

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Wert der Panendoskopie für die Detektion synchroner
Zweitkarzinome bei Patienten mit oralem
Plattenepithelkarzinom – eine retrospektive Untersuchung

The value of panendoscopy for identifying synchronous
second primary malignancies in patients suffering from oral
squamous cell carcinoma – a retrospective study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Neumann
aus Templin

Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorwort

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

KOERDT, S., RAGUSE, J. D., NEUMANN, F., BECK-BROICHSITTER, B., KREUTZER, K., NEUMANN, K., HEILAND, M. & DOLL, C. 2021. 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*, 41, 2039-2044. / 03.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
Abstract	X
Deutsch	X
English	XI
1 Einleitung	13
1.1 Das Mundhöhlenkarzinom	14
1.1.1 Ätiologie	14
1.1.2 Pathogenese.....	16
1.1.3 Epidemiologie	18
1.1.4 Diagnostik	19
1.1.5 Stadieneinteilung	20
1.1.6 Therapie.....	22
1.2 Zweitkarzinome	25
1.2.1 Definition	25
1.2.2 Prävalenz und Prognose.....	26
1.2.3 Diagnostik	28
1.3 Die Panendoskopie	28
1.3.1 Verfahren	28
1.3.2 Diagnostik von Zweitkarzinomen	29
1.4 Ziel der Arbeit.....	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Ethikerklärung	33
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	33

Inhaltsverzeichnis

2.3	Ablauf der Panendoskopie	33
2.3.1	Die starre Panendoskopie.....	34
2.3.2	Die flexible Panendoskopie.....	34
2.4	Datenerfassung.....	35
2.5	Statistische Analyse	38
3	Ergebnisse	40
3.1	Deskriptive Statistik.....	40
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	40
3.1.2	Tumorspezifische Parameter.....	41
3.1.3	Präoperativer Status	44
3.1.4	Panendoskopie	45
3.1.5	Zweitkarzinome.....	48
3.1.6	Gruppenvergleiche.....	52
3.2	Überlebenszeitanalyse.....	58
4	Diskussion.....	65
4.1	Stellenwert der Panendoskopie im Hinblick auf den Nutzen und das Auftreten möglicher Komplikationen	65
4.2	Panendoskopie hinsichtlich des individuellen Risikoprofils.....	72
4.3	Positronen-Emissions-Tomografie als Alternative zur Panendoskopie?.....	73
4.4	Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	74
4.5	Schlussfolgerungen.....	75
5	Literaturverzeichnis.....	77
6	Eidesstattliche Versicherung.....	84
7	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	85
8	Lebenslauf	86
9	Publikationsliste	87
9.1	Veröffentlichungen	87
9.2	Kongressbeiträge	87

Inhaltsverzeichnis

10 Danksagung.....	88
11 Bescheinigung Statistik.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht zum Zeitpunkt der OP 40

Abbildung 2: Tumorlokalisation 41

Abbildung 3: cT-Status 41

Abbildung 4: cN-Status 42

Abbildung 5: cM-Status 43

Abbildung 6: UICC-Stadium klinisch..... 43

Abbildung 7: Alkoholkonsum als Risikofaktor in der Vorgeschichte 44

Abbildung 8: Rauchen als Risikofaktor in der Vorgeschichte 45

Abbildung 9: Panendoskopie nach Anästhesieform 46

Abbildung 10: Panendoskopie nach Art des Endoskops..... 47

Abbildung 11: Panendoskopie nach Erfahrungslevel des Operateurs 47

Abbildung 12: Verdacht auf Zweitkarzinom in der Panendoskopie 49

Abbildung 13: Verdacht auf Zweitkarzinom in der Computertomografie 49

Abbildung 14: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom Rauchen 53

Abbildung 15: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum 54

Abbildung 16: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom klinischen UICC-
Status 55

Abbildung 17: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit des cT-Status 56

Abbildung 18: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit des cN-Status..... 57

Abbildung 19: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit der Lokalisation des
Primärtumors 58

Abbildung 20: Kaplan-Meyer-Kurve zum Gesamtüberleben (nach Geschlechtern).. 59

Abbildung 21: Kaplan-Meyer-Kurve zum krankheitsfreien Überleben (nach
Geschlechtern) 60

Abbildung 22: Kaplan-Meyer-Kurve zum Gesamtüberleben (nach Auftreten von
Zweitkarzinomen) 61

Abbildung 23: Kaplan-Meyer-Kurve zum Gesamtüberleben (nach Lokalisation des
Primärtumors)..... 62

Abbildung 24: Kaplan-Meyer-Kurve zum Gesamtüberleben (für den Risikofaktor
Rauchen)..... 63

Abbildung 25: Kaplan-Meyer-Kurve zum Gesamtüberleben (für den Risikofaktor
Alkohol)..... 64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadium der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind.....	21
Tabelle 2: N-Stadium der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind	21
Tabelle 3: M-Stadium der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind	22
Tabelle 4: G-Status der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind	22
Tabelle 5: Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind.....	22
Tabelle 6: Anatomische Grenzen der Level der Halslymphknoten nach Robbins.....	24
Tabelle 7: Formen der Neck-dissection nach Robbins	24
Tabelle 8: Klinische Symptome im Kopf-/Hals-Bereich	45
Tabelle 9: Klinische Parameter von Patienten mit synchronem Zweitkarzinom	50
Tabelle 10: Klinische Parameter von Patienten mit metachronem Zweitkarzinom....	51
Tabelle 11: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADT	Aerodigestivtrakt
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
CT	Computertomografie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CUP	Cancer of unknown primary (Metastasierung ohne bekannten Primärtumor)
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECS	extracapsular spread (kapselüberschreitendes Wachstum)
ERND	extended radical neck-dissection (erweiterte radikale Neck-dissection)
G	Grading (Grad der Tumordifferenzierung)
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
GY	Gray
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HNSCC	Head & Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches)
HPV	Humanes Papillomavirus
ITN	Intubationsnarkose
LA	Lokalanästhesie
M	Fernmetastasierung
M.	Musculus
MHK	Mundhöhlenkarzinom (hier synonym für orales Plattenepithelkarzinom)

Abkürzungsverzeichnis

MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
MRND	modified radical neck-dissection (modifiziert radikale Neck-dissection)
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Lymphknotenstatus
ND	Neck-dissection
OLP	Oraler Lichen planus
OP	Operation
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PE	Probeentnahme
PET	Positronenemissionstomografie
pRB	Retinoblastom-Protein
PSA	Panoramaschichtaufnahme
RCT	Radiochemotherapie
RND	radical neck-dissection (radikale Neck-dissection)
SLN	Sentinel lymph node (Wächterlymphknoten)
SND	selective neck-dissection (selektive Neck-dissection)
T	Tumorgröße/-ausbreitung
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TNM	Tumor-Nodus-Metastase (Klassifikation maligner Tumoren) cTNM – clinical TNM pTNM – postoperativ histologischer TNM
UICC	Union internationale contre le cancer

Abstract

Abstract

Deutsch

Einleitung

Die Panendoskopie stellt eine Standarduntersuchung im Rahmen der klinischen Ausbreitungsdiagnostik (sog. Staging) oraler Plattenepithelkarzinome dar. Ihr primärer Nutzen besteht im Ausschluss synchroner Zweitkarzinome mit Lokalisation im oberen Aerodigestivtrakt. Im Rahmen dieser Arbeit soll der Stellenwert der Panendoskopie als Routineintervention vor dem Hintergrund einer scheinbar sinkenden Prävalenz synchroner Zweitkarzinome in einem Patientenkollektiv mit einem primären oralen Plattenepithelkarzinom untersucht werden.

Material und Methoden

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 265 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2017 aufgrund eines primären oralen Plattenepithelkarzinoms in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité – Universitätsmedizin operativ in kurativer Absicht behandelt wurden. Es wurden hierbei nur Patienten eingeschlossen, welche im Rahmen des Stagings eine Panendoskopie erhalten haben.

Ergebnisse

Es wurden 265 Patienten (99 weiblich, 166 männlich) eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 63,3 Jahren mit einer Spannweite von 26 – 96 Jahren. Das Follow-up betrug im Mittel 25,88 Monate ($\pm 20,479$ Standardabweichung). Insgesamt fanden sich im Kollektiv 23 Zweitkarzinome (8,7%), davon waren fünf synchron (1,9%) und 18 metachron (6,8%). Zwei der synchronen Zweitkarzinome (0,8%) wiesen hierbei eine Lokalisation im oberen Aerodigestivtrakt und somit in mittels Panendoskopie zugänglichen Arealen auf. Zehn der 18 metachronen Zweitkarzinome (3,8%) befanden sich in via Panendoskopie erreichbaren Lokalisationen.

Bei allen Patienten mit synchronen sowie bei 17 von 18 Patienten mit metachronen Zweitkarzinomen lag mindestens einer der Risikofaktoren Alkohol und Rauchen vor. Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang von fortgeschrittenem Tumorstadium und dem Auftreten von Zweitkarzinomen.

Abstract

Diskussion

Die Prävalenz synchroner Zweitkarzinome bei oralen Plattenepithelkarzinomen ist gering. Der Anteil davon mittels Panendoskopie detektierbarer Zweitkarzinomen war noch geringer. Daher ist der Stellenwert der Panendoskopie als Standardverfahren kritisch zu hinterfragen, es sollte eine patientenindividuelle Abwägung, basierend auf klinischen Symptomen und dem individuellen Risikoprofil, erfolgen.

English

Objectives:

Panendoscopy is used as a standard examination for detecting synchronous primary malignancies of the upper aerodigestive tract in patients suffering from oral squamous cell carcinomas. The aim of this study is to evaluate the value of panendoscopy as standard procedure, referring to seemingly decreasing prevalence of second primary malignancies in a patient population suffering from primary oral squamous cell carcinoma.

Material and methods:

This retrospective study includes 265 patients with histologically diagnosed oral squamous cell carcinoma who received surgical treatment between 1st January 2012 – 31st December 2017 at Charité Universitätsmedizin Berlin, Department for Oral and Maxillofacial Surgery. All patients included must have undergone panendoscopy.

Results:

All together 265 patients have been included (99 female, 166 male) in this study. Mean age was 63.3 years, ranging from 26 – 96 years. Mean follow-up was 25.88 months (± 20.479 standard deviation). In total, 23 second primary malignancies were detected which include five synchronous primary malignancies (1.9%) and 18 metachronous second primary malignancies (6.8%). Two of the five synchronous primary malignancies (0.8%) were located within the upper aerodigestive tract thus were reachable via panendoscopy. Also ten of the 18 metachronous primary malignancies (3.8%) were located in the upper aerodigestive tract and thereby in an area reachable via panendoscopy. All synchronous second primary malignancies were diagnosed in

Abstract

patients with either regular alcohol or tobacco abuse or both. 17 of the 18 patients diagnosed with metachronous second primary malignancies also were presenting with alcohol and/or tobacco abuse as a risk factor. Furthermore, this study indicated a correlation between advanced tumor stages and the occurrence of second primary malignancies.

Conclusion:

Synchronous primary carcinomas show low prevalence in patients suffering from oral squamous cell carcinoma. Also, prevalence of synchronous second primary malignancies reachable via panendoscopy is even lower. Therefore, the value of panendoscopy, especially in patients without typical risk factors and clinical signs indicating the presence of synchronous second primary malignancies, should be questioned and critically reevaluated, considering individual risk stratification for each patient.

1 Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom stellt mit einem Anteil von rund 84% die mit Abstand häufigste Tumorentität im Kopf-Hals-Bereich dar. Jährlich erkranken in Deutschland beinahe 15.000 Menschen neu an Karzinomen in Mundhöhle und Rachenraum, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate mit 44-61 % niedrig ist (Erdmann et al., 2021).

