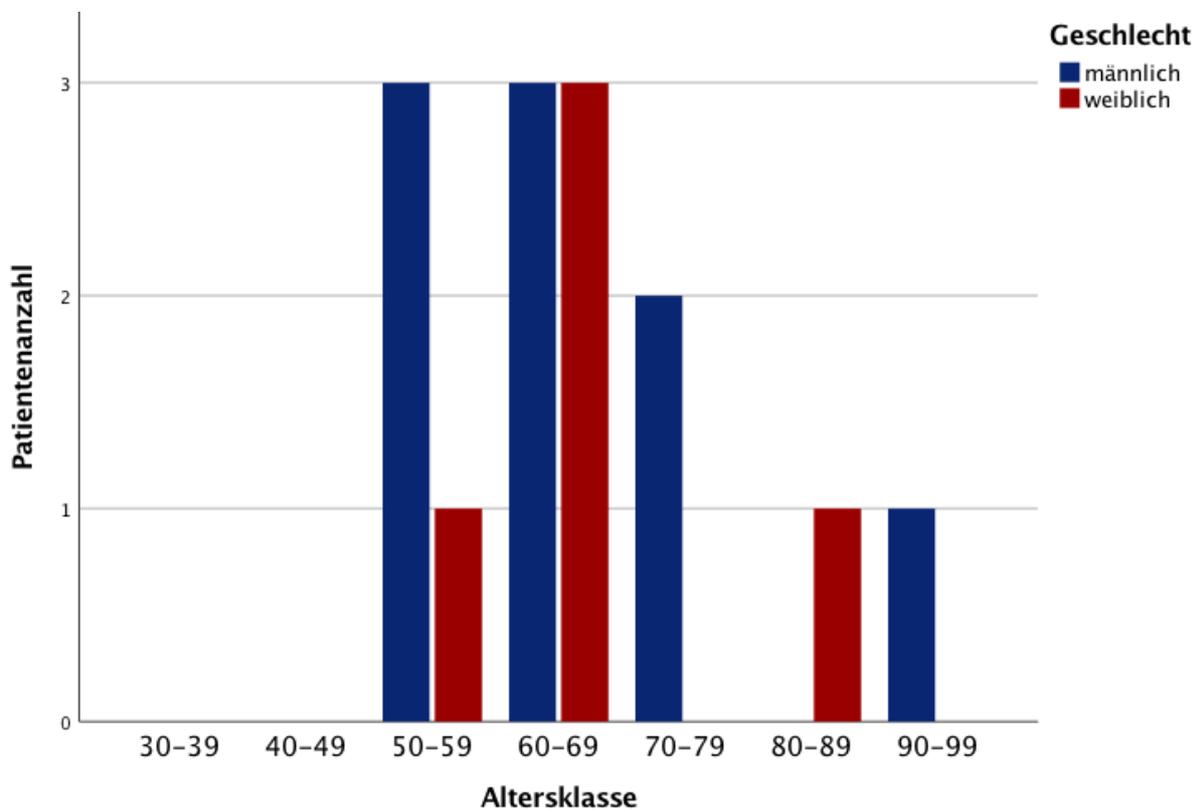


Abbildung 22: Altersklassen der synchronen Zweittumor-/Leukoplakiepatienten aufgeteilt nach Geschlecht und Patientenanzahl.

Tabelle 29: Altersklassen der Patienten ohne synchronen Zweittumor aufgeteilt nach Geschlecht sowie absoluter und relativer Patientenanzahl.

Jahre	Männer	Frauen	Gesamt	Pat. in Prozent
30-39	2	0	2	0,6
40-49	12	3	15	4,6
50-59	44	20	64	20,8
60-69	67	44	111	35,8
70-79	33	45	78	25,2
80-89	13	23	36	11,6
90-99	1	3	4	1,3
Gesamt	172	138	310	100
Prozent	55,5	44,5	100	

In Tabelle 29 sind zur Vervollständigung die Altersklassen aller Patienten ohne einen synchronen Zweittumor oder eine Leukoplakie aufgelistet. Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 310 Patienten, die zwar an einem PEC als Primärtumor aber nicht an einem synchronen Zweittumor oder einer Leukoplakie erkrankten.

4.2.2. Lokalisation

Tabelle 30: Lokalisation der Zweittumore und Leukoplakien aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Lokalisation Zweittumor/Leukoplakie	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Hypopharynx	1	7,1
Ösophagus	1	7,1
Lunge	2	14,3
Oropharynx	2	14,3
Mundhöhle	3	21,4
Larynx	5	35,7
Gesamt	14	100

Die Lokalisationen der Zweittumore und der Leukoplakien sind in Gruppen aufgeteilt in Tabelle 30 und Abbildung 23 dargestellt. Bei einem Patienten (7,1%) wurde die Pathologie im Hypopharynx und bei einem weiteren im Ösophagus (7,1%) gefunden. Bei zwei Patienten (14,3%) war der Lokalisationsort die Lunge. Bei zwei weiteren (14,3%) der Oropharynx. Bei drei Patienten (21,4%) war der Lokalisationsort die Mundhöhle. Die häufigste Lokalisation war mit fünf betroffenen Patienten (35,7%) der Larynx. Ein Patient zeigte einen Mehrfachtumor, da neben dem Primarius und Zweittumor in der Mundhöhle zusätzlich noch ein Leberkarzinom bestätigt wurde.

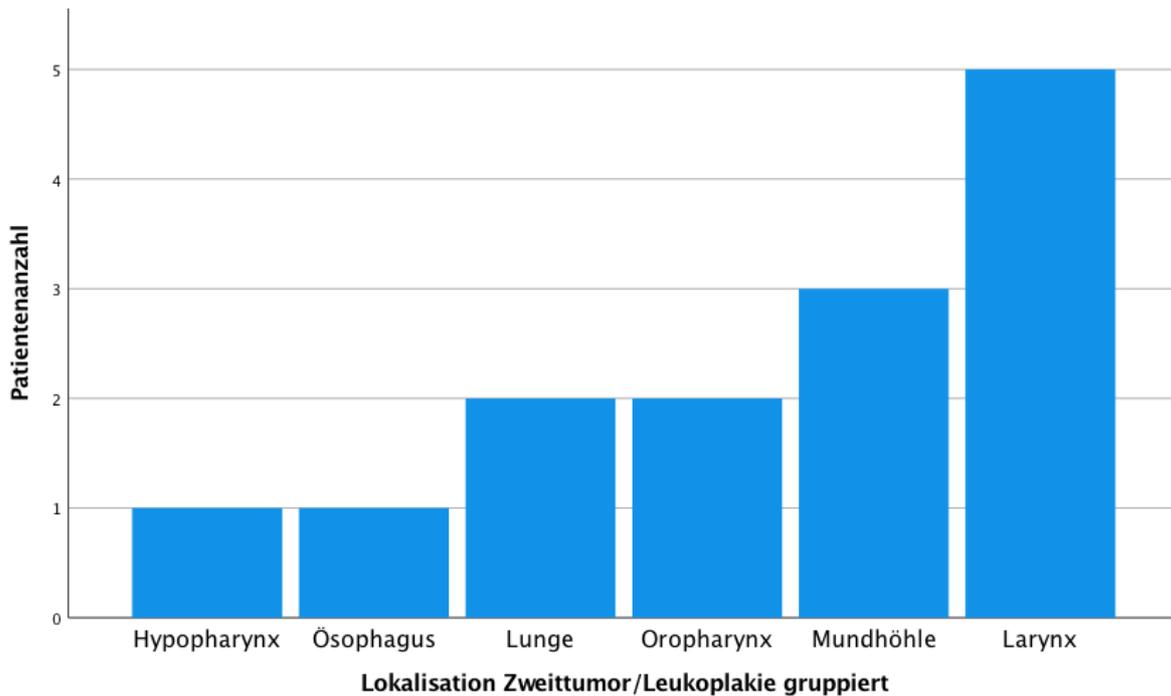


Abbildung 23: Lokalisationen der Zweittumore und Leukoplakien in Gruppen.

Nachfolgend werden nochmals die genauen ungruppierten Lokalisationen der gefundenen Zweittumore bzw. Leukoplakien dargestellt (siehe Abbildung 24). Die Leukoplakien befanden sich jeweils an der Stimmlippe, Wange oder dem Sinus Piriformis. Die Zweittumore zeigten sich an Wange, Lunge, Epiglottis, Ösophagus, Tonsille, Zungengrund, Glandula Parotis und Cartilago Arythenoidea. Tabelle 31 dient der Darstellung der Zusammenhänge zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem jeweils zugehörigen Zweittumor bzw. der jeweils zugehörigen Leukoplakie.

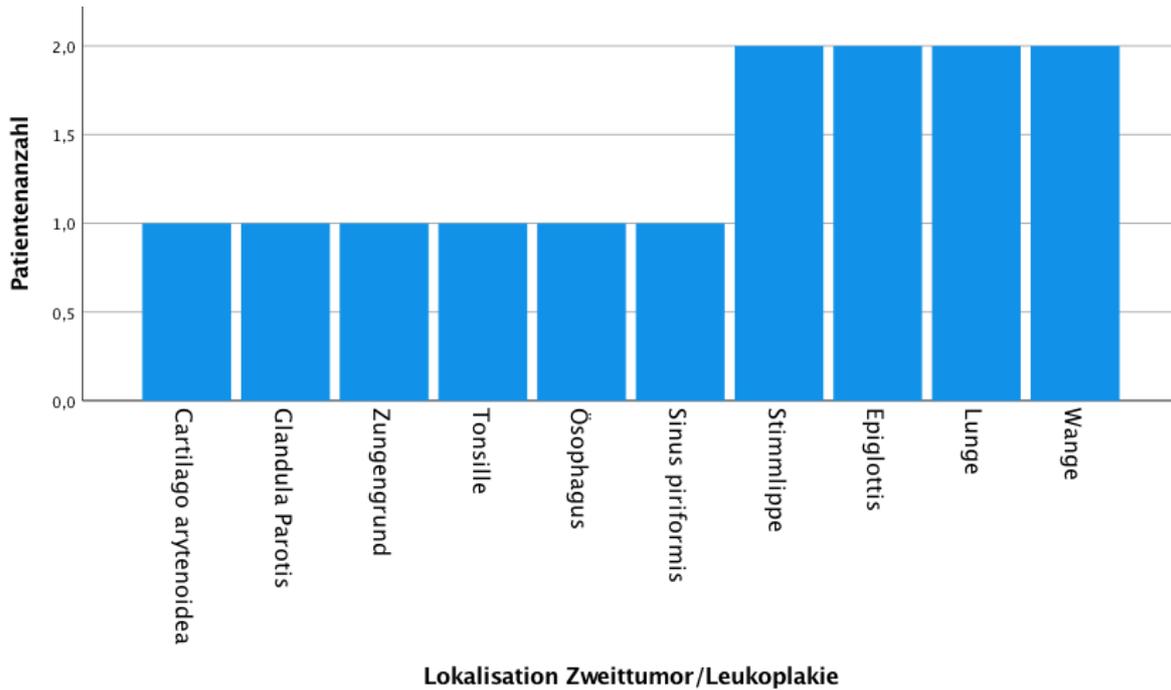


Abbildung 24: Genaue Lokalisationen der Zweittumore und Leukoplakien.

Tabelle 31: Zusammenhang der Lokalisation zwischen Primärtumor und Lokalisation des Zweittumors oder der Leukoplakie.

Lokalisation Primärtumor	Lokalisation Zweittumor/Leukoplakie
Mundboden	Lunge
Mundboden	Epiglottis
Mundboden	Ösophagus
OK	Glandula Parotis
UK	Sinus Piriformis (Leukoplakie)
UK	Lunge
UK	Zungengrund
UK	Tonsille
Zunge	Wange (Leukoplakie)
Zunge	Epiglottis
Zunge	Cartilago arytenoidea
Zunge	Stimmrinne
Sonstige	Wange
Sonstige (Kieferwinkel, Tonsille, Lippe...)	Stimmrinne (Leukoplakie)

4.2.3. UICC

Tabelle 32: UICC-Stadien der Primärtumore bei Patienten mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

UICC	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Stadium I	5	35,8
Stadium II	0	0
Stadium III	3	21,4
Stadium IVA	3	21,4
Stadium IVB	0	0
Stadium IVC	0	0
Fehlende Parameter	3	21,4
Gesamt	14	100

Anmerkung: UICC= Union for International Cancer Control

In Tabelle 32 und Abbildung 25 wird die Verteilung der unterschiedlichen UICC-Stadien der Primärtumore bei Patienten mit synchronen Zweittumoren/Leukoplakien angegeben. Von den vierzehn Patienten mit einem Zweittumor/Leukoplakie fand sich bei drei Patienten keine genaue Zuteilung zu einem UICC-Stadium beim Primärtumor. Fünf Patienten wiesen beim Primärtumor ein Stadium I auf. Drei Patienten wiesen ein Stadium III und drei weitere Stadium IVA auf. Keiner der Zweittumor/Leukoplakie Patienten zeigte einen Primärtumor im Stadium II, IVB oder IVC.