Als ein Charakteristikum der Kopf-Hals-Tumoren wird in der Literatur häufig das Auftreten von Zweitkarzinomen im Zusammenhang mit einer primären malignen Erkrankung im Kopf-Hals-Bereich beschrieben. Die angegebene Prävalenz dieser Zweitkarzinome schwankt dabei je nach Untersuchung stark zwischen 0,5 und 26%. (Haughey et al., 1992, Min et al., 2019, Metzger et al., 2019). Eine im Vergleich zu anderen Kopf-Hals-Karzinomen verhältnismäßig hohe Prävalenz von Zweitkarzinomen findet sich bei primären Mundhöhlenkarzinomen (MHK; im Folgenden synonym für orale Plattenepithelkarzinome verwendet) (Popella et al., 1999).

Die Panendoskopie dient im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik (sog. Staging) von MHKs als Diagnostikum zur Detektion von Zweitkarzinomen. Nach der aktuellen S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ aus dem Jahr 2021 wird in der Stellungnahme zur klinischen Untersuchung in der Primärdiagnostik von Mundhöhlenkarzinomen festgehalten, dass „wegen eines möglichen Vorhandenseins synchroner Zweitkarzinome im Bereich des Pharynx oder Larynx (...) die Spiegeluntersuchung oder im Falle von radiologisch oder spiegelbefundlich auffälligen Befunden eine zusätzliche Endoskopie zur klinischen Primärdiagnostik beim Mundhöhlenkarzinom (gehört)“ (Wolff et al., 2021). Ein solches Zweitkarzinom ist nach Warren und Gates räumlich vom Primärtumor getrennt, seine Malignität histologisch belegt, zudem darf es sich um keine Metastase des Primärtumors handeln (Warren and Gates, 1932).

In der Literatur herrscht allerdings kein Konsens darüber, ob die Panendoskopie tatsächlich ausnahmslos bei jedem Patienten mit einem MHK durchzuführen ist oder lediglich im Falle bestimmter Risikokonstellationen oder -gruppen beziehungsweise bei entsprechender Symptomatik zum Einsatz kommen sollte. Ebenso ist umstritten, welchen diagnostischen Mehrwert die Panendoskopie im Vergleich zu anderen Methoden der Diagnostik von Zweitkarzinomen, wie beispielsweise bildgebenden Verfahren, hat (Dammer et al., 1999, Koo et al., 2015).

Einleitung

Daher soll vorliegende Arbeit durch die Aufarbeitung klinischer Daten einen Beitrag zur Abschätzung des Risikos eines Auftretens von Zweitkarzinomen bei bestehendem Mundhöhlenkarzinom sowie des Werts der Panendoskopie für die Diagnostik ebendieser im Rahmen des Tumorstagings leisten.

1.1 Das Mundhöhlenkarzinom

1.1.1 Ätiologie

Als einer der häufigsten und bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung von MHKs gilt das Tabakrauchen bzw. -kauen. Im Tabak befinden sich mindestens 3050 verschiedene Verbindungen, viele dieser sind karzinogen. Besonders bedeutend in der Entstehung von MHKs sind hierbei die aromatischen Kohlenwasserstoffe sowie die tabakspezifischen N-Nitrosamine (Reichart, 2000). So erhöht sich nachweislich mit steigender Menge und Dauer des Rauchens auch das Risiko für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms. Ebenso kann durch einen Rauchstopp wiederum das Risiko für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms sinken (Blot et al., 1988). Das Risiko eines Rauchers im Vergleich zu einem Nichtraucher ist dabei im Durchschnitt siebenfach erhöht, das eines ehemaligen Rauchers ca. 1,6-fach (Levi et al., 1998). Letzteres ist allerdings umstritten, es existieren ebenso Studien, laut denen ein Rauchstopp das Risiko nicht signifikant senken kann. In einigen Regionen erweist sich das Betelkauen als ein ebenso großer Risikofaktor (Balaram et al., 2002).

Ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor stellt der Konsum von Alkohol dar. Auch hierbei ist ein steigendes Risiko für das Auftreten eines MHK mit steigendem Alkoholkonsum assoziiert (Balaram et al., 2002). Während ein niedriger Alkoholkonsum von 1-2 Drinks/Tag das Risiko nur leicht (1-1,3-fach) erhöht, so erhöht ein starker Alkoholkonsum von mehr als vier Drinks das Risiko vier- bis sechsfach. Auch beim Alkohol lässt sich also eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen (Tramacere et al., 2010). Hierbei scheint vor allem der Konsum von Bier und insbesondere Spirituosen für die Karzinogenese besonders relevant zu sein. Zwar kann auch ein alleiniger Alkoholkonsum zur Entstehung eines MHK führen, jedoch kommt es durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol und dem Rauchen von Tabakwaren zu einer verstärkten kanzerogenen Wirkung dieser Noxen und zu einem 14-fach erhöhtem Risiko (Lissowska et al., 2003). Der Konsum von Alkohol und Tabak scheint hierbei zu einer Mutation im p53-Gen zu führen, welche sich in gut der Hälfte aller MHKs

Einleitung

nachweisen lässt, vor allem bei Patienten mit vorangegangenem Alkohol- und/oder Tabakabusus (Brennan et al., 1995). Auch eine genetische Prädisposition für bestimmte Genmutationen sowie eine erhöhte p53-Expression werden diskutiert (Shillitoe et al., 2000).

Eine weitere Rolle in der Entstehung von MHKs kann ebenso die Ernährung spielen. Der Konsum von Gemüse, Kreuzblütlern, Knoblauch und Zwiebeln kann das Karzinomrisiko signifikant senken. Auch Tomaten und Früchte (vor allem Zitrusfrüchte) können zu einer Risikoreduktion führen. Äpfel und Cranberrys sorgen aufgrund ihrer hohen antioxidativen Wirkung ebenfalls für eine signifikante Senkung des Karzinomrisikos (Turati et al., 2015). Der regelmäßige Konsum von rotem, Schweine- und verarbeitetem Fleisch sowie Eiern dagegen kann das Risiko erhöhen. Auch besteht ein Zusammenhang zwischen schlechter Mundhygiene und MHKs sowie ein inverser Zusammenhang zwischen regelmäßigen Zahnarztbesuchen und dem Auftreten von MHKs. Die Anzahl fehlender Zähne ist hierbei direkt mit einem steigenden Karzinomrisiko assoziiert (Lissowska et al., 2003).

Allerdings ist kein direkter Zusammenhang zwischen dem Tragen von Prothesen und MHKs bekannt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine aufgrund eines Reparatur- oder Unterfütterungsbedarfs schlechtsitzende Prothese zu einer Risikoerhöhung beitragen kann. Putzen die Patienten seltener als einmal täglich die Zähne, ist ebenfalls ein Risikoanstieg zu verzeichnen. Orale Ulzerationen, Zahnrontgenbilder, Zahnfrakturen, Kavitäten/Karies, zahnbezogene Entzündungen und Füllungen haben als alleinige Faktoren keinen Einfluss auf das Risiko für ein MHK (Zheng et al., 1990).

Ein weiterer Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) ist eine Infektion mit Humanen Papillomaviren. So sind 20-25% der HNSCCs mit HPV (Humanen Papillomaviren) assoziiert, jedoch sind hierbei vorwiegend Oropharynx-Karzinome betroffen (Chung and Gillison, 2009). Der Einfluss von HPV auf die Entstehung von MHKs ist umstritten (Doll et al., 2022). Die Prävalenz des für die Karzinogenese oropharyngealer Karzinome wesentlichen HPV-16 wird für MHKs in der Literatur mit einer Seropositivität von rund 8% angegeben, eine Erhöhung des Risikos der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms findet sich nicht. Dahingegen erhöht sich das Risiko für HNSCC im Allgemeinen bei HPV-16-Seropositivität um das Siebenfache. HPV-16-positive Tumoren finden sich dabei häufiger bei Nichtrauchern als bei Rauchern (Dahlstrom et al., 2003). Vor allem ist eine HPV-16-Assoziation bei

Einleitung

Tonsillenkarcinomen beschrieben, wo eine HPV-16-Seropositivität das Risiko mehr als 19-fach erhöht. Eine explizite Assoziation zwischen sexuellen Präferenzen und MHKs ist nicht belegt (Pintos et al., 2008).

1.1.2 Pathogenese

Der Mechanismus der Karzinogenese lässt sich im Wesentlichen in drei Phasen unterteilen: Initiation, Promotion und maligne Transformation. Dabei kommt es unter Karzinogeneinfluss zunächst zu einer präkarzinogenen Wirkung desselben im Sinne einer Latenzperiode mit Ausbildung von Epitheldysplasien sowie entzündlichen Veränderungen. Unter kontinuierlichem Karzinogeneinfluss folgt die epikarzinogene Wirkung mit der Umwandlung ins Papillomstadium und somit erster tumoröser Proliferation. Schließlich folgt die metakarzinogene Wirkung mit der malignen Transformation des Papilloms, welche wesentlich durch beginnendes invasives Wachstum gekennzeichnet ist. (Berenblum, 1941). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Dosis, Zeit und Auftreten eines Tumors bei Applikation von Karzinogenen, wobei eine Abhängigkeit von der Potenz des jeweiligen Karzinogens besteht. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Karzinogens und der Entstehung eines malignen Tumors, zudem kommt es zu kumulativen und irreversiblen Effekten im Gewebe. Tumorpromoter sind dabei in der Lage, die Effekte von Karzinogenen zu potenzieren. So entstehen präneoplastische Areale durch den Einfluss von Karzinogenen bzw. kommt es in vorbestehenden präneoplastischen Arealen unter Karzinogeneinfluss zu einer malignen Transformation (Kunz et al., 1983).

Eine wichtige Rolle spielen in diesem Prozess Transformationen des Tumorsuppressorgens p53. Unter physiologischen Bedingungen ist dieses für die Kontrolle der Zellproliferation zuständig und wirkt als Mediator für die Apoptose. Durch Mutationen wie Deletionen oder Basensubstitutionen in den biologisch aktiven Regionen verliert es seine Funktion in der Wachstumsregulation und ist als dominantes Onkogen wesentlich an der malignen Entartung von Geweben beteiligt. Die Basensubstitution ist dabei spezifisch für endogene und exogene Mutagene, daher kann das Spektrum der Mutation Aufschluss über den Mutationsursprung geben. Endogene Ursachen für eine Mutation stellen dabei unter anderem oxidativer Stress durch freie Radikale aus biologischen Prozessen und Replikationsfehler der DNA dar,

Einleitung

exogene Ursachen sind beispielsweise N-Nitrosamine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). Diese finden sich unter anderem im Tabakrauch und verursachen DNA-Schäden durch Basensubstitution sowie üben toxische Einflüsse auf die Zellproliferation und –regeneration aus, woraus Replikationsfehler resultieren. Eine Überexpression von p53 korreliert mit einem hohen Tabakkonsum. Bei ca. 60% der Patienten mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich findet sich eine p53-Überexpression, die Prognose dieser Patienten ist in einem späten Stadium meist schlechter. Auch bewirken diese Mutationen zusätzlich eine Inaktivierung diverser Tumorsuppressorgene (Hollstein et al., 1991, Field, 1995, Sasahira et al., 2014, Koehn et al., 2008).

Mundhöhlenkarzinome entstehen oft aus präkanzerösen Läsionen. Durch den kontinuierlichen Einfluss von Karzinogenen wird die Mundschleimhaut vorkonditioniert, es entstehen Präkanzerosen. In Abhängigkeit von Dosis und Zeit kommt es zu Mutationen und schließlich zur malignen Transformation. MHKs wachsen dabei deutlich stärker oberflächlich als infiltrativ, es handelt sich um ein laterales Kanzerisierungsmuster. Aus diesem Prinzip lässt sich auch die verhältnismäßig hohe Rate an Rezidiven beziehungsweise Mehrfachkarzinomen bei MHKs herleiten (Slaughter et al., 1953)

Der Grad der Dysplasie stellt einen wesentlichen Risikofaktor dar, je höher dieser ist, desto größer ist das Risiko einer malignen Transformation der Läsion. Bei Vorhandensein einer Epitheldysplasie kommt es häufiger zu einer malignen Transformation (Liu et al., 2010). Auch nach Absetzen des Karzinogens kann die Karzinogenese weiter voranschreiten, der Grad der Dysplasie ist abhängig von Dauer und Dosis der Karzinogenexposition. Ein MHK manifestiert sich schließlich nach einer für das spezifische Karzinogen und Gewebe adäquaten Expositionsdauer. Die Initiation stellt also einen irreversiblen, durch das Karzinogen ausgelösten Prozess dar, während die Promotion einen langwierigen und reversiblen Prozess darstellt, in welchem Promoter als Co-Karzinogene wirken (Steidler and Reade, 1986).

Wie oben dargestellt, haben heute auch die humanen Papillomaviren in der Karzinogenese von HNSCCs eine Bedeutung. Hierbei spielt vorwiegend der Prozess der Integration der viralen DNA in das Genom des mit onkogenen HPV infizierten Organismus eine entscheidende Rolle. Eine Überexpression der viralen Onkoproteine E6 und E7 führt zu einer überschießenden Zellteilung sowie verminderter Apoptose,

Einleitung

wodurch der Lebenszyklus der Zellen verlängert wird. Dies geschieht über die Dysregulation vor allem des p53- sowie des Retinoblastom-Protein (pRb)-Pathways. Führt diese Überexpression einerseits bei low-risk HPV zu benignen Hyperplasien, so resultieren andererseits bei high-risk HPV maligne Proliferationen. Vor allem HPV 16 und 18 stellen high-risk HPVs für HNSCCs dar. Primärer Übertragungsweg ist Oralverkehr, wobei mit häufig wechselnden Partnern das Risiko steigt, aber auch Autoinokulation, Mund-zu-Mund-Übertragung sowie vertikale Übertragung während der Geburt sind bekannt. Die Assoziation von MHKs mit HPV ist jedoch wesentlich schwächer als für Oropharynxkarzinome und HPV, wobei bei oralen Karzinomen vorwiegend eine HPV 16-Assoziation vorliegt. Insgesamt sind rund 10% der Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs mit HPV assoziiert (Wittekindt et al., 2018, Campisi and Giovannelli, 2009, Feller et al., 2010b, Feller et al., 2010a).

1.1.3 Epidemiologie

Deutschlandweit erkranken jährlich knapp 15.000 Menschen neu an malignen Tumoren in Mundhöhle und Rachen. Der Anteil der Männer ist dabei deutlich höher als der der Frauen. 2018 wurden 9820 Neuerkrankungen bei Männern und 4490 Neuerkrankungen bei Frauen gemeldet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei für Männer bei 63 Jahren, für Frauen bei 66 Jahren (Erdmann et al., 2021).

Die Mortalität lag im Jahr 2018 bei 9,7/100.000 für Männer (3970 Sterbefälle) beziehungsweise 3,4/100.000 bei Frauen (1442 Sterbefälle). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag 2017/2018 für Männer bei 44-49%, für Frauen bei 54-61% (Erdmann et al., 2021).

Die aktuellsten verfügbaren Zahlen explizit für das Mundhöhlenkarzinom stammen aus dem Jahr 2016. So wurden in Deutschland insgesamt 5333 Neuerkrankungen diagnostiziert, wovon rund 65% auf Männer und rund 35% auf Frauen entfielen. Das 5-Jahres-Überleben lag bei Männern bei 54,5%, bei Frauen bei 64,9% (Jansen et al., 2021).

Die Inzidenz für HNSCCs ist weltweit betrachtet sehr variabel. So ist die Inzidenz mit 63,58/100.000 für Männer in Brasilien und Frankreich sowie 15,97/100.000 in Indien für Frauen sehr hoch. Auch die Inzidenz für die verschiedenen Tumorlokalisationen variiert. Die regionalen Schwankungen sind dabei vorwiegend mit der Verteilung von

Einleitung

Risikofaktoren zu begründen. Ebenso reicht die 5-Jahres-Überlebensrate weltweit von 20-90%, je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors (Sankaranarayanan et al., 1998).

Insgesamt gab es weltweit für das Jahr 2020 nach Schätzungen der GLOBOCAN-Datenbank 377.713 maligne Neuerkrankungen der Lippe und der Mundhöhle. Ebenso wurden 177.757 Todesfälle angegeben. Somit stellen Malignome der Lippe und der Mundhöhle die 18-häufigste Lokalisation von bösartigen Tumorerkrankungen dar (Sung et al., 2021).

1.1.4 Diagnostik

Im Grundsatz gilt, dass jede Läsion der Mundschleimhaut unbekannter Ursache sowie mit einer Persistenz von mehr als zwei Wochen durch einen Spezialisten begutachtet werden sollte. Dabei ist jede Schleimhautläsion verdächtig auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms, welche Gewebsdefekte, Gewebsüberschüsse, Farbveränderungen oder Verhärtungen aufweist. Als typisches klinisches Bild eines Plattenepithelkarzinoms präsentiert sich zumeist ein von einem peripheren Randwall umschlossenes Ulkus. Im Zuge einer möglichen Keratinisierung können leukoplakische Strukturen aufgelagert sein. Da auch in einem frühen Stadium bereits Zahnlockerungen oder Schwellungen der zervikalen Lymphknoten vorliegen können, müssen derartige Befunde ebenfalls Beachtung finden. Folgende Symptome können malignomverdächtig sein und bedürfen bei zweiwöchiger Persistenz eine Vorstellung beim Spezialisten: Erythroplakie/Leukoplakie, Schleimhautdefekt/Ulzeration, Schwellungen in der Mundhöhle, nicht Parodontitis-assoziierte Zahnlockerungen, einseitiges Fremdkörpergefühl, Schmerzen, Schluck- oder Sprechstörungen, verminderte Zungenbeweglichkeit, Taubheitsgefühl an Zunge, Zähnen oder Lippe, unklare Blutungen, Foetor ex ore sowie Okklusionsveränderungen (Wolff et al., 2021).

Weiterhin gehören neben der klinischen Inspektion eine Schnittbildgebung mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) sowie eine Panoramaschichtaufnahme (PSA) zur Beurteilung von Tumorausdehnung, infiltrierten Strukturen und des Befalls der Halslymphknoten bzw. zur Beurteilung eines eventuellen dentalen Sanierungsbedarfes, zum diagnostischen Standard (Wolff et al., 2021).

Einleitung

In der Bildgebung im Kopf-Hals Bereich stellen dabei CT sowie MRT den Standard dar. Beide Modalitäten eignen sich dabei zur Darstellung von Hart- und Weichgewebe (Dammann et al., 2014). Dabei ist die Sensitivität für die Detektion von MHKs in der MRT am höchsten, auch in der Klassifikation des Tumorstadiums ist die MRT überlegen. MRT und Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET/CT) sind hinsichtlich der Diagnostik von primären MHKs gleichwertig. Dagegen liefert die CT-Diagnostik von primären MHKs häufiger falsch negative Ergebnisse. Insbesondere für kleine Tumoren ist eine CT-Diagnostik von MHKs oft unzureichend, da diese aufgrund von Artefakten teilweise nicht oder nur ungenügend dargestellt werden können. MRT oder PET/CT sind hierbei oft in der Lage, falsch negative CT-Befunde auszugleichen (Dammann et al., 2005). Eine korrekte Beurteilung des T-Status ist sowohl in MRT und CT möglich, wobei die Einschränkungen der CT-Diagnostik, wie beschrieben, im Bereich kleinerer Tumoren und Artefakten durch Zahnersatz liegen. Eine Tumorklassifikation mittels PET/CT ist dagegen nicht möglich (Dammann et al., 2005, Leslie et al., 1999). Zur Evaluation einer eventuellen Knocheninvasion eines Tumors in die Mandibula eignet sich besonders die MRT, welche mit ihrer sehr guten Kontrastauflösung eine gute Tumorranddefinition in Bezug zum umliegenden Weichgewebe ermöglicht (Bolzoni et al., 2004). Durch die Darstellung von Tumor- und Entzündungsgewebe in gleicher Intensität, kann es jedoch in der MRT-Untersuchung, vor allem bei Tumoren des Mundbodens, zu einer Überschätzung der Tumorgöße kommen (Imaizumi et al., 2006).

Ebenso lässt sich ein Befall lokoregionärer Lymphknoten mithilfe der MRT- sowie der CT-Diagnostik beurteilen, wobei dies in der MRT besser darstellbar ist als in der CT (Leslie et al., 1999).

Zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome soll außerdem eine Spiegeluntersuchung (siehe Kapitel „Panendoskopie“) erfolgen. Die histologische Sicherung des Befunds erfolgt durch die Entnahme einer Probe (PE) aus einem repräsentativen Areal mit Einschluss des Tumorrands (Wolff et al., 2021).

1.1.5 Stadieneinteilung

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt nach dem TNM-Schema der Union internationale contre le cancer (UICC) der aktuellen 8. Auflage. Grundlage der

Einleitung

Systematik sind die drei Komponenten Größe/Ausbreitung des Primärtumors (T), der Status der regionären Lymphknoten hinsichtlich Metastasierung und gegebenenfalls deren Ausbreitung (N), sowie eine eventuelle Fernmetastasierung (M). Hierbei ergibt sich der klinische, prätherapeutische TNM (cTNM) aus der Gesamtheit aller klinischen und bildgebenden Untersuchungen, während der histopathologische, posttherapeutische TNM (pTNM) auf der pathologischen Aufarbeitung des Resektats beruht. Weiterhin wird durch das Grading (G) eine Aussage bezüglich des Differenzierungsgrads des Primärtumors getroffen. Anhand dieser Parameter erfolgt die Stadieneinteilung, wobei jedes Stadium bezüglich der Überlebensrate eine möglichst homogene Gruppe darstellt. Im Folgenden ist die 8. Auflage der Klassifikation dargestellt (Wittekind, 2017).

Tabelle 1: T-Stadium der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und 5 mm oder weniger maximale Invasionstiefe
T2	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mehr als 5 mm aber nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe Tumor mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und nicht mehr als 10 mm maximale Invasionstiefe
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder maximale Invasionstiefe von mehr als 10 cm
T4a	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 2: N-Stadium der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind

N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastase(n) in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

Einleitung

N2c	Metastase(n) in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch mit extranodaler Ausbreitung

Tabelle 3: M-Stadium der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind

M – Fernmetastasen	
MX	Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: G-Status der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind

G – Histopathologisches Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 5: Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation (8. Auflage) nach Wittekind

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

1.1.6 Therapie

Die Therapie von MHKs richtet sich im Wesentlichen nach den Befunden des Stagings, wobei hier die chirurgischen und oder radionkologischen Verfahren als kurativ gelten. Bei sinnvoll operablen Tumoren in der kurativen Therapie gilt die Tumorresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand als Goldstandard, Schnittländer gelten hierbei als R0-reseziert, wenn im histologischen Präparat des Resektats ein mikroskopischer Sicherheitsabstand von 5 mm in allen Raumebenen gewährleistet ist (Frerich, 2018).

Einleitung

Bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Resektabilität eines Tumors sollte dabei immer eine Abwägung zwischen der Erreichbarkeit eines R0-Status und den damit verbundenen postoperativen Einschränkungen für die Lebensqualität des Patienten stattfinden.