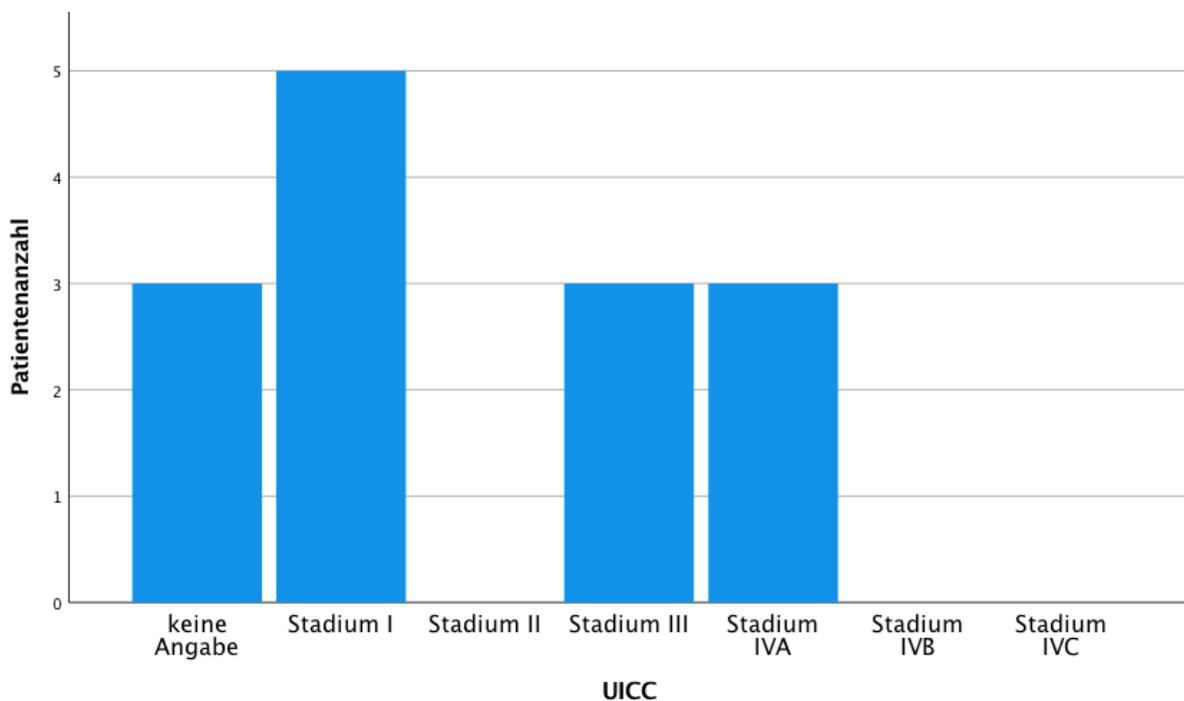


Abbildung 25: UICC-Stadien der Primärtumore bei Patienten mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach Patientenzahl.

Anmerkung: UICC= Union for International Cancer Control

4.2.4. Risikofaktoren

Tabelle 33: Risikofaktoren bei Patienten mit Primärtumor und mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Risikofaktoren	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Keine (angegebenen) Risikofaktoren	1	7,1
Nikotin- und Alkoholabusus	8	57,1
Alkoholabusus	0	0
Nikotinabusus	5	35,7
Gesamt	14	100

Tabelle 33 und Abbildung 26 spiegeln die Risikofaktorverteilung der Patienten mit Primärtumor und zusätzlichem synchronem Zweittumor/Leukoplakie wider. Von den Zweittumor/Leukoplakie Patienten konnte bei 7,1% (n=1) kein angegebener Risikofaktor gefunden werden. Bei acht Patienten (57,1%) zeigte sich kombinierter Nikotin- und Alkoholabusus. Fünf Patienten (35,7%) betrieben alleinigen Nikotinabusus und keiner der Patienten alleinigen Alkoholabusus. Demnach zeigten insgesamt 92,8% ein erhöhtes Risikoprofil.

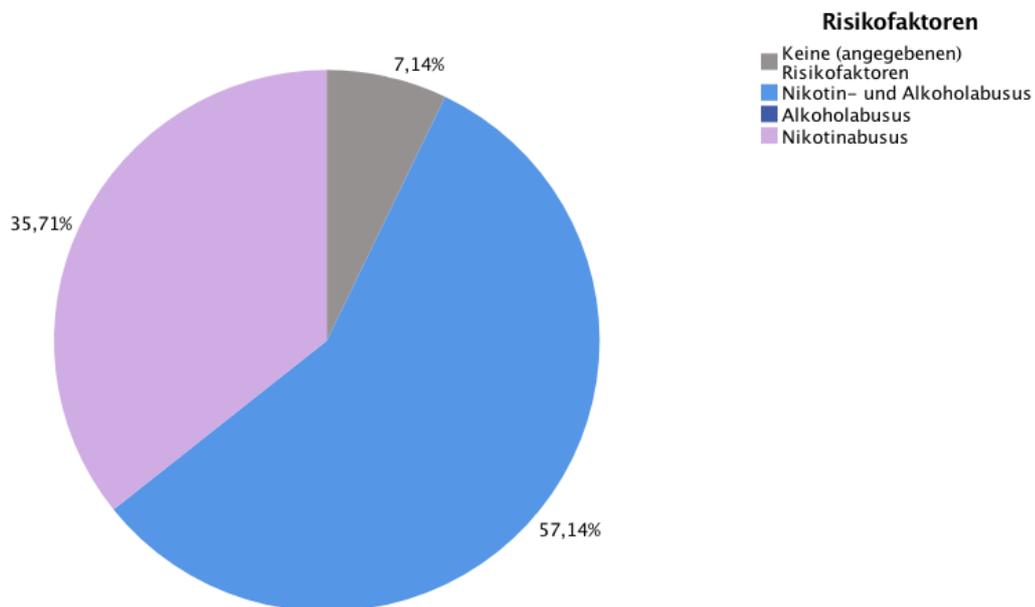


Abbildung 26: Risikofaktoren bei Patienten mit Primärtumor und mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie in Prozent.

Tabelle 34: Risikofaktoren bei Patienten mit Primärtumor ohne synchronen Zweittumor bzw. Leukoplakie aufgeteilt nach Patientenanzahl und Prozent.

Risikofaktoren	Patientenanzahl	Pat. in Prozent
Keine (angegebenen) Risikofaktoren	72	23,2
Nikotin- und Alkoholabusus	97	31,3
Alkoholabusus	14	4,5
Nikotinabusus	127	41,6
Gesamt	310	100

Zur Vervollständigung wird in Tabelle 34 die Verteilung der Risikofaktoren unter den 310 Patienten ohne Zweittumor oder Leukoplakie dargestellt.

Tabelle 35 zeigt die Anzahl an pack years bei Patienten mit bzw. ohne synchronen Zweittumor/Leukoplakie. Von den 14 Zweittumor/Leukoplakie Patienten wurde bei sechs eine Angabe zu den pack years (py) dokumentiert. Bei den anderen sieben wurden die pack years nicht angegeben. Bei einem Patienten fand sich kein (angegebener) Nikotinkonsum. Der Mittelwert in dieser Gruppe lag bei 39,29 py mit einer Standardabweichung von $\pm 41,88$. Der höchste Wert wurde mit 120 py angegeben. Von den 310 Patienten ohne Zweittumor/Leukoplakie wurden bei 92 Patienten die pack years angegeben. Bei 134 Patienten fehlten die pack years Angaben. Bei 84 Patienten fand sich kein (angegebener) Nikotinkonsum. Der höchste Wert in dieser Gruppe waren 80 py. Der Mittelwert lag bei 20,17 py mit einer Standardabweichung von $\pm 21,42$.

Tabelle 35: Pack years der Patienten mit und ohne synchronen Zweittumor/Leukoplakie

Gruppe	py angegeben	py fehlend	Kein angegebener Nikotinkonsum (py=0)	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Zweittumor/ Leukoplakie	6	7	1	120	39,29	41,88
Kein Zweittumor/ Leukoplakie	92	134	83	80	20,17	21,42
Gesamt	98	141	84			

Anmerkung: py= pack years

4.2.5. Detektion bei Panendoskopie

Tabelle 36: Zweittumordetektion alleinig durch Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.

Zweittumordetektion durch Panendoskopie	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Ja	2	18,2
Nein	9	81,8
Gesamt	11	100

Tabelle 36 und Abbildung 27 geben die Anzahl der Zweittumore, welche alleinig durch die Panendoskopie detektiert wurden, wieder. Von den elf gefundenen Zweittumoren konnten zwei (18,2%) alleinig durch die Panendoskopie detektiert werden. Die restlichen neun Zweittumore (81,8%) wurden bereits in der Bildgebung als verdächtig eingestuft und konnten mittels Probenentnahme bei der Panendoskopie bestätigt werden.

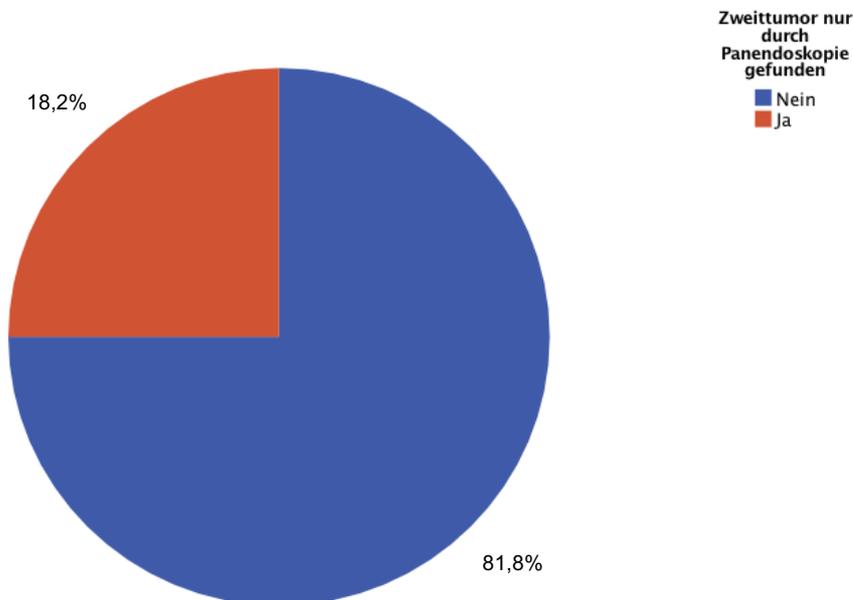


Abbildung 27: Zweittumor alleinig durch Panendoskopie detektiert

Tabelle 37: Leukoplakiedetektion alleinig durch Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl

Leukoplakiedetektion durch Panendoskopie	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Ja	3	100
Nein	0	0
Gesamt	2	100

Die Leukoplakiedetektion durch die Panendoskopie wird anhand der zugehörigen Patientenzahl in Tabelle 37 gezeigt. Von den drei gefundenen Leukoplakien konnten drei

(100%) alleinig durch die Panendoskopie detektiert werden. Diese waren vorher aufgrund der geringen Größe und Ausdehnung nicht in der Bildgebung aufgefallen.

Tabelle 38: *Detektion von Leukoplakie und Zweittumor aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.*

Detektion	Patientenzahl	Pat. in Prozent
Leukoplakie alleinig durch Panendoskopie	3	0,9
Leukoplakie vorher in Bildgebung	0	0
Zweittumor alleinig durch Panendoskopie	2	0,6
Zweittumor vorher in Bildgebung	9	2,8
Restliche Patienten	310	95,7
Gesamt	324	100

Die unterschiedlichen Detektionsarten der Leukoplakien und der Zweittumore werden in Tabelle 38 aufgeschlüsselt. Von den insgesamt 324 Patienten wurde somit bei 0,6% (n=2) ein Zweittumor alleinig durch die Panendoskopie detektiert. Zudem konnte bei 0,9% (n=3) bei der Panendoskopie eine Leukoplakie entdeckt werden, welche in der Bildgebung nicht ersichtlich war. Insgesamt liegt die Detektionsrate der Pathologien von den 324 Patienten damit bei 1,5% (n=5). Bei den restlichen neun Zweittumoren (2,8%) konnte die Pathologie bereits in der Bildgebung entdeckt werden. Die Zweittumore der Lunge wurden ausschließlich in der Bildgebung entdeckt und mittels Punktion bestätigt. Bei den restlichen Tumoren erfolgte nach Verdacht in der Bildgebung die Bestätigung mittels Biopsie während der Panendoskopie. 310 Patienten (95,7%) zeigten sowohl in der Bildgebung als auch der Panendoskopie keinen Hinweis auf einen synchronen Zweittumor oder eine Leukoplakie.