Eine gezielte Nachresektion ist indiziert, wenn mikroskopisch der geforderte Sicherheitsabstand nicht bestätigt werden kann, da dies der Prognoseverbesserung dient (Wolff et al., 2021). Intraoperativ sollte deshalb bereits eine Schnellschnittuntersuchung der Randbereiche der Tumorlokalisierung erfolgen, um eine exakte und zeitnahe Nachresektion zu gewährleisten (Frerich, 2018). Wenn möglich sollte eine sofortige Rekonstruktion zur Sicherstellung einer suffizienten Defektdeckung sowie der Wiederherstellung der Funktionalität erfolgen. Da der Nachweis der Tumorfreiheit knöcherner Strukturen intraoperativ nicht erbracht werden kann, kann bei unklarem R-Status des knöchernen Resektionsrands eine temporäre Rekonstruktion indiziert sein (Wolff et al., 2021). Der Resektionsstatus hat dabei eine essenzielle Bedeutung für die Prognose. Liegt kein R0-Status vor, so verdoppelt sich das Risiko für ein Lokalrezidiv. Die Prognose von Patienten mit R0-Resektionsstatus ohne adjuvante Therapiemaßnahmen ist dabei besser als bei Patienten mit verfehltem R0-Status, welche adjuvante Therapiemaßnahmen erhalten (Loree and Strong, 1990).

Ebenfalls zum Standard der kurativ intendierten, chirurgischen Therapie des MHK gehört die Ausräumung der Halslymphknoten (Neck-dissection, ND). Diese sollte gemäß dem heutigen Wissensstand (S3-Leitlinie) unabhängig von der T-Kategorie des Primärtumors erfolgen, wobei bei einem im Staging unauffälligen Status der Halslymphknoten eine elektive selektive Neck-dissection (SND) der Level I-III erfolgen sollte (Wolff et al., 2021). Zumeist metastasieren MHKs in die Level I-III (Shah et al., 1990). Okkulte Lymphknotenmetastasen finden sich bereits im T1-Stadium in bis zu 25% der Fälle, weshalb eine elektive SND auch bei klinischem N0-Befund den Goldstandard darstellt (Dias et al., 2001). Ob für MHKs in frühen Stadien im Einzelfall auch ein Lymphknotenpicking des Wächterlymphknotens (SLN) erfolgen sollte, ist aktuell Stand der Forschung (de Bree et al., 2019).

Im Folgenden sind die Level der Halslymphknoten sowie die Formen der Neck-dissection dargestellt (Robbins et al., 1991, Robbins et al., 2002, Robbins et al., 2008):

Einleitung

Tabelle 6: Anatomische Grenzen der Level der Halslymphknoten nach Robbins

	Grenzen			
Level	Anterior	Posterior	Kranial	Kaudal
IA	M. digastricus, Venter anterior (kontralateral)	M. digastricus, Venter anterior (ipsilateral)	Unterkiefersymphyse	Os hyoideum
IB	M. digastricus, Venter anterior	Vertikale Ebene am hinteren Pol der Gl. submandibularis	Corpus mandibulae	Horizontale Ebene durch Unterrand Os hyoideum
IIA	Vertikale Ebene am hinteren Pol der Gl. submandibularis	Vertikale Ebene, definiert durch N. accessorius	Schädelbasis	Horizontale Ebene durch Unterrand Os hyoideum
IIB	Vertikale Ebene, definiert durch N. accessorius	Hinterrand M. sternocleidomastoideus	Schädelbasis	Horizontale Ebene durch Unterrand Os hyoideum
III	A. carotis communis mit umgebenden Lymphknoten	Hinterrand M. sternocleidomastoideus / Plexus cervicalis	Horizontale Ebene durch Unterrand Os hyoideum	Horizontale Ebene durch Unterrand Cartilago cricoidea
IV	A. carotis communis mit umgebenden Lymphknoten	Hinterrand M. sternocleidomastoideus / Plexus cervicalis	Horizontale Ebene durch Unterrand Cartilago cricoidea	Clavicula
VA	Hinterrand M. sternocleidomastoideus / Plexus cervicalis	Vorderrand M. trapezius	Spitzer Winkel zwischen M. sternocleidomastoideus & M. trapezius	Horizontale Ebene durch Unterrand Cartilago cricoidea
VB	Hinterrand M. sternocleidomastoideus / Plexus cervicalis	Vorderrand M. trapezius	Horizontale Ebene durch Unterrand Cartilago cricoideus	Clavicula
VI	A. carotis communis	A. carotis communis	Os hyoideum	Sternum

Tabelle 7: Formen der Neck-dissection nach Robbins

SND	Selektive Neck-dissection	Schonung eines oder mehrerer Level im Vergleich zur RND
MRND	Modifiziert Radikale Neck-dissection	Schonung einer oder mehrerer Strukturen im Vergleich zur RND
RND	Radikale Neck-dissection	Resektion aller Level und der darin befindlichen Strukturen, inklusive V. jugularis, M. sternocleidomastoideus, N. accessorius
ERND	Erweiterte Radikale Neck-dissection	Entfernung von Lymphknoten oder Strukturen über die RND hinaus

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und insbesondere das Vorhandensein eines extranodalen Wachstumsmuster (ECS) stellt einen bedeutenden prognostischen Faktor dar, durch diese reduziert sich die Überlebensrate um 50% (de Bree et al., 2019). Bei einem metastatischen Befall der regionären Lymphknoten in

Einleitung

fortgeschrittenem Stadium ist eine adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie, indiziert (Wolff et al., 2021).

Weiterhin besteht eine Indikation zur adjuvanten Bestrahlung in einer Knocheninvasion des Tumors. Hierbei besteht die Tendenz einer Prognoseverbesserung durch die adjuvante Therapie (Huang and O'Sullivan, 2013). Als Bestrahlungsschema eignen sich fraktionierte Dosen von 1,8-2 Gy pro Tag, 5 Tage pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy. Begonnen werden sollte möglichst zeitnah nach der operativen Tumorresektion nach Abschluss der Wundheilung, spätestens jedoch 11 Wochen postoperativ (Wolff et al., 2021).

Eine zusätzliche Chemotherapie ist bei Tumoren in späten Stadien, bei histologisch knappen (<5mm) oder positiven Resektionsrändern, sowie bei Vorliegen eines kapselüberschreitenden Wachstums von Lymphknotenmetastasen (ECS+) indiziert. Cisplatin stellt das Therapeutikum der Wahl dar. Vor allem Patienten in einem Alter von unter 60 Jahren profitieren stark in Form einer Erhöhung der Überlebensrate (Wolff et al., 2021). Auch die moderne Immuntherapie findet vermehrt Einzug in die adjuvante Therapie von Mundhöhlenkarzinomen. So zeigen erste Studien mit monoklonalen Antikörpern (Cetuximab) bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, dass diese sowohl die lokoregionäre Tumorkontrolle als auch das Gesamtüberleben verbessern können (Bonner et al., 2006). Die Suche nach weiteren geeigneten Ansatzpunkten für Immuntherapien des MHK ist Gegenstand aktueller Forschung (Almangush et al., 2021).

1.2 Zweitkarzinome

1.2.1 Definition

Ein Zweitkarzinom bezeichnet nach Warren und Gates ein Karzinom, welches klar räumlich vom Primärtumor getrennt sowie dessen Malignität histologisch belegt ist. Zudem darf es sich nicht um eine Metastase des Primärtumors handeln (Warren and Gates, 1932). Unterschieden werden hierbei synchrone von metachronen Zweitkarzinomen. Als synchron werden alle Zweitkarzinome definiert, welche ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors bis zu sechs Monate danach detektiert werden. Bei diesen Tumoren ist davon auszugehen, dass sie bereits zeitgleich mit dem Primärtumor vorhanden sind. Als metachron werden dagegen diejenigen Tumoren

Einleitung

bezeichnet, deren Diagnose später als sechs Monate nach der Erstdiagnose des Primarius erfolgt. Bei diesen ist davon auszugehen, dass sie bei Diagnose des Primarius noch nicht vorhanden waren (Gluckman et al., 1980).

Wichtig ist zudem die Abgrenzung eines Zweitkarzinoms von einer Metastase. Dafür sind nach de Vries und Gluckman verschiedene Kriterien anzuwenden. So handelt es sich um ein Zweitkarzinom, wenn sich die Entität der fraglichen Läsion von der des Primarius unterscheidet. Zudem ist ein sich unterscheidender Differenzierungsgrad im Vergleich zum Primarius oftmals ein Hinweis auf das Vorliegen eines Zweitkarzinoms. Sollten diese Kriterien zu keiner eindeutigen Differenzierung zwischen Metastase und Zweitkarzinom führen, kann der Nachweis auf histologischer Ebene durch das Vorhandensein eines Übergangs von gesundem in eine invasive Läsion gezeigt werden. Dies liegt bei Zweitkarzinomen im Vergleich zu Metastasen vor (Vries et al., 1990).

Es existieren verschiedene Szenarien der Entstehung von Zweitkarzinomen aufgrund des Prinzips der Feldkanzerisierung. So kann es einerseits durch das Zusammenwachsen multifokaler Zonen maligner Transformation zur Entstehung einer Neoplasie kommen. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Entwicklung multizentrischer Karzinome, welche durch eine bereits neoplastisch transformierte Mukosa verbunden sind. Außerdem können sich multiple eigenständige Tumoren in verschiedenen Bereichen der Mukosa des oberen Aerodigestivtrakts (ADT) sowohl synchron als auch metachron entwickeln (Gluckman et al., 1980).

1.2.2 Prävalenz und Prognose

Die Angaben in Bezug auf die Prävalenz von Zweitkarzinomen bei HNSCCs variieren in der Literatur teilweise stark. So finden sich Angaben von 0,8 – 18% für synchrone sowie von 4,3 – 23% für metachrone Zweitkarzinome (Haughey et al., 1992, Koo et al., 2015, Kesting et al., 2009b, Kesting et al., 2009a, Min et al., 2019).

Es ist anzunehmen, dass die Entstehung von Zweitkarzinomen dem Muster der Feldkanzerisierung folgt. So sind Tumorpatienten mit einem Zweitkarzinom zumeist älter. Zudem sind die meisten Betroffenen Raucher und/oder konsumieren regelmäßig Alkohol (Day et al., 1994b). Durch diese Konstellation ist das Risiko für Tumoren im Aerodigestivtrakt ähnlich hoch wie im Kopf-Hals-Bereich, weshalb ein Großteil der im

Einleitung

Sinne der Feldkanzerisierung entstehenden Zweitkarzinome im ADT lokalisiert ist. Diese Zweitkarzinome treten zumeist innerhalb von drei Jahren nach der Erstdiagnose des Primarius auf. Dabei erhöhen sowohl Dauer als auch Menge des Tabakkonsums das Risiko für ein Zweitkarzinom. Ebenso scheint das Risiko für aktive Raucher höher zu sein als für ehemalige Raucher (Day et al., 1994a). Es finden sich in der Literatur jedoch gegensätzliche Angaben bezüglich des Rauchverhaltens von Patienten mit Zweitkarzinomen, weshalb eine generalisierte Aussage dazu nicht exakt möglich ist (van der Waal and de Bree, 2010). Die häufigsten Lokalisationen von Zweitkarzinomen bei primärem MHK sind Mundhöhle, Ösophagus und Lunge (Min et al., 2019, Popella et al., 1999).

Eine hohe Inzidenz für Zweitkarzinome wird von Fukuzawa et al. für Primärtumoren mit Lokalisation in der Gingiva (14%) und der Zunge (9%) beschrieben. Hierbei zeigten sich vorwiegend Zweitkarzinome außerhalb des eigentlichen Kopf-Hals-Bereich in der Region des Ösophagus und des Magens. Die Gesamtinzidenz für Zweitkarzinome bei primärem MHK wird mit 17,9 % angegeben (Fukuzawa et al., 1999). Ebenfalls ist eine Inzidenz von 12% pulmonaler Zweitkarzinome bei primärem Karzinom der Zunge innerhalb eines Follow-ups von 48 Monaten postoperativ beschrieben (Hsu et al., 2008). Im Allgemeinen scheint das Risiko für Zweitkarzinome am größten für Primärtumoren mit Lokalisation im Bereich der Zunge zu sein. Hingegen geht die Tumorgroße nicht mit einer Erhöhung des Risikos für ein Zweitkarzinom einher. Allerdings weisen Patienten mit einem Zweitkarzinom häufiger eine Lymphknotenmetastasierung auf (Ko et al., 2016). Ältere Untersuchungen dagegen zeigen gehäuft eine Lokalisation des Primärtumors im Bereich des Mundbodens bei Patienten mit Zweitkarzinomen (Kramer et al., 2004).

Mit steigender Dauer des Follow-ups erhöht sich das Risiko eines Auftretens metachroner Zweitkarzinome. Das Risiko steigt dabei jährlich um 3-7%. Dabei weisen Patienten, welche bei der Erstdiagnose des Primarius jünger sind, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms auf als Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits älter sind. Durch das noch spät mögliche Auftreten von Zweitkarzinomen scheint ein langes Follow-up indiziert. Die Zweitkarzinome imponieren dabei oft durch eine klinische Beschwerdesymptomatik (van der Waal and de Bree, 2010). Die steigende Zahl an metachronen Zweitkarzinomen resultiert zudem aus den verbessersten Überlebensraten für Patienten mit primärem MHK und damit

Einleitung

verbunden aus einem längeren Überleben vor allem jüngerer Patienten (Min et al., 2019).

Unbestritten ist, dass ein Vorhandensein eines Zweitkarzinoms die Prognose verschlechtert. Das Überleben reduziert sich signifikant. Zudem kann bei metachronen Zweitkarzinomen aufgrund der vorangegangenen Therapie des Primarius das Therapiespektrum eingeschränkt sein (Kramer et al., 2004, van der Waal and de Bree, 2010). Eine erfolgreiche chirurgische Resektion des Zweitkarzinoms verbessert jedoch die Prognose im Vergleich zu Patienten mit nicht oder nur unvollständig resektablen Zweitkarzinomen, weshalb eine möglichst frühe Diagnose und Therapie anzustreben ist (Ko et al., 2016). Weiterhin ist die Prognose für Zweitkarzinome mit Lokalisation außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs zumeist als ungünstiger anzusehen (Hsu et al., 2008).

1.2.3 Diagnostik

Aufgrund der in zumeist älteren Untersuchungen beschriebenen hohen Inzidenz synchroner Zweitkarzinome bei MHKs ist leitliniengerecht eine Spiegeluntersuchung gefordert. Bei radiologischen beziehungsweise spiegelbefundlichen Auffälligkeiten ist eine Endoskopie zum Ausschluss ebendieser durchzuführen (Wolff et al., 2021). Diese Forderung einer Spiegeluntersuchung wird in verschiedenen Kliniken unterschiedlich ausgelegt. In der Praxis hat sich hieraus in einigen Kliniken die Durchführung einer Panendoskopie im präoperativen Staging etabliert. Aufgrund der in aktuellen Studien publizierten, deutlich niedrigeren Zahl an synchronen Zweitkarzinomen, fordern immer mehr Autoren, eine Panendoskopie lediglich bei klinischem Verdacht oder bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil durchzuführen (Rodriguez-Bruno et al., 2011, Sharma et al., 2018, Koo et al., 2015, Metzger et al., 2019). Weiterhin scheint die PET/CT in der Diagnostik synchroner Zweitkarzinome eine zuverlässige, non-invasive Alternative zur Panendoskopie darzustellen (Haerle et al., 2010).

1.3 Die Panendoskopie

1.3.1 Verfahren

Die Panendoskopie dient im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei Vorliegen von MHKs der Detektion von synchronen Zweitkarzinomen. Ihre Durchführung erfolgt bei

Einleitung

Verwendung eines starren Endoskops in Allgemeinnarkose (Intubationsnarkose (ITN)), bei Verwendung eines flexiblen Endoskops zumeist in Lokalanästhesie (LA). Dabei wird die Schleimhaut des oberen Aerodigestivtrakts, bestehend aus Mundhöhle, Pharynx, Larynx sowie gegebenenfalls Ösophagus, Trachea und Bronchien unter Zuhilfenahme verschiedener Endoskope inspiziert und suspektae Läsionen biopsiert (Wendt et al., 2010).

1.3.2 Diagnostik von Zweitkarzinomen

Frühe Studien stellten eine hohe Prävalenz synchroner Zweitkarzinome bei Patienten mit MHKs fest und betonten daher die Bedeutung der Panendoskopie für deren Diagnostik. So fanden sich in Untersuchungen von Gluckman et al. aus dem Jahr 1980 in 10,4% der Fälle synchrone Zweitkarzinome. Fast zwei Drittel (63,0%) dieser Tumoren waren allerdings schon zuvor klinisch auffällig (Gluckman et al., 1980). Aufgrund dieser Datenlage fordern Autoren früher Studien den routinemäßigen Einsatz der Panendoskopie (Leipzig, 1983, Gluckman et al., 1980). Als ein weiteres Argument für den Einsatz der Panendoskopie als Standarddiagnostikum wird zudem angeführt, dass Zweitkarzinome primärer MHKs zumeist im oberen Aerodigestivtrakt lokalisiert seien und die Prozedur ein geringes Komplikationsrisiko aufweise, womit der Nutzen die Risiken überwiege (Dammer et al., 1999). Popella et al. fordern anhand ihrer Daten eine Panendoskopie nicht nur als präoperative Ausbreitungsdiagnostik, sondern auch im Verlauf der Nachsorge, da Zweitkarzinome des MHK eine hohe Inzidenz (7%) im oberen AET aufweisen und das Risiko für deren Auftreten unabhängig der Lokalisation und Größe des MHK sei (Popella et al., 1999). Auch zur Abschätzung der Größe des Primarius, insbesondere dessen Ausdehnung in schwer einsehbare Bereiche wie den Hypopharynx und den Ösophagus könne die Panendoskopie einen Beitrag leisten (Stoekli et al., 2001). Unterstützt wird die Empfehlung der vorangegangenen Autoren durch eine Meta-Analyse von Haughey et al. aus dem Jahr 1992, welche eine Prävalenz von Zweitkarzinomen bei primären Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich von 14,2% berichten und anhand der Literatur eine 2,5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Diagnose von Mehrfachkarzinomen mittels Panendoskopie feststellen konnten. Weiterhin arbeiteten sie heraus, dass die Prävalenz für Zweitkarzinome bei Patienten mit MHK im Vergleich zu anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich am höchsten ist. Als Folge daraus fordern sie im Rahmen des

Einleitung

Follow-up eine erneute Panendoskopie nach zwei Jahren bei entsprechender Symptomatik (Haughey et al., 1992).

Allerdings äußern sich seit längeren Autoren auch gegensätzlich. Bereits Davidson et al. sehen einen standardmäßigen Einsatz der Panendoskopie kritisch, da die CT-Bildgebung ebenfalls ein adäquates Diagnostikum darstelle (Davidson et al., 2000). Durch die verbesserte Bildgebung sind heute viele Zweitkarzinome nicht mehr ausschließlich endoskopisch, sondern auch mittels MRT, CT, oder ggf. PET diagnostizierbar (Kerawala et al., 2009, Koo et al., 2015, Sharma et al., 2018).

Aktuelle Studien zeigen eine sinkende Inzidenz für Zweitkarzinome bei MHKs. Daher wird zunehmend die Notwendigkeit einer Panendoskopie als Standarddiagnostikum im Staging von MHKs hinterfragt, insbesondere bei Patienten ohne Anhalt für ein Zweitkarzinom in der klinischen Untersuchung oder Bildgebung. So fokussieren sich neuere Untersuchungen auf den Nutzen der Panendoskopie bezüglich unterschiedlicher Risikogruppen. Rodriguez-Bruno et al. berichten eine Inzidenz für Zweitkarzinome von 6,25%, wobei alle im Kopf-Hals-Bereich zu finden waren. Ebenfalls handelte es sich bei allen betroffenen Patienten um Raucher, womit die Inzidenz für diese Patientengruppe bei 12,1% lag (Rodriguez-Bruno et al., 2011). Diese Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von Koo et al. gestützt, welche eine Inzidenz von 9,4% berichten. Auch hier waren fast ausschließlich Patienten betroffen, welche Alkohol oder Rauchen als Risikofaktor aufwiesen. Die Autoren daher beurteilen den Einsatz der Panendoskopie ohne entsprechende Risikokonstellation ebenfalls kritisch (Koo et al., 2015). Sharma et al. argumentieren ähnlich. Die Autoren berichten eine Inzidenz synchroner Zweitkarzinome von 5,56%, wobei jedoch die meisten dieser auch klinisch oder mittels Bildgebung zu diagnostizieren gewesen wären. Die Autoren stellen auch hier die Forderung nach einem selektiven und risikoorientierten Einsatz endoskopischer Verfahren (Sharma et al., 2018). Ebenso hinterfragen Kerawala et al. die Notwendigkeit des standardmäßigen Einsatzes der Panendoskopie, da viele Zweitkarzinome aufgrund ihrer Lage nicht durch die Panendoskopie zu detektieren oder bereits in eine weniger invasiven, klinischen Untersuchung auffällig seien. Somit profitierten nur wenige Patienten von einer Panendoskopie (Kerawala et al., 2009). Metzger et al. stellten in ihrer Untersuchung eine geringe Inzidenz synchroner Zweitkarzinome (0,5%) fest und fordern daher aufgrund des bekannten Zusammenhangs der Zweitkarzinome mit den Risikofaktoren

Einleitung

Alkohol und Tabakrauchen ebenfalls einen risikoorientierten Einsatz der Panendoskopie. (Metzger et al., 2019).

Gerade die starre Panendoskopie birgt zudem das Risiko für auch schwere Komplikationen. So ist eine ITN als Voraussetzung für deren Durchführung erforderlich, woraus sich ein Komplikationsrisiko durch die Narkose ergibt, welches gerade bei schwer kranken Patienten möglichst reduziert werden sollte. Weiterhin besteht bei einer starren Endoskopie ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch Verletzungen, die durch die endoskopische Untersuchung verursacht werden können. Beispielhaft sind hier Zahnfrakturen, Gewebsverletzungen, bis hin zu Perforationen, insbesondere des Ösophagus, zu nennen. Auch können infolgedessen Komplikationen wie ein (Hämato-)Pneumothorax auftreten. Ebenso sind respiratorischen Probleme als Komplikation in der Literatur beschrieben. Werden Anzeichen für Komplikationen nicht sofort bemerkt, können auch schwere Komplikationen wie eine Ösophagusperforation Stunden bis Tage unentdeckt bleiben und eine adäquate Versorgung verzögert werden. Die Risiken sind im Rahmen einer flexiblen Panendoskopie als geringer zu werten, da diese unter Lokalanästhesie erfolgen kann, jedoch sind auch hier iatrogene Verletzungen möglich. Daher ist eine Abwägung der Risiken gegen den Nutzen, insbesondere einer starren Endoskopie, immer kritisch zu prüfen (Pue and Pacht, 1995, Klusmann et al., 2002, Kubba et al., 2003, Daniel et al., 2010, Sharma et al., 2018).

Resümierend lässt sich konstatieren, dass sich eine Abkehr von der Panendoskopie im Rahmen des Stagings jedes Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, hin zu einer risikoorientierten, selektiven Panendoskopie bei Patienten mit einem entsprechendem Risikoprofil (vor allem Rauchen, Alkohol), abzeichnet. Diese Arbeit soll dazu beitragen, Daten für eine patientenindividuelle Entscheidung für oder gegen eine Panendoskopie zu liefern.