4.3. Inferenzstatistik

Zur Klärung der Forschungsfrage, ob die Panendoskopie gegenüber nicht invasiven bildgebenden Verfahren einen signifikanten Unterschied in der Detektion von Zweittumoren zeigt, wurde ein nicht-parametrischer Test mit zwei verbundenen Stichproben verwendet.

Der angewandte McNemar-Test ergab einen p-Wert von 0,063 (siehe Tabelle 39). Da dieser Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt, kann die Nullhypothese, dass keine Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit des Auffindens von Zweittumoren zwischen den beiden Verfahren bestehen, nicht abgelehnt werden. Stichprobe 1 bestand aus Fällen, in denen Zweittumore durch nicht-invasive bildgebende Verfahren entdeckt wurden, während Stichprobe 2 Fälle umfasste, in denen die Entdeckung durch die Panendoskopie erfolgte. Tabelle 40 zeigt die Zusammenfassung des Veränderungstests nach McNemar.

Tabelle 39: Nullhypothese

Nullhypothese	Test	Sig. ^{a,b}	Entscheidung
Die Verteilungen unterschiedlicher Werte in Detektion durch Bildgebung und Detektion durch Panendoskopie sind gleich wahrscheinlich.	Veränderungstest nach McNemar bei verbundenen Stichproben	,063 ^c	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 40: Zusammenfassung des Veränderungstests nach McNemar bei verbundenen Stichproben

Gesamtzahl	324
Teststatistik	3,200
Freiheitsgrad	1
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,074
Exakte Sig. (zweiseitiger	,063

Zur Beantwortung der Frage, ob der Konsum von Alkohol und/oder Nikotin das Risiko für die Entstehung eines Zweittumors beeinflusst, wurde eine Kreuztabelle erstellt (siehe Tabelle 41), die die Anzahl der Patienten mit entdeckten Zweittumoren aufschlüsselt, unterteilt nach den patientenbezogenen Risikofaktoren (keine Risikofaktoren, kombinierter Nikotin- und Alkoholkonsum, isolierter Alkohol- oder Nikotinkonsum).

Die statistische Überprüfung mittels Chi-Quadrat-Test (Tabelle 42) ergab einen Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 4,889 bei drei Freiheitsgraden. Der assoziierte p-Wert beträgt .180, was darauf hinweist, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Risikofaktoren und dem Auftreten von Zweittumoren besteht. Dies bedeutet, dass die Daten nicht ausreichen, um zu behaupten, dass Alkohol- und/oder Nikotinkonsum das Risiko für Zweittumoren signifikant erhöht.

Tabelle 41: Kreuztabelle von Patienten mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie und Risikofaktoren

Risikofaktoren	Kein Zweittumor	Zweittumor/ Leukoplakie	Gesamt
Keine (angegebenen) Risikofaktoren	71	1	72
Nikotin- und Alkoholabusus	98	8	106
Alkoholabusus	14	0	14
Nikotinabusus	127	5	132
Gesamt	310	14	324

Tabelle 42: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,889	3	,180
Likelihood-Quotient	5,548	3	,136
Zusammenhang linear-mit-linear	,000	1	,982
Anzahl der gültigen Fälle	324		

Anmerkung: df = Freiheitsgrade

Um eine differenziertere Betrachtung der Zusammenhänge zwischen spezifischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Zweittumoren zu ermöglichen, wurde eine modifizierte Kreuztabelle erstellt, die den Parameter: „Keine angegebenen Risikofaktoren“ ausschließt. Die verbleibenden Kategorien waren kombinierter Nikotin- und Alkoholabusus, isolierter Alkoholabusus oder Nikotinabusus. Die daraufhin angewendete Chi-Quadrat-Analyse zeigt einen Pearson-Chi-Quadrat-Wert von 2,504 mit einem assoziierten p-Wert von .286 (siehe Tabelle 43). Das Ergebnis deutet darauf hin, dass auch bei dieser gezielten Analyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Risikofaktoren und dem Auftreten von Zweittumoren besteht.

Tabelle 43: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,504	2	,286
Likelihood-Quotient	3,128	2	,209
Zusammenhang linear-mit-linear	1,630	1	,202
Anzahl der gültigen Fälle	352		

Anmerkung: df = Freiheitsgrade

Um den Zusammenhang zwischen Raucherstatus und dem Auftreten von Zweittumoren zu analysieren, wurde eine Kreuztabelle zwischen Rauchern und Nichtrauchern und dem Nachweis von Zweittumoren erstellt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entdeckung von Zweittumoren besteht. Der Test ergab einen Wert von 2,825 bei einem Freiheitsgrad mit einem assoziierten p-Wert von .093 (siehe Tabelle 44), was darauf hinweist, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern in Bezug auf die Entdeckung von Zweittumoren besteht. Dies deutet darauf hin, dass in dieser Stichprobe kein ausreichender Beweis vorliegt, um zu behaupten, dass Rauchen das Risiko für die Entstehung von Zweittumoren signifikant erhöht.

Tabelle 44: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,825	1	,093
Kontinuitätskorrektur	1,880	1	,170
Likelihood-Quotient	3,589	1	,058
Zusammenhang linear-mit-linear	2,816	1	,093
Anzahl der gültigen Fälle	324		

Anmerkung: df = Freiheitsgrade

Der Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Anzahl der pack years zwischen den Patienten mit bzw. ohne Zweittumor unterschied. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p < .05$. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den packyears bei Patienten mit Zweittumor und Patienten ohne Zweittumor, U (U-Statistik) = 219.000, Z (Z-Statistik) = -2.043, $p < .05$ (siehe Tabelle 46). Der mittlere Rang bei Patienten mit Zweittumor betrug 90.24 und bei Patienten ohne Zweittumor 136.20 (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: Ränge

	Synchroner Zweittumor	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Zigarettenkonsum (in pack years)	Nein	177	90.24	15972.00
	Ja	5	136.20	681.00
Gesamt		182		

Anmerkung: N= Anzahl der Patienten

Tabelle 46: Teststatistiken

	Zigaretten in pack years
Mann-Whitney-U-Test	219.000
Wilcoxon-W	15972.00
Z	-2.043
Asymp. Sig. (2-seitig)	.041

Anmerkung: Z = Z-Statistik

5. Diskussion

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sollen nachfolgend erläutert und diskutiert werden. Zunächst wird Stellung zu den Ergebnissen der erhobenen Statistik genommen. Hierbei sollen die Alters- und Geschlechterverteilung, Lokalisationen, Risikofaktoren und Häufigkeiten und UICC-Stadien diskutiert werden. Anschließend wird die Rolle der Panendoskopie anhand der Ergebnisse von Detektionsrate und Komplikationen dargestellt. Nachfolgend wird ein Vergleich zwischen der Panendoskopie und der Bildgebung gezogen, sowie eine Diskussion über die Notwendigkeit dieses Routineeingriffs, gestützt auf die gesammelte Literatur, geführt. Abschließend sollen die Limitationen dieser Arbeit und mögliche Forschungsperspektiven beleuchtet werden.

5.1. Geschlechter und Altersverteilung

5.1.1. Primärtumor

Die Ergebnisse zeigen, dass insgesamt mehr Männer (55,9%) als Frauen (44,1%) ein PEC als Primärtumor aufwiesen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt damit in dieser Studie bei 1,3:1. Eine Auswertung des RKI von 2019 bestätigt die erhöhte Erkrankungsrate von Mundhöhlenkarzinomen bei Männern. 2019 lag das Verhältnis in Deutschland von Männern zu Frauen bei 2:1¹⁹. Dies erklärt sich nachweislich dadurch, dass Männer häufiger den Hauptrisikofaktoren ausgesetzt sind als Frauen, was mit einer höheren Erkrankungsinzidenz einhergeht¹⁰². Die am häufigsten, sowohl bei den Männern als auch Frauen, vertretene Altersklasse fand sich in dieser Arbeit im Alter von 60-69 Jahren. Frauen zeigten, trotz einer allgemein niedrigeren Erkrankungsrate im höheren Alter, einen stärkeren Anstieg im Vergleich zu Männern. Die größte Differenz trat in der Altersgruppe von 80-89 Jahren auf, wobei die Anzahl der betroffenen Frauen höher war als die Anzahl der Männer. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Howaldt, Vorast und Blecher et al. aus dem Tumorregister, indem beschrieben wird, dass die häufigsten Erkrankungen bei Männern zwischen 55 und 65 und bei Frauen zwischen 50 und 75 Jahren auftreten¹⁰³. Laut Ortiz-Ospina et al. haben Frauen weltweit eine höhere Lebenserwartung als Männer¹⁰⁴. Dadurch, dass mehr Frauen ein hohes Alter erreichen, ergibt sich auch, dass in diesen Altersgruppen die Erkrankungsrate höher liegt als bei Männern.

5.1.2. Synchroner Zweittumor/Leukoplakie

Bei den Patienten mit synchronen Zweittumoren oder Leukoplakien ergaben sich ähnliche Verteilungsstrukturen was Alter und Geschlecht betrifft. Die Erkrankungsrate von Männern zu Frauen lag bei 2:1. Laut einer Studie von Wisemann et al. heißt es jedoch, dass Frauen eigentlich ein höheres Erkrankungsrisiko für einen Zweittumor aufweisen, wenn keine Risikofaktoren vorliegen¹⁰⁵. In dieser Studie bestätigt sich zwar, dass es sich bei der einen

Person mit Zweittumor und ohne (angegebene) Risikofaktoren um eine Frau handelt, jedoch lässt sich anhand einer so niedrigen Fallzahl kein sicherer Rückschluss über die Verteilung ziehen. Die meisten Patienten mit synchronem Zweittumor fanden sich im Alter zwischen 60-69 Jahren. Während diese Altersgruppe bei den Frauen am häufigsten vertreten war, zeigte sich jedoch bei den Männern auch ein ähnlich großer Anteil in der Altersgruppe von 50-59 Jahren. Andere Studien bestätigten ein Durchschnittsalter von 60 Jahren bei Patienten mit einem synchronen Zweittumor ¹⁰⁶.

5.2. Lokalisation

5.2.1. Primärtumor

Die am häufigsten vorkommende Lokalisation der Primärtumore war mit 27,5% der Mundboden. Dahinter lag mit 23,5% die Zunge, gefolgt vom Unterkiefer mit 21%. 14,5% der Primärtumore wurden unter der Kategorie „Sonstige“ zusammengefasst, die unter 4.2.1. genauer erläutert werden. Der Oberkiefer war mit 13,6% der seltenste Ort, an dem Primärtumore lokalisiert waren. Anders als in anderen Studien, in denen die Lokalisationen von Kopf-Hals-Tumoren auch tiefer gelegen (z.B im Pharynx oder Larynx) aufgelistet werden, befanden sich fast alle Plattenepithelkarzinome im Bereich des Mundbodens und der restlichen Mundhöhle, da die hier erhobenen Daten ausschließlich aus der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie stammen. In der Literatur findet man auch Angaben aus der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, weshalb die Ergebnisse der häufigsten Lokalisationen variieren können. Laut Valentin et al. war die häufigste Tumorlokalisierung mit 60,3% als „Lippen inklusive Mundhöhle“ angegeben. 34% der Tumore fanden sich im Mundboden, 5,2% im Oropharynx und bei 0,5% lag ein CUP vor ¹⁰⁷. Bei anderen Autoren findet sich die höchste Inzidenz mit 40% im Bereich des Oropharynx, gefolgt von Mundhöhle und Larynx mit jeweils 21%. Mit 18% zeigten sich im Hypopharynx am seltensten Tumore ²². Noor et al. gaben ebenfalls den Oropharynx als häufigste Lokalisation an. Am zweithäufigsten fanden sich Tumore in ihrer Studie im Larynx und am seltensten im Nasopharynx ⁴⁵. Rodriguez et al. begrenzten sich in ihrer Studie auf Patienten mit Karzinomen in der Mundhöhle und Oropharynx. Dort fanden sich die Primärtumore mit 59,4% am häufigsten an der Zunge. 22% waren an den Tonsillen lokalisiert. Die restlichen Tumore zeigten sich an der Wangenschleimhaut, dem Alveolarkamm, dem Mundboden und dem Trigonum retromolare ⁴⁶.

5.2.2. Synchroner Zweittumor und Leukoplakie

Am häufigsten fanden sich die synchronen Pathologien dieser Dissertation mit 35,7% (n=5) im Larynx wieder. Dicht dahinter folgten die Mundhöhle mit 21,4% (n=3), der Oropharynx mit 14,3% (n=2) und die Lunge mit ebenfalls 14,3% (n=2). Der Ösophagus und Hypopharynx kamen als Lokalisation mit jeweils 7,1% (n=1) vor. Darunter befanden sich die drei

Leukoplakien an Stimmlippe (Larynx), Wange (Mundhöhle) und Sinus Piriformis (Hypopharynx). Auch Koo et al. kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Mundhöhle und Oropharynx die häufigsten Zweittumorlokalisationen abbilden. Es zeigten sich weniger häufig auch Ösophagus und die Lunge als Lokalisation ¹⁰⁸. Ähnliche Erfahrungen machten auch Rodriguez et al. in ihren Studien. Hier waren die Zweittumore am häufigsten im Larynx, gefolgt von Hypo- und Oropharynx lokalisiert ⁴⁶. In den Ergebnissen von Valentin et al. zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der synchronen Zweittumore von jeweils drei Patienten auf Lunge und Ösophagus. Ein Patient zeigte einen Zweittumor im Magen ¹⁰⁷. Andere Autoren berichten ebenfalls über die Lunge als häufigste Lokalisation ¹⁰⁸. Stoeckli et al. gaben als häufigste Orte mit 61% Mundhöhle, Pharynx und Larynx an ²². Bei Noor et al. fanden sich die synchronen Zweittumore an Tonsille (Oropharynx) und Sinus Piriformis (Hypopharynx) ⁴⁵. De Vries et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass sich Zweittumore vor allem dann präsentierten, wenn die Primärtumore im unteren Bereich der Mundhöhle wie z.B. dem Mundboden, Trigonum retromolare oder unterem Alveolarkamm lokalisiert waren ³⁹.

Zusätzlich wurde in Tabelle 31 der Zusammenhang der Lokalisationen von Primär- und Zweittumor/Leukoplakie aufgelistet. Anhand dieser Tabelle lassen sich jedoch keine verallgemeinernden Rückschlüsse ziehen. In der Literatur finden sich Angaben über Zusammenhänge von Primärtumor- und Zweittumorlokalisation. Allerdings wird die Mundhöhle als eine zusammengefasste Lokalisation betrachtet und nicht wie in unserem Fall in unterschiedliche Bereiche gegliedert. Dort wird allerdings angegeben, dass Primärtumore in der Mundhöhle allgemein eher Zweittumore in Hypopharynx und Larynx aufweisen ¹⁴. Patienten mit PEC der Mundhöhle haben also das größte Risiko einen Zweittumor im Aerodigestivtrakt zu entwickeln ¹⁰⁹. Der Weg der Noxen spiegelt sich in bestimmten Kombinationen der Tumorlokalisationen wider. Der Weg des Zigarettenrauchs von der Mundhöhle über den Oropharynx, Endolarynx bis zum Bronchialbaum steht dem Pfad des Alkohols von der Mundhöhle über den Oropharynx, Hypopharynx bis zur Speiseröhre gegenüber ¹⁴.

5.3. Risikofaktoren

Die Ursachen des Mundhöhlenkarzinoms liegen maßgeblich in der kanzerogenen Wirkung des Tabakrauchs sowie den tumorbegünstigenden Effekten von regelmäßigem Alkoholkonsum. Tabakrauch und Alkohol wirken im Bereich der Mundhöhle synergistisch in ihren karzinogenen Effekten ¹¹⁰. Die Bestimmung des Risikoprofils der Probanden erfolgte anhand von dem alleinigen Nikotin- oder Alkoholabusus, deren Kombination sowie dem Fehlen dieser Risikofaktoren. Patientenakten, in denen kein Abusus angekreuzt oder explizit angegeben wurde, wurden im Rahmen dieser Auswertung als „Keine (angegebenen) Risikofaktoren“ aufgeführt und beinhalten folglich die Möglichkeit, dass durch fehlerhafte

Dokumentation trotz vorhandener Risikofaktoren Patienten dieser Gruppe zugewiesen wurden.

5.3.1. Primärtumor

Der am häufigsten vorkommende Risikofaktor war mit 40,7% der alleinige Nikotinabusus. 32,4% gaben einen kombinierten Abusus von Nikotin und Alkohol an. Insgesamt waren also 73% der PEC Patienten Raucher. In der Literatur wird angegeben, dass ca. vier von fünf Patienten (80%) mit einem bösartigen Tumor der Mundhöhle Nikotinabusus betreiben^{111,112} was den Ergebnissen dieser Dissertation nahekommt. Die Zahl der durch Tabakkonsum ausgelösten Karzinome stieg in den letzten Jahrzehnten weiter an. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es in der 2. Hälfte des letzten Jahrhunderts mehr Raucher in Deutschland gab²⁴. Nur 4,3% der PEC Patienten in dieser Studie betrieben alleinigen Alkoholabusus und bei 22,5% fanden sich keine angegebenen Risikofaktoren.

5.3.2. Synchroner Zweittumor und Leukoplakie

Bei den Patienten, die zusätzlich einen synchronen Zweittumor oder eine Vorstufe aufwiesen, zeigte sich beim Großteil (57,1%) ein kombinierter Nikotin- und Alkoholabusus. Anders als bei den Primärtumoren steht der Doppelabusus an erster Stelle. Am zweithäufigsten lag bei 35,7% der Patienten alleiniger Nikotinabusus vor. Insgesamt lag die Raucherquote also bei 92,8%. Es fanden sich keine Patienten, die alleinigen Alkoholabusus betrieben und bei einem Patienten konnten keine dokumentierten Risikofaktoren gefunden werden. Mehrere Studien, wie beispielsweise von Rodriguez-Bruno et al., Koo et al. oder Metzger et al., kommen zu dem Ergebnis, dass keine synchronen Zweittumore bei Patienten ohne Risikofaktoren vorkommen^{46,108,113}, was ähnlich zu den Ergebnissen aus unserer Studie ist. Wie bereits beschrieben, besteht jedoch im Rahmen dieser Dissertation die Möglichkeit, dass Risikofaktoren trotz Vorhandenseins nicht dokumentiert wurden und der Patient fälschlicherweise der risikofaktorfreen Gruppe zugeordnet wurde.

Die Inferenzstatistik ergab für das Patientenkollektiv, dass die Risikofaktoren (keine Risikofaktoren, kombinierter Nikotin- und Alkoholkonsum, isolierter Alkohol- oder Nikotinkonsum) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zweittumorinzidenz haben (p-Wert .288). Auch durch einen modifizierten Test, bei denen der Einfluss der Parameter: kombinierter Nikotin- und Alkoholkonsum und isolierter Alkohol- oder Nikotinkonsum auf die Zweittumorinzidenz geprüft wurde, zeigte keinen signifikanten Zusammenhang (p-Wert .288). Das Gleiche gilt für den statistischen Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern in Bezug auf die Entdeckung von Zweittumoren nachgewiesen werden (p-Wert .093). Auch wenn im statistischen Test anhand dieses Patientenkollektivs keine Signifikanz bewiesen werden konnte, kann nicht davon ausgegangen werden, dass Risikofaktoren generell keinen Einfluss

auf die Zweittumorentstehung haben. Der Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Anzahl der pack years zwischen den Patienten mit bzw. ohne Zweittumor unterschied. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den pack years bei Patienten mit Zweittumor und Patienten ohne Zweittumor. Daraus kann geschlossen werden, dass ein exzessiver Nikotinkonsum über einen längeren Zeitraum ein höheres Risiko für die Entstehung eines Zweitkarzinoms darstellen kann.

5.4. Häufigkeit von Zweittumoren und Leukoplakien

Um die Relevanz der Panendoskopie besser beurteilen zu können, ist eine Bestimmung der Zweittumorrates oder deren Vorstufen unausweichlich. In der Literatur schwanken die Angaben stark. Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Zweittumorrates von 3,4% und eine Leukoplakierates von 0,9% ermittelt. Insgesamt konnte also bei 4,3% der Patienten mit einem PEC als Primärtumor ein synchroner Zweittumor oder dessen Vorstufe gefunden werden. In einer Studie von Dhooge et al. betrug die Inzidenz für synchrone Zweittumore ebenfalls 3,4% und ist identisch mit dem Ergebnis dieser Doktorarbeit. In der Studie von Koerdt et al. liegt die Zweittumorrates mit 1,9% unter diesem Wert¹¹⁴. Auch die Studie von Metzger et al. liegt mit 0,6% an gefundenen synchronen Zweittumoren unter den 4,3% dieser Arbeit¹¹³. Andere Autoren wie Koo et al. geben eine deutlich höhere Inzidenz von 9,8% an¹⁰⁸. Rodriguez et al geben sogar eine Zweittumorrates von 12,1% an⁴⁶. Laut der S3-Leitlinie variiert die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten synchroner Zweittumore oder Fernmetastasen bei Karzinomen der Mundhöhle je nach Größe des Primärtumors und liegt zwischen 4% und 33%. Dabei sind die Stadien T3/T4 und Patienten mit Lymphknotenbefall in Level IV besonders häufig betroffen¹⁸. In einer Vergleichstabelle von Baumann und Plinkert wird die Inzidenz zwischen 0,2% und 9,5% angegeben¹⁴.

5.5. UICC-Stadien

5.5.1. Primärtumor

Mit 26,5% fand sich Stadium IVA am häufigsten unter den Primärtumorpatienten. Fasst man die Stadien IVA, IVB und IVC unter einem Stadium IV zusammen, liegt der Anteil sogar bei 33,6%. Am zweithäufigsten zeigte sich mit 23,1% Stadium I. Daraufhin folgte Stadium II mit 15,4% und Stadium III mit 13,9%. Bei Stoeckli et al. präsentierte sich mit 51,4% ebenfalls am häufigsten Stadium IV bei den Primärtumoren. Mit 20,7% folgte jedoch Stadium III als zweithäufigstes Stadium, wohingegen Stadium I mit 13,4% am wenigsten vertreten war²². Metzger et al. teilten die UICC-Stadien in limited (I+II) und advanced (III+IV) ein. 49% der Tumore konnten Stadium I+II und 51% Stadium III+IV zugeordnet werden¹¹³. Bei den Patienten dieser Dissertation liegt der Anteil an Stadium I+II Tumoren bei 38,5% und Stadium III+IV bei 47,5%. Bei 13,9% fehlten Parameter zur genaueren Einteilung. Bei Haas et

al. zeigte sich Stadium IV am häufigsten vertreten und Stadium II am seltensten ¹¹⁵. Da die Lebenserwartung bei einem Stadium IV PEC stark reduziert ist, sollte die Sinnhaftigkeit einer Panendoskopie zur Zweittumordetektion bei diesen Patienten kritisch beurteilt werden, da sie auch nach erfolgreicher Tumordetektion nicht zwangsläufig von einer verbesserten Prognose profitieren.

5.5.2. Synchroner Zweittumor und Leukoplakie

Zusätzlich lag der Fokus auf dem Zusammenhang zwischen Zweittumor-/Leukoplakiepatienten und den UICC-Stadien von deren Primärtumoren. Insgesamt fand sich eine gleichmäßige Verteilung zwischen Stadium III, IVA und „fehlende Parameter“. Alle der genannten Kategorien zeigten eine Patientenanzahl von drei (21,4%). Lediglich Stadium I lag in unseren Ergebnissen mit fünf Patienten (35,8%) etwas höher. Zu beachten ist jedoch, dass von diesen fünf Patienten zwei eine Leukoplakie aufwiesen. Der andere Leukoplakiepatient fand sich unter den drei Personen, die Stadium IVA zugewiesen wurden, wieder. Laut Valentin et al. fand sich bei 57% der synchronen Zweittumorpatienten Stadium IVA beim Primärtumor. 28,6% wiesen ein Stadium II Karzinom und 14,4% einen Stadium I Primärtumor auf ¹⁰⁷. In den Ergebnissen von Metzger et al. zeigte sich, dass bei den Zweittumorpatienten alle Primärtumore Stadium III oder IV angehörten ¹¹³. Nur bei zwei Patienten unserer Studie konnten histologische Angaben zu den synchronen Zweittumoren gefunden werden. Ein Zweittumor wurde Stadium I und der andere Zweittumor Stadium IVA zugeordnet.