1.4 Ziel der Arbeit

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, finden sich in der bestehenden Literatur große Schwankungen bezüglich der Angaben zur Prävalenz von Zweitkarzinomen bei primären Mundhöhlenkarzinomen. Dabei scheint die Prävalenz, im Vergleich zu älteren Untersuchungen, in den letzten Jahren gesunken zu sein.

Einleitung

Zudem ist anzunehmen, dass bei der Panendoskopie vorwiegend Tumoren detektiert werden, welche im Sinne der Feldkanzerisierung infolge einer Karzinogeneinwirkung im oberen Aerodigestivtrakt entstanden sind. Als hauptsächliche Karzinogene gelten hierbei vorwiegend Tabakrauch und Alkohol. Daher wird der Wert der Panendoskopie als Standarduntersuchung für alle Patienten mit primärem Mundhöhlenkarzinom kontrovers diskutiert. Es besteht dabei ein Trend zur selektiven, risikobezogenen Panendoskopie. Ein höheres Risiko scheinen hierbei vor allem Patienten mit Tabak- und Alkoholkonsum in der Vorgeschichte zu haben.

Die vorliegende Arbeit dient daher dazu, auf Grundlage einer retrospektiven Analyse von Patientendaten Rückschlüsse auf die Prävalenz von Zweitkarzinomen, den Wert der Panendoskopie für die Diagnose ebendieser sowie das Risikoprofil der Patienten mit Zweitkarzinomen zu ziehen. Ebenso gibt sie die Möglichkeit, die Methode der Panendoskopie als Standard im Staging primärer MHKs der Mundhöhle zu evaluieren.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikerklärung

Die vorliegende retrospektive Studie wurde im Einklang mit den durch die Deklaration von Helsinki vorgegebenen ethischen Standards medizinischer Forschung durchgeführt. Der Ethikantrag mit der Nummer EA2/077/20 und somit die Erfassung und Auswertung der Daten wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Zeitraum vom 01.01.2012 – 31.12.2017 wegen eines histologisch gesichertem MHK in den Kliniken für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) der Charité Universitätsmedizin Berlin an den Standorten Campus Virchow-Klinikum und Campus Benjamin Franklin behandelt. Alle eingeschlossenen Patienten mussten zudem entsprechend der derzeit geltenden S3-Leitlinie im Rahmen des präoperativen Stagings eine Panendoskopie zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome erhalten haben. Es wurden ausschließlich Patienten mit invasiven Primärtumoren eingeschlossen. Eingeschlossen wurden ausschließlich primär operativ und in kurativer Absicht behandelte Patienten.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit MHKs, welche eine primäre RCT oder Radiatio erhielten sowie Patienten, welche eine Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich in der Vorgeschichte aufwiesen. Zudem wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei welchen innerhalb von fünf Jahren vor der Diagnose des MHK eine andere bösartige Erkrankung diagnostiziert wurde, sowie jene mit Kopf-Hals-Tumoren in der Vorgeschichte.

2.3 Ablauf der Panendoskopie

Im Folgenden ist das jeweilige Standardprocedere für die starre sowie die flexible Panendoskopie beschrieben. In der Regel erfolgten die Eingriffe nach dem jeweiligen Schema, in Ausnahmefällen (z.B. Würgereiz bei flexibler Endoskopie, sodass diese in Allgemeinnarkose statt in Lokalanästhesie erfolgen musste) wurde jedoch individuell von ebendiesem abgewichen.

2.3.1 Die starre Panendoskopie

Die starre Panendoskopie wird in Allgemeinnarkose durchgeführt. Zunächst erfolgt die liegende Lagerung, das sterile Abwaschen sowie das Abdecken des Patienten. Die Mundhöhle wird mittels Braunol desinfiziert und im Anschluss mit steriler Kochsalzlösung gespült, die Flüssigkeit wird abgesaugt. Dann wird das starre Endoskop über die Mundhöhle eingeführt. Mittels diesem werden Oropharynx, Nasopharynx und Hypopharynx, inklusive des Mundbodens, des Zungengrunds, des Weichgaumens, der Tonsillenloge, der Epiglottis und der Sinus piriformes beidseits bis hin zur Plica aryepiglottica sowie den Plicae vocales inspiziert. Wird hierbei eine suspekta Läsion detektiert, kann diese unmittelbar biopsiert werden.

2.3.2 Die flexible Panendoskopie

Die flexible Panendoskopie wurde unter Lokalanästhesie in Anästhesiebereitschaft durchgeführt. Zunächst erfolgt die sitzende Lagerung des Patienten sowie die Oberflächenanästhesie mittels Lidocainspray durch intranasale Einlage eines Privin-Nasenspitztupfers beidseits. Diese werden nach adäquater Einwirkzeit entnommen, es erfolgt das Einführen des flexiblen Endoskops durch einen der Naseneingänge. Mittels diesem werden Oropharynx, Epipharynx und Hypopharynx, inklusive des dorsalen Mundbodens, des Zungengrunds, des Weichgaumens, der Tonsillenloge, der Epiglottis und der Sinus piriformes beidseits bis hin zur Plica aryepiglottica sowie den Plicae vocales inspiziert. Im Anschluss erfolgt die erneute Inspektion des Nasopharynx durch den kontralateralen Naseneingang. Wird eine suspekta Läsion detektiert oder soll eine Biopsie des Primärtumors entnommen werden, erfolgt durch Verschieben des über dem Endoskop platzierten Tubus bis in die Trachea in enger Abstimmung mit der Anästhesie der Übergang in die Intubationsnarkose. Nun wird das Operationsgebiet steril abgewaschen, es erfolgen Abdeckung des Patienten, das Einbringen einer Rachentamponade sowie die sterile Spülung des Mund-Rachen-Raums. Nach adäquater Einwirkzeit wird die Flüssigkeit abgesaugt. Im Anschluss wird die Biopsie entnommen.

2.4 Datenerfassung

Die Erfassung aller Daten erfolgte retrospektiv. Mittels Abfrage im Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) konnten alle Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor innerhalb des Untersuchungszeitraums identifiziert werden. Das GTDS dient gemäß gesetzlicher Vorgaben der zentralen Dokumentation von Patienten mit malignen Tumorerkrankungen durch das Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC). Anhand der Tumorlokalisation wurden alle Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom gemäß der Einschlusskriterien herausgefiltert. Aus dieser Kohorte wurden anhand der in der Patientendokumentationssoftware von SAP dokumentierten Patientendaten diejenigen Patienten identifiziert, die weiterhin eine histologische Sicherung des Plattenepithelkarzinoms aufwiesen und zudem eine Panendoskopie erhalten haben. So ergaben sich 265 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Für die Auswertung wurden alle Patientendaten pseudonymisiert und nach Abschluss anonymisiert.

Mittels Microsoft Excel 365 V.16.0 (Mac) wurden für die eingeschlossenen Patienten folgende in die Auswertung miteinbezogene Parameter erhoben:

Patientenspezifische Daten:

- Interne Patienten-ID
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Versterben der Patienten

Das Geburtsdatum wurde für die Durchführung der Auswertung anonymisiert, indem aus diesem und dem Datum der Erstdiagnose sowie dem Operationsdatum (OP-Datum) jeweils das Alter bei Erstdiagnose und das Alter bei Operation (OP) berechnet wurden. Falls ein Patient innerhalb des Untersuchungszeitraums verstarb, wurde zusätzlich das Todesdatum erfasst. Die im GTDS hinterlegten Sterbedaten der Patienten wurden nach Abschluss der Datenerhebung nochmals mit den beim Einwohnermeldeamt abgefragten Daten aus dem Klinischen Krebsregister des CCCC abgeglichen. (Stand 22. November 2019).

Material und Methoden

Präoperativer Status der Patienten:

- Rauchstatus
- Alkoholkonsum
- Dysphagie
- Dyspnoe
- Heiserkeit
- Schmerzen oral/cervikal

Alle Daten wurden anhand der in der digitalen Patientenakte im SAP dokumentierten Befunde erhoben. Für oben genannte Parameter dienten dazu vorwiegend die Aufnahmedokumentation, die Anästhesiedokumentation, die Verlaufsdokumentation sowie Arztbriefe. Dabei wurden Patienten, für welche nach intensivem Studium der vorliegenden Dokumentation keine Hinweise zu eventuellem Rauchverhalten und Alkoholkonsum vorhanden waren, als Nichtraucher klassifiziert und Alkoholkonsum verneint. Die Grenze für eine Erfassung als „Alkoholkonsum: ja“ lag dabei bei einer Angabe von mehr als einem Bier täglich. Wurden in den genannten Dokumenten keine Angaben bezüglich oben genannter, tumorspezifischer Symptomatik gemacht, wurde deren Vorhandensein ebenfalls als nicht vorhanden behandelt.

Tumor- und diagnostikspezifische Daten:

- Datum der Erstdiagnose des MHK
- Assoziation des Versterbens mit der Tumorerkrankung
- cTNM (8. Auflage)
- UICC-Stadium (8. Auflage)
- Tumorlokalisierung

Der cTNM wurde zum Zweck der Auswertung nochmals in die einzelnen Parameter T, N und M aufgeschlüsselt. Es wurden hierbei jene Werte erhoben, welche sich in Zusammenschau von klinischer Inspektion und Bildgebung in CT/MRT im Rahmen des präoperativen Stagings ergaben. Falls diese Differenzen aufwiesen, wurde der jeweils höhere Wert erfasst bzw. der klinischen Bewertung aus der interdisziplinären Tumorkonferenz gefolgt. Die TNM-Klassifikation wurde nach der seit Januar 2017

Material und Methoden

gültigen 8. Auflage vorgenommen. Es wurde ausschließlich diejenige Diagnostik erfasst, welche präoperativ vorgenommen wurde.

Zweitkarzinom- und panendoskopiespezifische Daten:

- Verdacht auf ein Zweitkarzinom in präoperativer CT
- Histologisch bestätigtes Vorhandensein eines Zweitkarzinoms
- Datum Erstdiagnose des Zweitkarzinoms
- Erfahrung des die Panendoskopie durchführenden Operateurs
- Komplikationen bei der Panendoskopie
- Art der Panendoskopie
- Narkose während der Panendoskopie
- Verdacht auf Zweitkarzinom in Panendoskopie
- PE bei Verdacht auf Zweitkarzinom in Panendoskopie

Das Erfahrungslevel der Panendoskopie wurde unterteilt in Assistenzarzt, Facharzt und Oberarzt. Im Falle eines Auftretens von Komplikationen bei der Panendoskopie wurde die Art dieser zusätzlich erfasst. Zudem wurden die Panendoskopien nach der Art des Endoskops (starr oder flexibel) sowie der Art der Anästhesie (ITN oder LA) unterteilt. Es wurden ausschließlich jene im Rahmen der Panendoskopie erfolgten PEs miteinbezogen, die aufgrund einer durch die Panendoskopie detektierten suspekten Läsion durchgeführt wurden.

Operationsspezifische Daten:

- Standort der Charité, an welcher die Tumor-OP durchgeführt wurde (Campus Benjamin Franklin oder Campus Virchow-Klinikum)
- pTNM (Surgery-TNM (8. Auflage))
- UICC postoperativ (8. Auflage)

Der pTNM wurde zum Zweck der Auswertung nochmals in die einzelnen Parameter T, N und M aufgeschlüsselt. Es wurde die aktuelle 8. Auflage der Klassifikation verwendet.

Material und Methoden

Follow-up-spezifische Daten:

- Letzter Nachuntersuchungstermin in MKG-, HNO-, oder Strahlenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie
- Letzter Kontakt zur Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Vorhandensein eines Rezidivs
- Datum Erstdiagnose des Rezidivs
- Art des Rezidivs
- Auftreten von Zweitkarzinomen

Als Enddatum für das Follow-up wurde der 30.04.2019 festgelegt. Es wurde differenziert, ob das Rezidiv/Zweitkarzinom histologisch gesichert wurde oder ein Verdacht in einem bildgebenden Verfahren sowie klinisch auftrat. Folgende bildgebende Verfahren lieferten einen Hinweis auf ein Rezidiv: CT, MRT, Röntgen Thorax, Sonografie, PET/CT. Bei Vorhandensein eines Rezidivs wurden folgende Arten unterschieden: Residualtumor (postoperativer R1-Status), Lokalrezidiv (dieselbe Lokalisation wie der Primärtumor), lokoregionäre Rezidive (Lymphknotenmetastasen) sowie Fernmetastase.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse sowie deren grafische Darstellung wurde mittels IBM SPSS Statistics V.27.0 (Mac) durchgeführt. Die Formate der Variablen wurden angepasst. Nicht-numerische Variablen wurden als numerische Variablen umcodiert und die generierten Variablencodes beschriftet. Werte, für die sich keine Angabe fand, wurden als fehlende Werte definiert. Zusätzliche Hilfsvariablen wurden definiert.

Zunächst erfolgte die deskriptive Datenanalyse. Für patienten-, tumor-, diagnostik- und therapiespezifische Daten wurden Häufigkeiten (absolut und relativ), Minima und Maxima, Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Im Anschluss wurde die explorative Datenanalyse durchgeführt. Der Vergleich von Gruppen wurde mittels Kreuztabellen vorgenommen. Bei nominalskalierten ungeordneten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet, bei nominalskalierten geordneten Variablen erfolgte der Chi-Quadrat-Test linear-mit-linear.

Material und Methoden

Für die Überlebenszeitanalysen wurde eine Kaplan-Meyer-Analyse durchgeführt. Dies erfolgte einerseits für das Gesamtüberleben (englisch: overall survival) sowie für das krankheitsfreie Überleben (englisch: disease-free survival). Der Startpunkt beider Analysen ist das Datum der Tumoroperation. Als Endpunkt für das Gesamtüberleben wurde der Tod eines Patienten gewählt. Nicht verstorbene Patienten wurden am letzten dokumentierten Kontakt mit der Charité Universitätsmedizin Berlin innerhalb des Beobachtungszeitraums zensiert. Der Endpunkt für das krankheitsfreie Überleben war das histologisch gesicherte Auftreten eines Rezidivs, einer Metastase oder eines Zweitkarzinoms sowie ebenfalls der Tod. Patienten ohne Ereignis wurden ebenfalls am letzten dokumentierten Kontakt mit der Charité Universitätsmedizin Berlin innerhalb des Beobachtungszeitraums zensiert. Patienten mit synchronen Zweitkarzinomen wurden aus der Analyse des krankheitsfreien Überlebens ausgeschlossen. Die Signifikanz wurde hierbei mittels Log Rank-Test überprüft.

Fehlende Werte wurden im Rahmen der statistischen Auswertung anteilig angegeben. Für die Verteilung der entsprechenden Parameter, bezogen auf das Gesamtkollektiv, wurden die fehlenden Werte nicht berücksichtigt. Insofern nicht explizit anders angegeben, beziehen sich alle statistischen Auswertungen auf das Gesamtkollektiv.

In allen durchgeführten Analysen wurde ein Wert von $p \leq 0.05$ als Signifikanzniveau entsprechend der gängigen wissenschaftlichen Konventionen festgelegt.

Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt erfüllten 265 Patienten die Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung. Von diesen Patienten waren 99 weiblichen Geschlechts (37,4%), 166 waren männlichen Geschlechts (62,6%).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 63,25 Jahre (95% Konfidenzintervall = 61,81 – 64,69 Jahre). Der Median lag bei 62,00 Jahren, die Standardabweichung bei 11,89 Jahren. Die Spannweite reicht von einem Alter von 26 (Minimum) bis 96 Jahren (Maximum) und beträgt somit 70 Jahre.

In Abbildung 1 ist das Patientenkollektiv nach Altersgruppen zum Zeitpunkt der Operation dargestellt, unterteilt nach Geschlechtern.

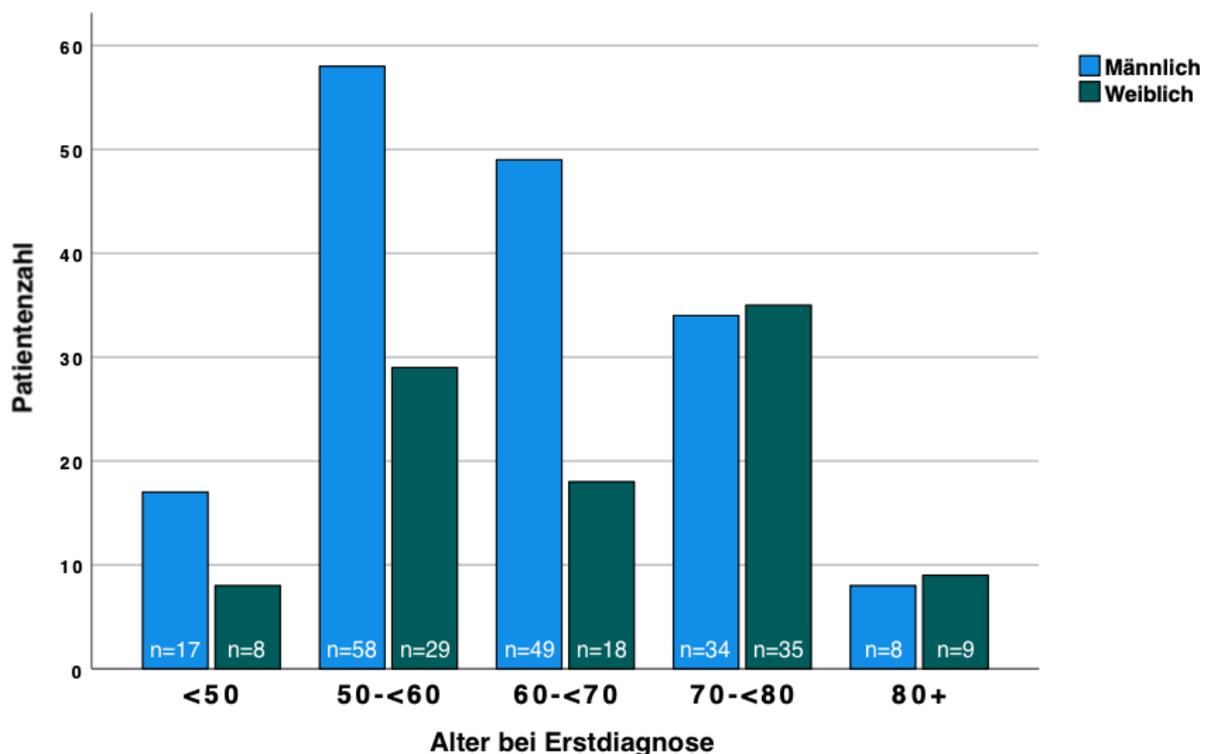


Abbildung 1: Altersverteilung nach Geschlecht zum Zeitpunkt der OP

Ergebnisse

3.1.2 Tumorspezifische Parameter

Die Tumorlokalisierung wird in Abbildung 2 dargestellt. Es fanden sich insgesamt 81 Zungentumoren (30,6%), 89 Mundbodentumoren (33,6%), 49 Unterkiefertumoren (18,5%), 17 Oberkiefertumoren (6,4%) und 29 Wangentumoren (10,9%).

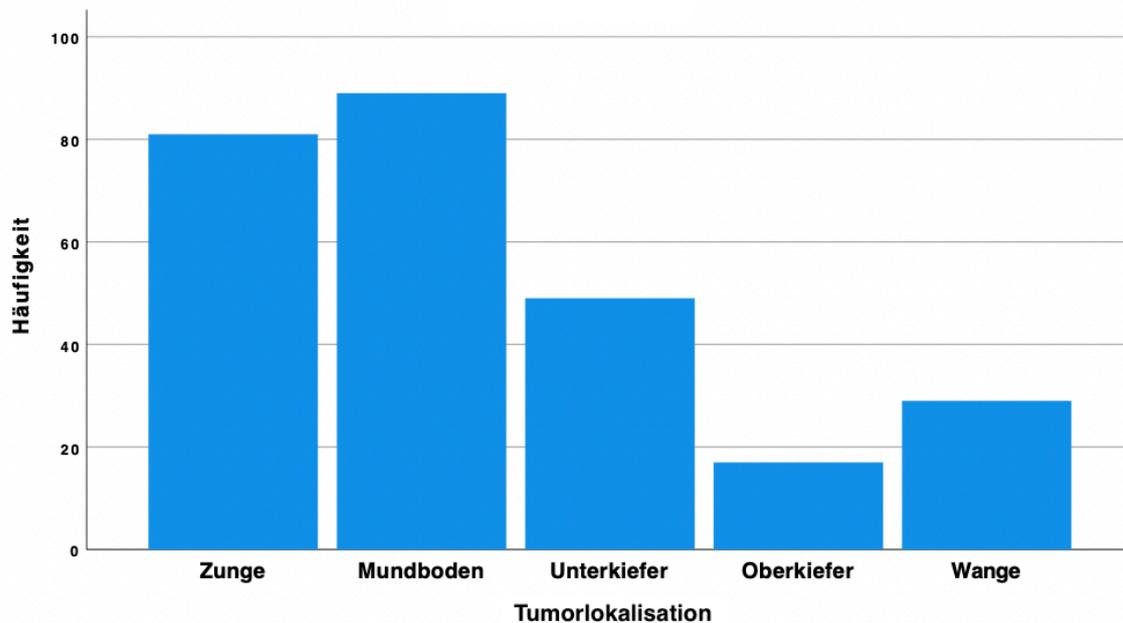


Abbildung 2: Tumorlokalisierung

In Abbildung 3 wird der cT-Status des Tumors dargestellt. Im Rahmen des klinischen Stagings wurden jeweils 105 Fälle als T1 (39,6%) sowie T2 (39,6%) klassifiziert, 15 Fälle als T3 (5,7%) und 40 Fälle als T4 (15,1%).

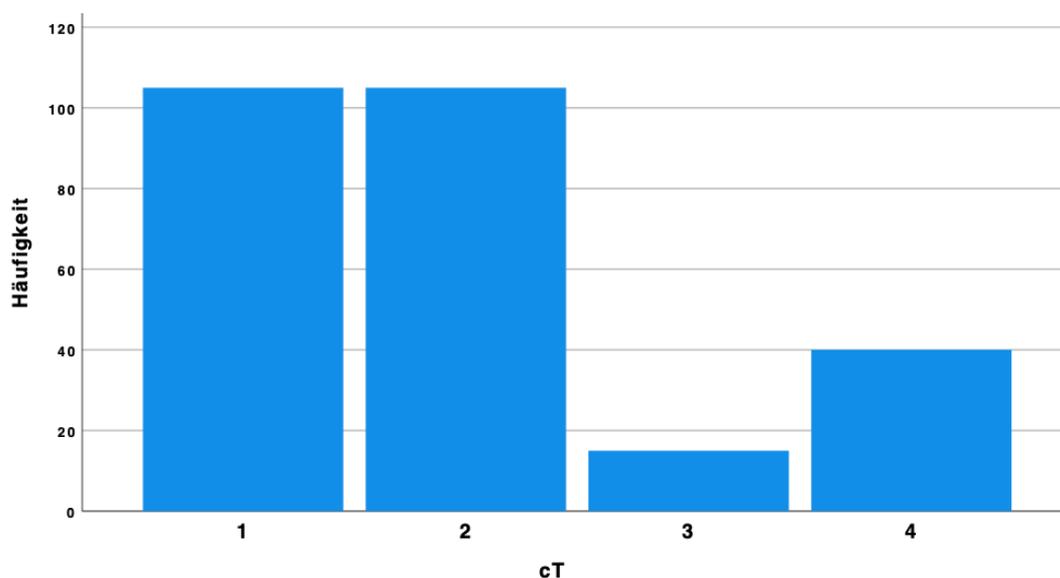


Abbildung 3: cT-Status

Ergebnisse

In Abbildung 4 wird der cN-Status dargestellt. Klinisch wurden im Rahmen des präoperativen Stagings in Zusammenschau der Befunde aus körperlicher sowie radiologischer Untersuchung 174 Fälle als cN0 (65,7%), 21 Fälle als cN1 (7,9%) und 70 Fälle als cN2 (26,4%) klassifiziert.