5.6. Die Panendoskopie

5.6.1. Detektionsrate

Um die Vor- und Nachteile der Panendoskopie besser abwägen zu können, ist es essenziell, die Detektionsrate der gefunden Pathologien mit denen der Bildgebung zu vergleichen. Dafür ist eine genauere Aufteilung zwischen der Detektion von Zweittumoren und Leukoplakien, welche in dieser Dissertation gefunden wurden, sinnvoll. Von den Insgesamt elf Zweittumoren konnten zwei (18,2%) alleinig durch die Panendoskopie entdeckt werden, was nicht zuletzt daran lag, dass sich diese mit einer geringen Größenausdehnung präsentierten und es sich bei einem der Tumore um ein Carcinoma in situ handelte. Die restlichen neun (81,1%) synchronen Zweittumore waren bereits in der Bildgebung als verdächtig eingestuft und mittels Probenentnahme bei der Panendoskopie bestätigt worden. Die Detektionsrate von Zweittumoren alleinig durch die Panendoskopie liegt, bezogen auf die gesamte Patientenkohorte, also bei 0,6%. Die Detektionsrate von synchronen Zweittumoren durch Bildgebung und Panendoskopie bei 3,4%. Noor et al. kommen auf eine panendoskopische Detektionsrate von 1,1% ⁴⁵ und Stoeckli et al. auf 3,1% ²². Laut Untersuchungen von Koerdt et al. wurden 0,8% der Zweittumore alleinig durch die Panendoskopie entdeckt ¹¹⁴. Mit 0,6% liegt

die Detektionsrate der Zweittumore etwas unterhalb der anderen Ergebnisse. Beachtet man jedoch, dass zusätzlich drei Leukoplakien (Detektionsrate 0,9%) alleinig mithilfe der Panendoskopie entdeckt wurden, erhöht sich die Gesamtdetektionsrate der Pathologien auf 1,5%. Aktuellen Angaben der S3-Leitlinie zufolge liegt die Inzidenz von Zweitkarzinomen durch eine Panendoskopie in der Primärdiagnostik von Mundhöhlenkarzinomen im niedrigen einstelligen Prozentbereich, nämlich bei 1,1 % für Patienten mit Risikoanamnese und bis hin zu 0% ohne Risikofaktoren^{45,46}. Aufgeteilt nach Risikoanamnese liegt die Detektionsrate alleinig durch die Panendoskopie bei erhöhtem Risikoprofil bei den Patienten dieser Dissertation bei 0,8% und bei Patienten ohne Risikoprofil bei 0%. Die allgemeine Detektionsrate (Panendoskopie + Bildgebung) liegt bei Patienten mit Risikoprofil bei 3,9% (+1,2% Leukoplakieinzidenz) und bei Patienten ohne Risikoprofil bei 1,4%.

Gerade bei Läsionen mit einer geringen Größe, in einem anfänglichen Stadium oder bei Vorläuferläsionen, kommt der Panendoskopie eine bedeutende Rolle in der Diagnostik zu. Zudem wurden insgesamt 129 weitere (vermeintlich) verdächtige Biopsien während der Panendoskopie entdeckt und entnommen, welche sich später als benigne rausstellten. Damit konnte sichergestellt werden, dass keine weiteren malignen Prozesse stattfanden und zusätzlich konnten kleine Korrekturen durch Abtragung von Schleimhautveränderungen und Zysten durchgeführt werden.

5.6.2. Komplikationen

Da die panendoskopische Untersuchung mit invasiven Instrumenten stattfindet und immer unter Vollnarkose durchgeführt wird, entstehen Risiken. Im schlimmsten Fall können Komplikationen lebensbedrohliche Auswirkungen haben. In der durchgeführten Analyse fanden sich unter den 324 Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität zu Köln erfreulicherweise keine Grad II – Grad V Komplikationen nach Clavien-Dindo. Gleiche Erfahrungen machten auch Taleh oder Davidson et al., bei denen die Komplikationsrate 0% betrug^{90,116}. Für Patienten ohne signifikante systemische Erkrankungen beträgt die mit der Anästhesie verbundene Mortalität in Deutschland 0,4/100.000, während bei Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen ein deutlich erhöhtes Risiko besteht^{117,118}.

Bei 3,4% der Patienten in unserem Kollektiv konnte eine Grad I Komplikation nach Clavien-Dindo nachgewiesen werden. Bei einigen Patienten wurde im Rahmen der Intubation oder durch das Einführen der starren Endoskope eine Lockerung der Zähne oder Implantate hervorgerufen. Bei anderen kam es zu Schleimhautblutungen durch mechanische Irritation des Epithels durch die eingeführten Instrumente. Die in der Literatur berichteten Risiken sind bei der flexiblen Bronchoskopie und Ösophagoskopie mit einer Komplikationsrate zwischen 0% und 0,8% und einer Mortalitätsrate von 0% minimal¹¹⁹⁻¹²¹. Die rigide Ösophagoskopie

hingegen, die weiterhin von vielen Hals-Nasen-Ohren-Ärzten durchgeführt wird, weist eine Ösophagusperforationsrate von 1,2% auf, wenn sie als diagnostisches Verfahren durchgeführt wird¹²². Dhooge et al. geben eine Perforationsrate bei der starren Endoskopie zwischen 0,2% und 0,8% an, wohingegen Perforationen bei flexiblen Untersuchungen um den Faktor 10 gesenkt sind⁹. Im Falle der 3,4% der Patienten liegt die Komplikationsrate etwas über den Angaben der anderen benannten Autoren. Dennoch ist hervorzuheben, dass alle Komplikationen geringfügig waren und zu keinem Zeitpunkt mit lebensbedrohlichen Risiken verbunden waren. Die Schleimhautblutungen konnten ohne Probleme mittels blutstillender Maßnahmen gestoppt werden und die verlorenen oder gelockerten Zähne/Implantate waren bereits vor OP-Beginn mit einem erhöhten Lockerungsgrad vergesellschaftet. Im Ergebnisteil wurde die neun Patienten, bei denen Komplikationen in Form von Blutungen auftraten, in Bezug auf deren Krankheiten und Medikation untersucht. Insbesondere der Zusammenhang zwischen Schleimhautblutungen und Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulantien und Wundheilungsstörungen durch Diabetes Mellitus Typ II waren von großem Interesse. Es fand sich jedoch kein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen diesen Parametern.

Zudem wurde präoperativ bei 14,2% (n=46) der Patienten mit einer schwierigen Intubation gerechnet. Die Häufigkeit solcher schwierigen Intubationen variiert je nach Schweregrad und beträgt etwa 1-18% aller Intubationen¹⁰¹. Langenstein et al. beschreibt, dass es in seiner Institution in den letzten zehn Jahren von den 85000 durchgeführten Narkosen bei drei Fällen jegliche Beatmungs- oder Intubationsversuche scheiterten¹⁰¹. Auch wenn diese lebensbedrohlichen Risiken sehr selten auftreten und sich im Falle des Patientenkollektivs dieser Arbeit nicht zeigten, sollte eine Panendoskopie in Intubationsnarkose nicht leichtfertig durchgeführt werden und das individuelle Patientenrisiko vorher bewusst abgewogen werden.

Zusätzlich könnte auch der verspätete Therapiestart durch die Panendoskopie eine Rolle spielen. Bei unserer Datensammlung wurden sowohl das Datum der Panendoskopie als auch das Datum der Tumorresektion, falls vorhanden, aufgelistet. Der Mittelwert des zeitlichen Abstandes zwischen diesen beiden Eingriffen lag durchschnittlich bei 24,5 (\pm 25,4) Tagen. Diverse Studien haben die Relevanz dieses Abstandes untersucht⁴⁵. Waaijer et al. führten einen Vergleich von CT-Scans durch, die sowohl für die Stadieneinteilung als auch für die Planung der Strahlentherapie verwendet wurden, wobei im Durchschnitt 56 Tage zwischen den Aufnahmen lagen¹²³. Dabei wurde eine durchschnittliche Zunahme des Tumolvolumens um 70% festgestellt, was wiederum zu einer Hochstufung der Krankheitsstadien bei 23% der Patienten führte¹²³. Solche Verzögerungen wurden mit einer verringerten Tumorkontrolle durch Strahlentherapie, einem erhöhten Risiko für Rezidive und einer reduzierten Überlebensrate in Verbindung gebracht¹²⁴⁻¹²⁶. Die Durchführung der Panendoskopie stellt im Behandlungsablauf von Tumorpatienten eine logistische Herausforderung dar, was die

zeitnahe Durchführung der Stadieneinteilung und die Organisation der Behandlung innerhalb der empfohlenen zwei Wochen nach der ersten Konsultation erschwert ¹²³.

5.6.3. Panendoskopie vs. Bildgebung

Häufig wird in der Diagnostik vor der Panendoskopie auch auf ein Röntgen-Thorax, CT, MRT oder in seltenen Fällen eine PET zurückgegriffen.

Die Röntgenaufnahme zeichnet sich durch gute Verfügbarkeit, eine wenig invasive Anwendung und niedrige Kosten aus. Jedoch werden kleine Läsionen, je nach Lage, erst ab einer Größe von 1-2cm erkannt, Überlagerungen in den Aufnahmen können die Beurteilung erschweren und jede Durchführung geht mit einer Strahlenbelastung einher ¹²⁷.

Um im Rahmen der Basisdiagnostik eine Beurteilung des Zahnstatus vorzunehmen, erfolgt eine zweidimensionale Panorama-Schichtaufnahme (OPG) oder eine dreidimensionale digitale Volumentomografie (DVT). Beide Verfahren liefern eine Übersicht über die Sanierungsbedürftigkeit des Zahnstatus vor einer möglichen Strahlentherapie. Das DVT ist jedoch detailreicher und erlaubt die genaue Beurteilung von Knocheninfiltrationen. Zudem zeigt sich im Gegensatz zur Computertomographie eine deutlich geringere Strahlenbelastung¹²⁸.

Im CT lassen sich hingegen in hoher Auflösung alle anatomischen Bereiche in sämtlichen Ebenen gut darstellen. Die Strahlenbelastung ist hier jedoch höher als beim Röntgen und trotz der höheren Genauigkeit können auch hier kleine Raumforderungen sowie Vorläuferläsionen vor allem im Bereich des Oropharynx und der Speicheldrüse unentdeckt bleiben. Trotzdem sind einige Autoren der Meinung, dass die CT Aufnahme in den meisten Fällen ausreichend ist und eine kostengünstigere Alternative darstellt, eine effiziente Nutzung von Ressourcen ermöglicht und den zeitlichen Ablauf verbessert ^{129,130}. Kerawala et al. teilen jedoch die Meinung, dass die Panendoskopie nur wenig Equipment fordert und kostengünstiger ist als CT, MRT oder PET ¹³¹.

Das MRT bietet sich vor allem wegen seiner guten dreidimensionalen Weichteildarstellung und der nicht vorhandenen Strahlenbelastung an. Jedoch zeigen sich Limitationen in der Darstellung von bestimmten Körperregionen wie beispielweise der Lunge ^{94,132}.

Schwartz et al beschrieben die Effektivität des PET und wiesen auf die hohe Sensitivität und Spezifität hin. Auch sehr kleine Tumore können so entdeckt werden ¹³³. Jedoch zeigen sich auch vermehrt falsch positive Befunde, bei denen es sich letztendlich nicht um maligne Prozesse handelt und die zu Verunsicherung führen können ¹³⁴. Trotz vieler positiver Eigenschaften zählt PET aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit der Geräte und den verhältnismäßig hohen Kosten nicht als Routineuntersuchung. Es zeigen sich finanzielle

Vorteile der Panendoskopie im Vergleich zu spezifischen Untersuchungen wie der (18)F-FDG-PET/CT ¹³⁵.

Ein großer Vorteil liegt bei allen nicht-invasiven Verfahren in der Vermeidung von operativen- und postoperativen Beschwerden sowie einer verkürzten Wartezeit für die Patienten ¹³⁶.

Die Panendoskopie ist für die Entdeckung von Präkanzerosen, Neoplasien und kleinen Tumoren im Anfangsstadium dennoch unersetzlich, da eine frühe Diagnose mit einer erhöhten Lebenserwartung einhergeht. Haerle et al. vertreten ebenfalls die Meinung, dass die Panendoskopie vor allem bei Zweittumoren in frühen Stadien einen Nutzen bringt ¹³⁵. Bei Verdacht auf einen malignen Befund muss außerdem zusätzlich zur Bildgebung eine Biopsie erfolgen, welche im Gegensatz dazu im Rahmen der Panendoskopie in derselben Sitzung erfolgen kann.

Statistisch konnte in dieser Dissertation anhand des Datensatzes kein signifikanter Unterschied in der Detektion von Zweittumoren durch die Panendoskopie gegenüber bildgebenden Verfahren gezeigt werden (p-Wert von .063). Auch wenn statistisch keine Signifikanz in der Überlegenheit der Panendoskopie nachgewiesen werden konnte, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass in dem Patientenkollektiv zwei synchrone Zweittumore sowie drei Leukoplakien alleinig durch die Panendoskopie detektiert wurden.

5.6.4. Notwendig oder obsolet?

Die Anwendung der Routinepanendoskopie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren gehört für einige Autoren zum Goldstandard, während andere Stimmen den Einsatz wiederholt in Frage stellen ^{18,46,48,88}. Einige Autoren sind der Auffassung, dass die Anzahl der zusätzlich entdeckten bösartigen Tumore in quantitativer Hinsicht signifikant sein sollte, um diese Untersuchung zu unterstützen und zu rechtfertigen, insbesondere weil andere nicht-invasive körperliche und radiologische Untersuchungen für die Diagnosestellung zur Verfügung stehen. De Vries et al. sind beispielweise der Meinung, dass nur männlichen Patienten mit einem Primärtumor im unteren Bereich der Mundhöhle eine Routinepanendoskopie erhalten sollten ³⁹. Davidson et al. merkten an, dass die verfügbaren Literaturdaten darauf hindeuten, dass der zusätzliche Ertrag durch Bronchoskopien im Vergleich zu Röntgenthoraxuntersuchungen weniger als 1% beträgt ^{49,137-139} und dass der Ertrag durch Ösophagoskopien im Vergleich zu Bariumbreischluckuntersuchungen weniger als 2% beträgt ^{49,137,140,141}.

Vorausgesetzt, dass die vorliegenden Annahmen korrekt sind, lässt sich aus der Literatur ableiten, dass die Panendoskopie trotz eines höheren Detektionsertrags im Vergleich zur körperlichen Untersuchung in Verbindung mit radiologischen Untersuchungen statistisch nur zu drei zusätzlich entdeckten ösophagealen Zweittumoren bei 1000 Patienten führte ¹¹⁶. Es

sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass sich hinter den zunächst gering erscheinenden Prozentzahlen Menschen und Familien verbergen, welche um ihr Überleben kämpfen. Jeder Patient, dessen Lebenserwartung durch die Befundsicherung verlängert werden kann, ist wertvoll und sollte individuell berücksichtigt werden. Die veröffentlichte Literatur unterstützt die Tatsache, dass die Panendoskopie, insbesondere die Ösophagoskopie, die Rate der Diagnose von synchronen Tumoren im Vergleich zur körperlichen Untersuchung und routinemäßigen radiologischen Untersuchungen von 1% auf 6% erhöht ¹¹⁶. Anhand unserer Ergebnisse konnte ebenfalls bestätigt werden, dass zwei synchrone Zweittumore (0,6%) weder durch die Bildgebung noch die klinische Untersuchung detektiert wurden. Das Gleiche gilt für die drei Leukoplakien (0,9%), die ebenfalls nur durch die Panendoskopie entdeckt und entfernt werden konnten. Die Patienten wiesen in den gefundenen Tumor-/Leukoplakiebereichen keine Beschwerden auf. Auch andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass sich bei Kopf-Hals-Tumorpatienten der regelmäßige Einsatz von Endoskopien in der Vergangenheit, selbst bei Symptomfreiheit, als vorteilhaft erwiesen hat. Auf diese Weise konnte der Anteil an Stadium I + II Tumoren im Vergleich zum Stadium III + IV erheblich gesteigert werden. Das Verhältnis lag bei 90:10 bei der Routineendoskopie und 22:78 ohne Routineendoskopie ¹⁴². In der Analyse von Haughey et al. zeigte sich eine 2,5-fach erhöhte Diagnoserate von Mehrfachkarzinomen bei zielgerichtetem Einsatz der Panendoskopie ¹⁰⁹. Andere Autoren wie Dhooge et al. und Dammer et al. sind ebenfalls der Meinung, dass die Panendoskopie und der damit verbundene Aufwand gerechtfertigt ist. Für einen verbesserten Einsatz teilen sie jedoch die Meinung, dass die starre Bronchoskopie nur bei röntgenologischem Verdacht indiziert sei und ansonsten auf die Durchführung verzichtet werden könne ^{9,13}. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, neben der Tumordetektion weitere pathologische Begleitbefunde zu erheben. Neben entzündlichen Veränderungen wie Ösophagitiden, Gastritiden, oder Bronchitiden können so auch Ösophagusvarizen, Präkanazerosen und weitere Befunde diagnostiziert werden und im Einzelfall nützlich für die Therapieplanung des Patienten sein.

Dennoch ist unklar, ob die frühzeitige Erkennung von synchronen Zweittumoren die Überlebenszeit der Patienten wirklich verlängert, die Morbidität reduziert oder die Lebensqualität verbessert. Studien von Panosetti et al. zeigten, dass bei 50% der Patienten mit einem synchronen Zweittumor der Behandlungsansatz angepasst wurde. Dennoch wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18% beschrieben ¹⁰⁶. Die Überlebensrate war trotz Zweittumordetektion und angepasster Therapie sehr gering, konnte aber in Einzelfällen die Lebensqualität verbessern und verlängern. Zudem hängt die Überlebensrate auch von der Lokalisation des synchronen Zweittumors ab. Bei Ösophaguskarzinomen gelten beispielsweise nur 30% der Tumore als operabel mit Heilungschance ¹⁴. Entscheidend für die Bewertung der Sinnhaftigkeit einer Panendoskopie ist unserer Meinung nach neben den bereits diskutierten

Ansätzen vor allem die Klassifizierung des Primärtumors. Patienten mit einem unheilbaren Tumorleiden, die aufgrund des Tumorwachstums aus anatomischen oder funktionellen Gründen keine kurative Resektion oder Strahlentherapie mehr erhalten können, einen stark reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, welcher die Durchführung einer Strahlentherapie unmöglich macht oder wenn sich bereits Fernmetasten gebildet haben, werden palliativ behandelt. Da diese Patienten zusätzlich unter physischen und psychischen Beschwerden leiden, sollte die Indikation für jeden weiteren Eingriff genauestens geprüft werden. In einem palliativen Setting raten wir deshalb auf eine Panendoskopie zu verzichten, da der Fund eines synchronen Zweittumors vermutlich keinen positiven Effekt auf die Überlebensrate oder den Behandlungsablauf der Patienten hat. Sollte der Zweittumor durch Verlegung eines Lumens, Druckschmerzen oder anderer Beschwerden jedoch symptomatisch werden, kann der Leidensdruck durch einen entsprechenden Eingriff minimiert werden. Beschwerden treten häufig allerdings nur bei einer fortgeschrittenen Größe des Zweittumors auf und können dann auch durch die minimalinvasivere und risikoärmere Bildgebung sichtbar gemacht werden. Nichtsdestotrotz erhalten diese Patienten meistens dennoch einen invasiven Eingriff zur Beschwerdelinderung. Das gleiche Vorgehen sollte bei Primärtumoren in fortgeschrittenen TNM- oder UICC-Stadien diskutiert werden. Wenn die Überlebensrate durch den Primärtumor bereits stark reduziert ist und durch die Panendoskopie vor allem kleine Vorläufer-/Läsionen entdeckt werden, die erst im Laufe der Zeit zu Problemen führen könnten, stellt sich auch hier die Frage, inwieweit eine Zweittumordetektion durch die Panendoskopie zielführend ist. In dieser Studie wiesen fünf Patienten mit synchronem Zweittumor beim Primärtumor ein Stadium I auf. Drei Patienten ein Stadium III und drei weitere Stadium IVA. Da die Lebenserwartung bei einem Stadium IV PEC stark reduziert ist, sollte die Sinnhaftigkeit einer Panendoskopie zur Zweittumordetektion bei diesen Patienten kritisch beurteilt werden, da sie auch nach erfolgreicher Tumordetektion nicht zwangsläufig von einer verbesserten Prognose profitieren.

Viele Autoren sind der Meinung, dass die Indikation der Panendoskopie für die Suche nach synchronen Zweittumoren differenziert betrachtet werden sollte. Koo et al. vertreten z.B. den Ansatz, dass Alkohol und Tabak das relative Risiko für die Entstehung von Zweittumoren bei Patienten mit einem T1 oder T2 Zungen-PEC erhöhen. Die Panendoskopie wird demnach als sinnvolle Methode bei Rauchern und Alkoholikern gesehen, aber als überflüssig bei Nichtrauchern und fehlendem oder geringem Alkoholkonsum. In deren Studie fanden sich keine synchronen Zweittumore in der risikofaktorfreen Gruppe ¹⁰⁸. Auch Noor et al. oder Valentin et al. sehen einen geringen Mehrwert einer Routinepanendoskopie bei Patienten ohne Risikofaktoren ^{45,107}. Die Ergebnisse unserer Studie decken sich allerdings nicht mit dieser Meinung, da ein Patient unseres Kollektivs trotz synchronem Zweittumor keine (angegebenen) Risikofaktoren aufwies. Auch wenn die Mehrzahl der Zweittumorpatienten

Risikofaktoren aufwies, ist nicht davon auszugehen, dass risikofaktorfremde Patienten nicht ebenfalls an einem synchronen Zweittumor erkranken können. Zudem kommt der Panendoskopie, wie bereits beschrieben, vor allem bei der Detektion von Tumoren in einem frühen Stadium sowie Vorläuferläsionen eine wichtige Rolle zu. Haerle et al. vertreten ebenfalls die Meinung, dass die Panendoskopie vor allem bei Zweittumoren in frühen Stadien einen Nutzen bringt¹³⁵. Gleichzeitig beschreiben sie finanzielle Vorteile der Panendoskopie im Vergleich zu spezifischen Untersuchungen wie der (18)F-FDG-PET/CT¹³⁵. Auch Kerawala et al. teilen die Meinung, dass die Panendoskopie nur wenig Equipment fordert und kostengünstiger ist als CT, MRT oder PET. Andere Stimmen sprechen von kosteneffizienteren Vorteilen durch die Nutzung von CT an Stelle der Panendoskopie. Allgemein wird die Panendoskopie aufgrund der geringen Menge an gefundenen synchronen Zweittumoren und dem im Gegensatz dazu häufigen Einsatz als nicht kosteneffizient beschrieben¹³¹. Parker et al. teilten die Meinung, dass die Kosten für die einzelnen endoskopischen Untersuchungen unverhältnismäßig hoch wären und sich lieber nur auf die Laryngoskopie als Routineeingriff konzentriert werden sollte. Genaue finanzielle Aspekte der Panendoskopie sind in der Literatur allerdings wenig belegt. Ursprünglich fanden die Untersuchungen von Larynx, Tracheobronchialtrakt und Gastrointestinaltrakt in getrennten Eingriffen statt¹⁴³. McGuirt et al. argumentierte jedoch, dass die Panendoskopie trotz verschiedener endoskopischer Vorgänge als eine Sitzung abgerechnet werden kann und die einzelnen Endoskopien nicht mehr als eigenständige Untersuchungen anzusehen sind¹⁴⁴. Heute wird die Panendoskopie nicht mehr ausschließlich mit starren Instrumenten durchgeführt und die einzelnen Bereiche nicht mehr in separaten Untersuchungen endoskopiert. Es ist möglich, mit technisch innovativen und flexiblen Geräten innerhalb einer Sitzung die Patienten ambulant zu behandeln und teure stationäre Aufenthalte zu vermeiden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Panendoskopie in Einzelfällen einen entscheidenden Beitrag in der Entdeckung und Behandlung von synchronen Zweittumoren leisten kann. Zwar ist die routinierte Anwendung im Falle der meisten Patienten wenig gewinnbringend, aber kann in Einzelfällen die Lebenserwartung steigern. Letztendlich sollte jeder gerettete Patient als wertvoller Gewinn betrachtet und nicht aufgrund der geringen Anzahl als hinfällig gesehen werden. Die möglichen Risiken während der Durchführung sollten bewusst abgewogen werden. Chirurgische Verletzungen sind, wie bei jedem invasiven Eingriff, auch maßgeblich von der Geschicklichkeit und Erfahrung des Behandlers abhängig. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass die seltenen aufgetretenen Komplikationen nicht schwerwiegend und im Gegensatz dazu die Panendoskopie bei einigen Patienten gewinnbringend für deren Lebenserwartung war. Die Ansicht, dass die Panendoskopie nur bei risikobehafteten Patienten durchgeführt werden sollte, können wir anhand unserer Ergebnisse nicht teilen. Trotzdem gibt es in der veröffentlichten Literatur Hinweise darauf, dass eine

Differenzierung zwischen Patienten mit unterschiedlichen Risikoprofilen oder anderen Faktoren sinnvoll sein kann und die Panendoskopie nicht bei jedem Patienten gleich eingesetzt werden sollte.

Zu weiteren Klärung dieser Fragen sind zielgerichtete prospektive Studien nötig. Die routinierte Panendoskopie bei HNSCC Patienten sollte unserer Meinung weiterhin durchgeführt werden, da die gewinnbringenden Eigenschaften den negativen Aspekten und Risiken überlegen sind. Allerdings sollte in Zukunft genauer geprüft werden, ob und inwieweit Patienten mit palliativmedizinischer Behandlung oder fortgeschrittenen Tumordiagnosen von diesem Eingriff profitieren.

5.6.5. Limitationen der Studie und Ausblick

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt, deren Daten erhoben wurden, bevor eine Hypothesenstellung erfolgte. Aufgrund der eingeschränkten Stichprobengröße dieser Studie gestaltet es sich schwierig, Verallgemeinerungen bezüglich einer umfassenderen Anwendbarkeit zu machen. Größere, prospektive Studien mit festgelegten klinischen Kriterien könnten dazu beitragen, ein besseres Verständnis für den Nutzen der Panendoskopie zu entwickeln. Dadurch könnten alle für die Studie benötigten Parameter genauestens festgelegt und dokumentiert werden und somit das Risiko von möglichen Dokumentationsfehlern minimiert werden. Es ist entscheidend, zukünftig eine präzise Klassifizierung von Patienten mit Zweitumoren vorzunehmen und eine geeignete Selektionsentscheidung darüber zu treffen, welche Patienten eine Panendoskopie, keine Panendoskopie oder Teiluntersuchungen (Laryngoskopie, Tracheobronchoskopie oder ÖGD) erhalten sollten. Es sollte verinnerlicht werden, dass die Routinepanendoskopie in der Regel mit Kosten, Risiken und einem zeitlichem Verzug verbunden ist und bei einem Großteil der Patienten ohne diagnostischen Nutzen durchgeführt wird.

Welche Möglichkeiten gäbe es, diesen Eingriff in der Zukunft gezielter zu nutzen? Der erste Schritt liegt in der Durchführung weiterer prospektiver und multizentrischer Studien mit einer hohen Patientenanzahl. Dadurch könnte eine Vielzahl an spezifischen Daten gesammelt werden, welche als Grundlage für die Entwicklung eines Prätestes genutzt werden könnten. Tumorpatienten könnten so spezifisch in verschiedene Gruppen aufgeteilt werden. Orientierung könnten andere Vortests wie beispielsweise der Wells-Score geben, welcher zur Bahnung weiterer diagnostischer Pfade bei Verdacht auf Lungenarterienembolie eingesetzt wird ¹⁴⁵. So könnten Parameter wie z.B. Geschlecht, Risikoanamnese, Alter, Grading, Tumorlokalisierung/-größe oder Allgemeinzustand ins Verhältnis zu Risiken und Vorteilen bei einer Panendoskopie gesetzt werden. Anders als beim Wells-Score, der auf einem Punktesystem basiert, wäre eine individuelle Gewichtung der oben genannten Parameter möglich, um anschließend darüber zu entscheiden, ob und in welchem Ausmaß die

Panendoskopie durchgeführt werden sollte. Eine adäquate Auswertung der immensen Datensätze stellt jedoch eine große Herausforderung dar. Nützlich hierfür könnte die Anwendung von künstlicher Intelligenz (AI) sein, welche sowohl im Alltag als auch in der Wissenschaft immer mehr in den Vordergrund rückt und sich stetig weiterentwickelt. Es könnten Informationen von Patienten mit synchronen Zweitumoren in einen Trainings-Datensatz eingespeist werden. Aus den gesammelten Informationen wäre die AI mithilfe von maschinellem Lernen in der Lage, verschiedene Diagnosepfade angepasst an die Patienten zu generieren. Damit wäre gewährleistet, dass nicht jeder Patient dieselbe Untersuchung erhält, sondern eine angepasst individuelle Diagnostik erfolgt. Auf diese Weise könnte bei den meisten Patienten eine Panendoskopie vermieden werden, während sie gleichzeitig gezielt bei Personen mit erhöhten individuellen Risikoprofilen vollumfänglich oder isoliert Anwendung finden könnte. Durch innovative Forschung und Weiterentwicklung der bisherigen Studienmodelle könnten sowohl Patienten als auch das Gesundheitssystem zukünftig von einer risikoärmeren und ökonomischeren Diagnostik profitieren.

6. Literaturverzeichnis

1. A. Teymoortash JAW. Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. 2012.
2. Priyank V. Rathod SVSl. Anatomy of Swallowing. *Springer* 2018.
3. Wittekind C MH-J, International Union against Cancer. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 2010; (7).
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; **45**(4-5): 309-16.
5. Wolff K.-D. NA, Rosumeck S, Sammain A, Follmann M. 3. Leitlinienreport der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“. 2012.
6. Rotzinger R, Bachtary B, Pica A, Weber DC, Ahlhelm F. [Malignant tumors of the oral cavity]. *Radiologe* 2020; **60**(11): 1038-46.
7. Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncol Rev* 2014; **8**(1): 244.
8. Siegfried Seeber HJS. Therapiekonzepte Onkologie. 2007; (5): 1851.
9. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998; **108**(2): 250-6.
10. Di Martino E, Rieger M, Hassan HA, et al. [Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies]. *Laryngorhinootologie* 2000; **79**(12): 711-8.
11. Morita M, Araki K, Saeki H, et al. Risk factors for multicentric occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract-analysis with a serial histologic evaluation of the whole resected-esophagus including carcinoma. *J Surg Oncol* 2003; **83**(4): 216-21.
12. Warren S, Gates O. The response of explanted human tumors to radiation. *Cancer Res* 1957; **17**(3): 163-6.
13. Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, Friesenecker J, Schusselbauer T. [Early detection of multiple tumors in primary diagnosis of oral carcinomas using panendoscopy]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999; **3**(2): 61-6.
14. Baumann I, Plinkert PK. [Panendoscopy. Reliable routine method for staging squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract?]. *HNO* 1996; **44**(9): 489-91.
15. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003; **39**(8): 770-80.
16. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; **28**(5): 390-8.
17. Prof. Dr. Katrin Hertrampf PDDMKD. S2k-Leitlinie. Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. *AWMF online* 2019.
18. Wolff K.-D. A-NB, Al-Sharif U., Beck J., Bikowski K., Bissinger O., Böhme P., BönteHieronymus I., Bootz F., Bozzato A., Budach W., Burkhardt A., Danker H., Eberhardt W., Engers K. FR, Frerich B., Gauler T., Gehrmann-Weide K., Germann G., Giannakopoulos N. G-HN, Grötz K., Hertrampf K., Hoffmann J., Horch R., et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-100OLI_S3-Diagnostik-Therapie-Mundhoehlenkarzinom_2021-03.pdf.
19. Monika Christ DJF, Dr. Jutta Hansmann, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz., Dr. Katrin Manegold DAP, Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
20. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997; **33**(5): 302-12.
21. Figuero Ruiz E, Carretero Pelaez MA, Cerero Lapiedra R, Esparza Gomez G, Moreno Lopez LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral* 2004; **9**(1): 14-23.

22. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; **30**(3): 411-6.
23. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health* 2001; **25**(4): 263-70.
24. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; **13**(10): 957-64.
25. Wienecke A, Barnes B, Lampert T, Kraywinkel K. Changes in cancer incidence attributable to tobacco smoking in Germany, 1999-2008. *Int J Cancer* 2014; **134**(3): 682-91.
26. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12**(10): 1091-4.
27. Bosetti C, Talamini R, Levi F, et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *Br J Cancer* 2002; **87**(11): 1230-3.
28. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs DR, Jr., La Vecchia C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2000; **54**(6): 487-9.
29. Oreggia F, De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 2001; **37**(2): 141-5.
30. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, et al. Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol* 2003; **14**(6): 907-12.
31. Toner M, O'Regan EM. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1. *Head Neck Pathol* 2009; **3**(3): 246-8.
32. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002; **81**(3): 192-7.
33. Jones TM, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland NJ. Waiting times during the management of head and neck tumours. *J Laryngol Otol* 2002; **116**(4): 275-9.
34. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J* 2000; **188**(5): 262-5.
35. Humphris GM, Ireland RS, Field EA. Randomised trial of the psychological effect of information about oral cancer in primary care settings. *Oral Oncol* 2001; **37**(7): 548-52.
36. Humphris GM, Ireland RS, Field EA. Immediate knowledge increase from an oral cancer information leaflet in patients attending a primary health care facility: a randomised controlled trial. *Oral Oncol* 2001; **37**(1): 99-102.
37. Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 1992; **70**(1): 14-9.
38. Day TA, Davis BK, Gillespie MB, et al. Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2003; **4**(1): 27-41.
39. de Vries N, Van der Waal I, Snow GB. Multiple primary tumours in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; **15**(1): 85-7.
40. Chow TL, Lee DT, Choi CY, Chan TT, Lam SH. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; **135**(9): 882-5.
41. Fielding D, Agnew J, Wright D, Hodge R. Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; **142**(3 Suppl 1): S20-6.
42. Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, et al. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; **67**(8): 1649-55.
43. Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, et al. Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; **47**(4): 279-83.
44. Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; **42**(8): 613-9.

45. Noor A, Stepan L, Kao SS, et al. Reviewing indications for panendoscopy in the investigation of head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2018; **132**(10): 901-5.
46. 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* 2011; **33**(7): 949-53.
47. Leuwer RM, Westhofen M, Schade G. Color duplex echography in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 1997; **18**(4): 254-7.
48. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopic study. *Cancer* 1982; **50**(6): 1195-9.
49. Leipzig B. Bronchoscopy in the staging and evaluation of head and neck carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; **92**(4 Pt 1): 373-6.
50. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; **111**(6): 1079-87.
51. Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; **257**(7): 389-92.
52. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, De Franciscis G, Calearo C. Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; **36**(6): 440-5.
53. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer--but what thickness? *Head Neck* 2003; **25**(11): 937-45.
54. Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Kosugi S, Tanabe T, Hatakeyama K. Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg* 2002; **87**(1): 38-44.
55. Hirvikoski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, et al. Enhanced apoptosis correlates with poor survival in patients with laryngeal cancer but not with cell proliferation, bcl-2 or p53 expression. *Eur J Cancer* 1999; **35**(2): 231-7.
56. Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2001; **19**(21): 4107-16.
57. Kovacs AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; **33**(5): 447-53.
58. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005; **93**(3): 279-86.
59. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope* 2000; **110**(10 Pt 1): 1764-72.
60. Rodgers LW, Jr., Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck* 1993; **15**(1): 16-9.
61. Levendag PC, Nowak PJ, van der Sangen MJ, et al. Local tumor control in radiation therapy of cancers in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1996; **19**(5): 469-77.
62. Castelli ML, Pecorari G, Succo G, Bena A, Andreis M, Sartoris A. Pectoralis major myocutaneous flap: analysis of complications in difficult patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; **258**(10): 542-5.
63. Azizzadeh B, Yafai S, Rawnsley JD, et al. Radial forearm free flap pharyngoesophageal reconstruction. *Laryngoscope* 2001; **111**(5): 807-10.
64. Makitie AA, Beasley NJ, Neligan PC, Lipa J, Gullane PJ, Gilbert RW. Head and neck reconstruction with anterolateral thigh flap. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **129**(5): 547-55.
65. Muldowney JB, Cohen JI, Porto DP, Maisel RH. Oral cavity reconstruction using the free radial forearm flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; **113**(11): 1219-24.
66. 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* 2008; **71**(2): 362-70.

67. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005; **10**(3): 215-24.
68. Bernier J. Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2009; **19**(1): 3-10.
69. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; **85**(1): 156-70.
70. Lamont EB, Vokes EE. Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol* 2001; **2**(5): 261-9.
71. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; **355**(9208): 949-55.
72. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; **27**(34): 5700-6.
73. Hartmann S, Seher A, Brands RC, et al. Influence of epidermal growth factor receptor expression on the cetuximab and panitumumab response rates of head and neck carcinoma cells. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; **42**(7): 1322-8.
74. Brands RC, Muller-Richter UD, De Donno F, et al. Co-treatment of wild-type EGFR head and neck cancer cell lines with afatinib and cisplatin. *Mol Med Rep* 2016; **13**(3): 2338-44.
75. Eckardt A, Wegener G, Karstens JH. [Preoperative radiochemotherapy of advanced resectable cancer of the oral cavity with cisplatin vs paclitaxel/carboplatin. Analysis of two multimodality treatment concepts]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; **10**(1): 30-6.
76. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; **11**(1): 21-8.
77. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; **20**(2): 138-44.
78. Akhtar S, Ikram M, Ghaffar S. Neck involvement in early carcinoma of tongue. Is elective neck dissection warranted? *J Pak Med Assoc* 2007; **57**(6): 305-7.
79. McGuirt WF, Jr., Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; **121**(3): 278-82.
80. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; **128**(7): 751-8.
81. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 1992; **28**(2-3): 426-30.
82. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer* 2002; **94**(4): 1131-41.
83. Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2001; **23**(5): 372-5.
84. Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999; **26**(7): 767-73.
85. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000; **110**(9): 1493-7.
86. Guntinas-Lichius ADuO. Endoskopische Diagnostik bei Tumoren des HNO-Traktes. *Springer Medizin* 2022.
87. Prof. Dr. Stephan Lang U-H-N-O. Patienteninformationen Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen
88. T. B. The role of panendoscopy in the staging of high risk head & neck squamous cell carcinoma prior to therapy: Is it of

value? 2006.

89. Neuchrist C, Formanek M. [Follow up in head and neck cancer]. *Wien Med Wochenschr* 2008; **158**(9-10): 273-7.
90. Taleh J. Stellenwert der Routinepanendoskopie im Rahmen der Nachsorge von Kopf-Hals-Tumorpatienten. 2013.
91. Schmidt H, Hormann K, Stasche N, Steiner W. [Tracheobronchoscopy and esophagoscopy in otorhinolaryngology. An assessment of current status]. *HNO* 1998; **46**(7): 643-50.
92. Aufklärungsbogen der Uniklinik Köln, Panendoskopie ggf. mit Gewebeentnahme. *Thieme Compliance*.
93. Tobias Kroll PS, Shachi Jenny Sharma, Claus Wittekindt, Jens Peter Klußmann. Sehen + Verstehen — Facharztwissen HNO *Thieme* 2015.
94. Peter C. Scriba AP. Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. 2011; **Springer Berlin**.
95. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**(2): 205-13.
96. Korenkov M, Dralle H, Klar E, et al. [Register of Difficult Surgical Situations]. *Zentralbl Chir* 2018; **143**(1): 55-9.
97. Team D. DATAtab: Online Statistics Calculator, Chi2-Test 2024.
98. studyflix. Chi Quadrat Test. 2024.
99. Dinneen LC, & Blakesley, B. C. Algorithm AS 62: A Generator for the Sampling Distribution of the Mann-Whitney U Statistic. 1973.
100. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. *Springer* 2016.
101. Langenstein H, Cunitz G. [Difficult intubation in adults]. *Anaesthetist* 1996; **45**(4): 372-83.
102. Chatterjee R, Gupta B, Bose S. Oral Screening for Pre-cancerous Lesions Among Areca-nut Chewing Population from Rural India. *Oral Health Prev Dent* 2015; **13**(6): 509-14.
103. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; **4 Suppl 1**: S216-25.
104. Rodés-Guirao SDuL. Why do women live longer than men? *Our World in Data* 2023.
105. Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**(5): 551-7.
106. Panosetti E, Arnold W, Muller W. [Site and incidence of multiple cancers in patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract]. *Laryngorhinootologie* 1990; **69**(9): 449-53.
107. Valentin A, Goetz M, Hetzel J, Reinert S, Hoefert S. Routine panendoscopy in oral squamous cell cancer patients: mandatory or facultative? *Clin Oral Investig* 2021; **25**(3): 1245-54.
108. Koo K, Harris R, Wiesenfeld D, Iseli TA. A role for panendoscopy? Second primary tumour in early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *J Laryngol Otol* 2015; **129 Suppl 1**: S27-31.
109. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; **101**(2 Pt 1): 105-12.
110. Szeimies R-M. Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. *Thieme* 2010.
111. N. Stasche AS. Kopf-Hals-Karzinome. *Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie* 2010.
112. H.-J. Schmoll. K. Höffken KP. Kompendium Internistische Onkologie. *Springer Verlag* 2006.
113. Metzger K, Horn D, Pfeiffer T, et al. Is panendoscopy a necessary staging procedure in patients with lacking risk factors and oral squamous cell carcinoma? *J Craniomaxillofac Surg* 2019; **47**(12): 1968-72.

114. Koerdt S, Raguse JD, Neumann F, et al. Value of Panendoscopy in the Identification of Synchronous Malignancies in Patients Suffering from Oral Squamous Cell Carcinoma Without Clinical Signs of a Second Primary Tumor. *Anticancer Res* 2021; **41**(4): 2039-44.
115. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; **258**(4): 177-83.
116. Davidson J, Gilbert R, Irish J, et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head Neck* 2000; **22**(5): 449-54; discussion 54-5.
117. Lunn JN, Devlin HB. Lessons from the confidential enquiry into perioperative deaths in three NHS regions. *Lancet* 1987; **2**(8572): 1384-6.
118. Eichhorn JH. Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology* 1989; **70**(4): 572-7.
119. Kim MK, Deschler DG, Hayden RE. Flexible esophagoscopy as part of routine panendoscopy in ENT resident and fellowship training. *Ear Nose Throat J* 2001; **80**(1): 49-50.
120. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; **107**(2): 430-2.
121. Alzeer AH, Al-Otair HA, Al-Hajjaj MS. Yield and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy in a teaching hospital. *Saudi Med J* 2008; **29**(1): 55-9.
122. Kubba H, Spinou E, Brown D. Is same-day discharge suitable following rigid esophagoscopy? Findings in a series of 655 cases. *Ear Nose Throat J* 2003; **82**(1): 33-6.
123. Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, et al. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003; **66**(3): 271-6.
124. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008; **87**(1): 3-16.
125. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. *Phys Med Biol* 2003; **48**(2): 139-55.
126. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; **21**(3): 555-63.
127. Goldmeier E. Limits of Visibility of Bronchogenic Carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1965; **91**: 232-9.
128. Dreiseidler T, Alarabi N, Ritter L, et al. A comparison of multislice computerized tomography, cone-beam computerized tomography, and single photon emission computerized tomography for the assessment of bone invasion by oral malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; **112**(3): 367-74.
129. Naidu H, Noordzij JP, Samim A, Jalisi S, Grillone GA. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of in-office cup forcep biopsies versus operating room biopsies for laryngopharyngeal tumors. *J Voice* 2012; **26**(5): 604-6.
130. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer* 2004; **101**(9): 2028-33.
131. Kerawala CJ, Bisase B, Lee J. Panendoscopy and simultaneous primary tumours in patients presenting with early carcinoma of the mobile tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; **47**(5): 363-5.
132. T.R. H. Harrison`s Principles of Internal Medicine. *ABW Wissenschaftsverlag* 2001.
133. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **129**(11): 1173-8.
134. Goerres GW, Schmid DT, Gratz KW, von Schulthess GK, Eyrich GK. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2003; **39**(6): 547-51.
135. 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* 2010; **32**(3): 319-25.

136. Lewis-Jones H, Colley S, Gibson D. Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; **130**(S2): S28-S31.
137. Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; **90**(5 Pt 1): 460-4.
138. Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? *Am J Surg* 1988; **155**(6): 750-3.
139. Denny JC, Keane WM, Atkins JP, Jr. Fiberoptic bronchoscopy: review of 1,000 cases. *Ear Nose Throat J* 1983; **62**(10): 65, 8-70, 4-6 passim.
140. Grossman TW, Toohill RJ, Lehman RH, Duncavage JA, Malin TC. Role of esophagoscopy in the evaluation of patients with head and neck carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; **92**(4 Pt 1): 369-72.
141. Shapshay SM, Hong WK, Fried MP, Sismanis A, Vaughan CW, Strong MS. Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; **88**(4): 373-7.
142. Watanabe A, Hosokawa M, Taniguchi M, Tsujie H, Sasaki S. Impact of endoscopic screening on early detection of hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 2006; **28**(4): 350-4.
143. Parker JT, Hill JH. Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope* 1988; **98**(2): 147-9.
144. McGuirt WF. Panendoscopy. *Laryngoscope* 1988; **98**(6 Pt 1): 688.
145. Leitlinienkoordination: Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle KNSA, Steinbacher Hohl 2-26 FaM, et al. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2015.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches modifiziert nach Priyank V. ²	12
Abbildung 2: Einteilung der zervikalen Lymphknotenlevel nach Robbins ¹	21
Abbildung 3: Flussdiagramm der in- und exkludierten Patienten dieser Studie	27
Abbildung 4: Altersklassen aufgeteilt nach Patientenanzahl und Geschlecht	32
Abbildung 5: Risikofaktoren aufgeteilt nach prozentualem Anteil.	33
Abbildung 6: Komorbiditäten und Patientenanzahl.	34
Abbildung 7: Kombination der Anzahl der Komorbiditäten aufgeteilt nach Patientenanzahl.	35
Abbildung 8: Antikoagulantien und Patientenanzahl	36
Abbildung 9: Thrombozytenaggregationshemmer und Patientenanzahl.	37
Abbildung 10: Komplikationen bei der Panendoskopie in Prozent	38
Abbildung 11: Schwierige Intubation in Prozent	39
Abbildung 12: Eingeschränkte Durchführung der Panendoskopie in Prozent.	40
Abbildung 13: Lokalisationen der zusätzlichen Probenentnahmen während der Panendoskopie.	41
Abbildung 14: Standort der Biopsie in Prozent.	42
Abbildung 15: Bildgebung zur präoperativen Diagnostik aufgeteilt nach der Durchführungssumme	43
Abbildung 16: Lokalisation Primärtumor aufgeteilt nach Patientenanzahl.	44
Abbildung 17: UICC-Stadien der Primärtumore aufgeteilt nach Patientenanzahl	45
Abbildung 18: Grading und Patientenanzahl	46
Abbildung 19: R-Stadien und Patientenanzahl.	47
Abbildung 20: Rezidive in Prozent.	48
Abbildung 21: Synchroner Zweittumor, Leukoplakie und kein synchroner Zweittumor/Leukoplakie in Prozent	49
Abbildung 22: Altersklassen der synchronen Zweittumor-/Leukoplakiepatienten aufgeteilt nach Geschlecht und Patientenanzahl.	50
Abbildung 23: Lokalisationen der Zweittumore und Leukoplakien in Gruppen.	52
Abbildung 24: Genaue Lokalisationen der Zweittumore und Leukoplakien.	53
Abbildung 25: UICC-Stadien der Primärtumore bei Patienten mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach Patientenanzahl	54
Abbildung 26: Risikofaktoren bei Patienten mit Primärtumor und mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie in Prozent	55
Abbildung 27: Zweittumor alleinig durch Panendoskopie detektiert	57

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation (Primärtumor) modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	17
Tabelle 2: N-Klassifikation (regionäre Lymphknotenmetastasen) modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	17
Tabelle 3: M-Klassifikation modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	18
Tabelle 4: Tumorstadien nach UICC-Kriterien modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	18
Tabelle 5: Grading modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	19
Tabelle 6: R-Status modifiziert nach der S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	19
Tabelle 7: Modifikationen der Neck Dissection angelehnt an die S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ⁶	21
Tabelle 8: Clavien-Dindo Klassifikation modifiziert nach Dindo et al ⁹⁵	26
Tabelle 9: Altersklassen aufgeteilt nach Geschlecht, sowie absoluter und relativer Patientenanzahl.	31
Tabelle 10: Risikofaktoren aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.....	32
Tabelle 11: Komorbiditäten aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.	33
Tabelle 12: Kumulationen der Komorbiditäten aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.	34
Tabelle 13: Antikoagulantien aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.....	35
Tabelle 14: Thrombozytenaggregationshemmer aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.	36
Tabelle 15: Komplikationen nach Clavien-Dindo während der Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.....	37
Tabelle 16: 7 Patienten mit Schleimhautblutungen bei der Panendoskopie und der Zusammenhang mit deren Komorbiditäten, Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation.....	38
Tabelle 17: Schwierige Intubation aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl. .	39
Tabelle 18: Durchführbarkeit der Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenanzahl.	39
Tabelle 19: Lokalisationen der zusätzlichen Probenentnahmen während der Panendoskopie.	40

Tabelle 20: Standort der Biopsie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl. ...	41
Tabelle 21: Bildgebung zur präoperativen Diagnostik in absoluten und relativen Zahlen.....	42
Tabelle 22: Primärtumor Lokalisation aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	43
Tabelle 23: UICC-Stadien der Primärtumore aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	44
Tabelle 24: Grading aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.....	45
Tabelle 25: R-Stadium aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.....	46
Tabelle 26: Primärtumor als Rezidiv aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	47
Tabelle 27: Synchroner Zweittumor, Leukoplakie und kein synchroner Zweittumor/ Leukoplakie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	48
Tabelle 28: Altersklassen der synchronen Zweittumor-/Leukoplakiepatienten aufgeteilt nach Geschlecht sowie absoluter und relativer Patientenzahl.....	49
Tabelle 29: Altersklassen der Patienten ohne synchronen Zweittumor aufgeteilt nach Geschlecht sowie absoluter und relativer Patientenzahl.....	50
Tabelle 30: Lokalisation der Zweittumore und Leukoplakien aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.....	51
Tabelle 31: Zusammenhang der Lokalisation zwischen Primärtumor und Lokalisation des Zweittumors oder der Leukoplakie.	53
Tabelle 32: UICC-Stadien der Primärtumore bei Patienten mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	54
Tabelle 33: Risikofaktoren bei Patienten mit Primärtumor und mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	55
Tabelle 34: Risikofaktoren bei Patienten mit Primärtumor ohne synchronen Zweittumor bzw. Leukoplakie aufgeteilt nach Patientenzahl und Prozent.	56
Tabelle 35: Pack years der Patienten mit und ohne synchronen Zweittumor/Leukoplakie....	56
Tabelle 36: Zweittumordetektion alleinig durch Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.....	57
Tabelle 37: Leukoplakiedetektion alleinig durch Panendoskopie aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.....	57
Tabelle 38: Detektion von Leukoplakie und Zweittumor aufgeteilt nach absoluter und relativer Patientenzahl.	58
Tabelle 39: Nullhypothese.....	59
Tabelle 40: Zusammenfassung des Veränderungstests nach McNemar bei verbundenen Stichproben.....	59

Tabelle 41: Kreuztabelle von Patienten mit synchronem Zweittumor/Leukoplakie und Risikofaktoren	60
Tabelle 42: Chi-Quadrat-Tests	60
Tabelle 43: Chi-Quadrat-Tests	60
Tabelle 44: Chi-Quadrat-Tests	61
Tabelle 45: Ränge	61
Tabelle 46: Teststatistiken	62