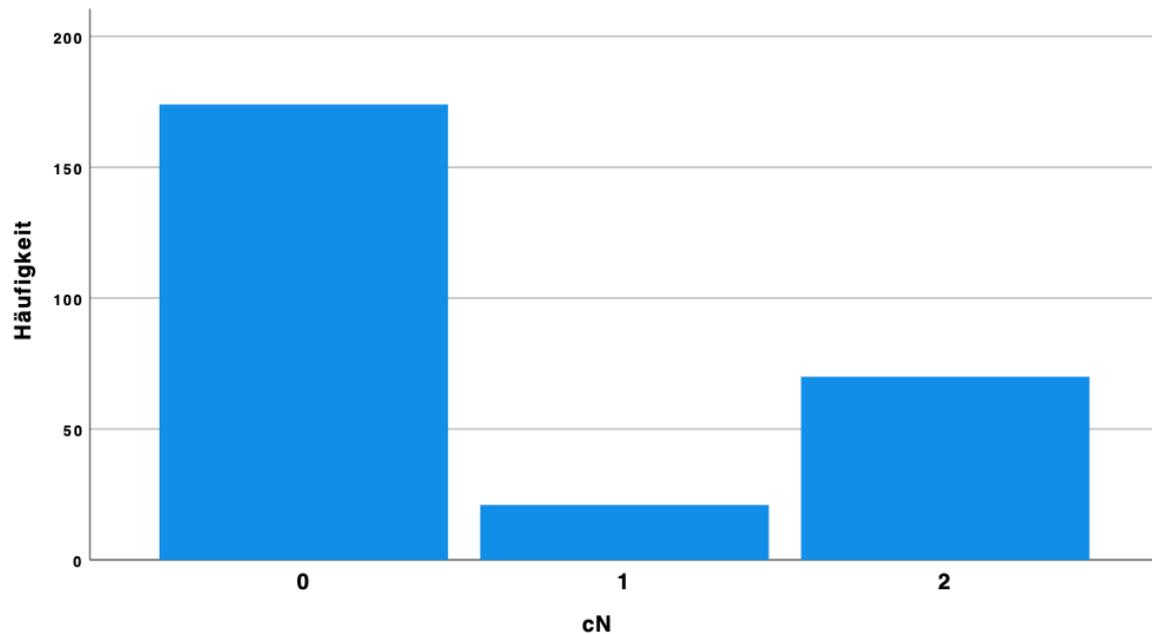


Abbildung 4: cN-Status

In Abbildung 5 wird der cM-Status dargestellt. Es wurden im präoperativen Staging 250 Fälle als cM0 (94,3%) klassifiziert, neun Fälle als cM1 (3,4%). Für sechs Patienten (2,3%) lagen keine eindeutigen Angaben zum cM-Status vor, weshalb diese Daten als „fehlend“ gewertet wurden.

Ergebnisse

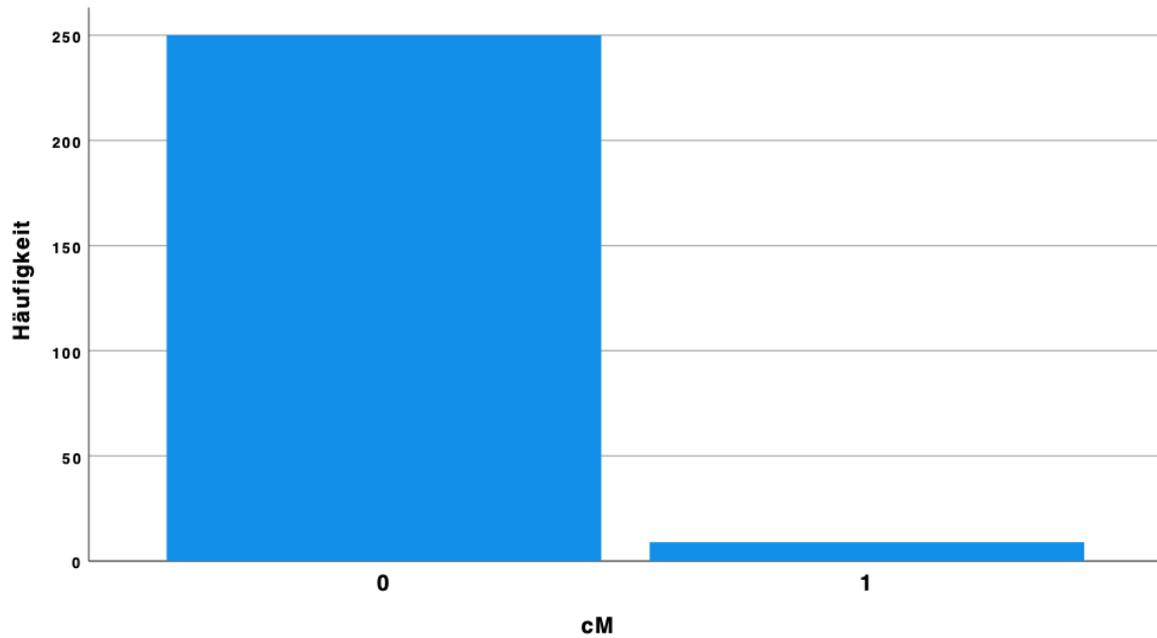


Abbildung 5: cM-Status

Aus der klinischen TNM-Klassifikation ergibt sich die Einteilung in UICC-Stadien. Diese ist in Abbildung 6 dargestellt. So wurden 85 Fälle dem Stadium I (32,1%), 64 dem Stadium II (24,2%), 22 dem Stadium III (8,3%), 79 dem Stadium IVA (29,8%) und neun dem Stadium IVC (3,4%) zugeordnet. Für sechs Fälle (0,8%) war aufgrund fehlender Daten keine Zuordnung zu einem Stadium möglich.

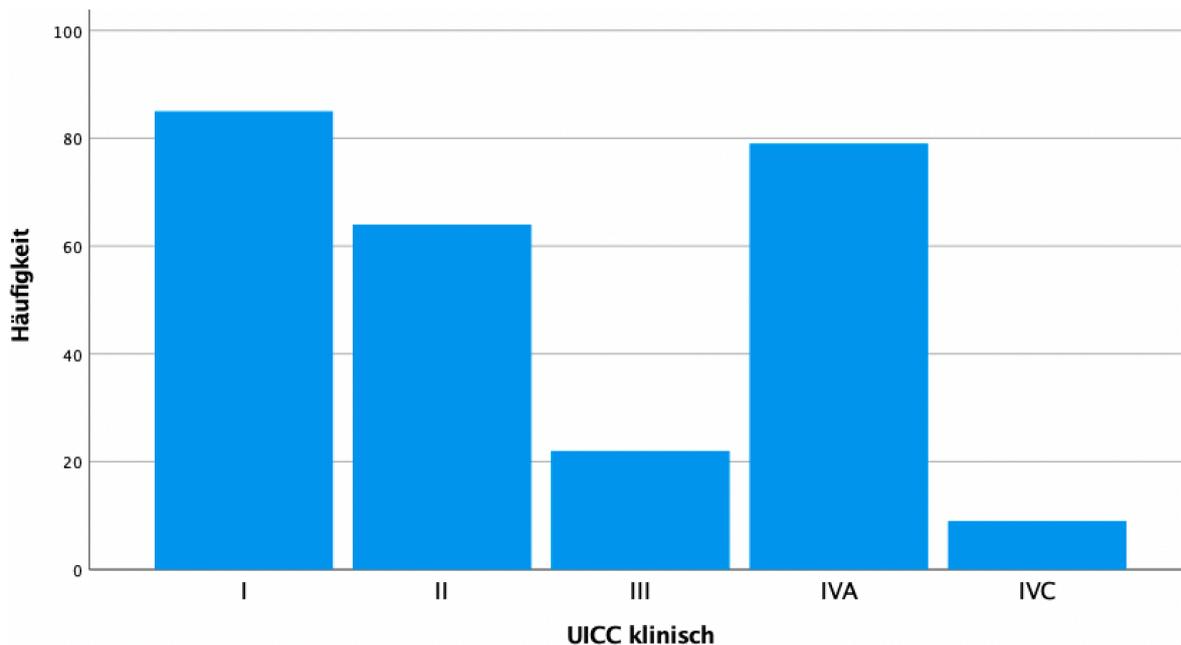


Abbildung 6: UICC-Stadium klinisch

Ergebnisse

3.1.3 Präoperativer Status

Im Folgenden werden Parameter behandelt, welche Aufschluss für das patientenindividuelle Risikoprofil, insbesondere im Hinblick auf das Vorhandensein eines Zweitkarzinoms, geben können.

In Abbildung 7 ist der Konsum von Alkohol dargestellt. Für 89 Fälle (33,6%) war ein relevanter Alkoholkonsum (s. Material und Methoden) in der Vorgeschichte bekannt, für 176 Fälle (66,4%) war dies nicht der Fall.

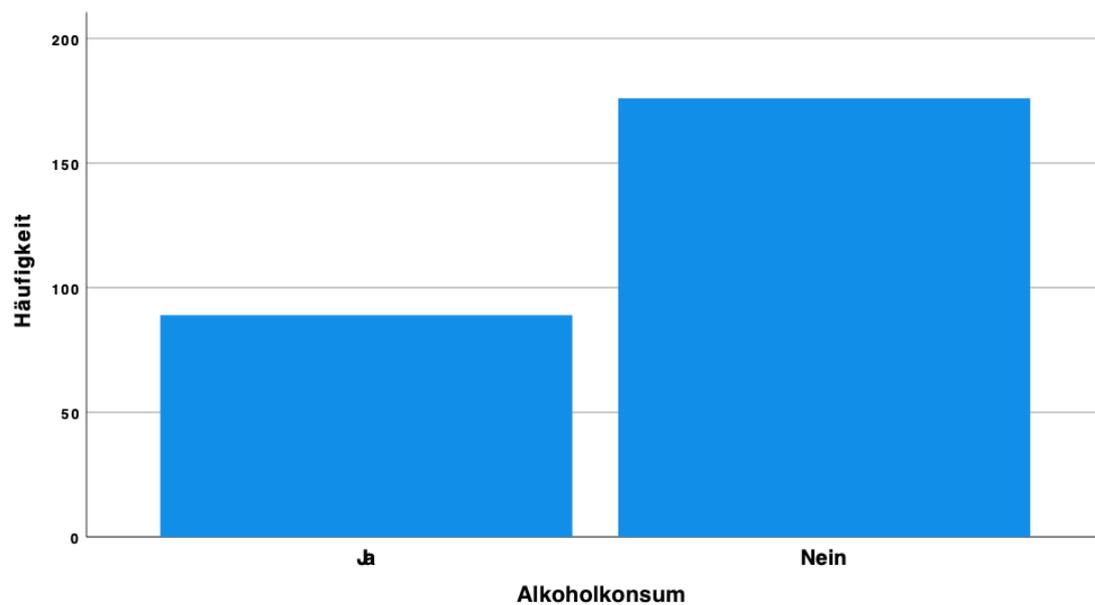


Abbildung 7: Alkoholkonsum als Risikofaktor in der Vorgeschichte

Weiterhin ist das Rauchen in Abbildung 8 grafisch dargestellt. In 165 Fällen (62,3%) handelte es sich um aktive oder ehemalige Raucher, in 100 Fällen (37,7%) wurde dies nicht angegeben.

Ergebnisse

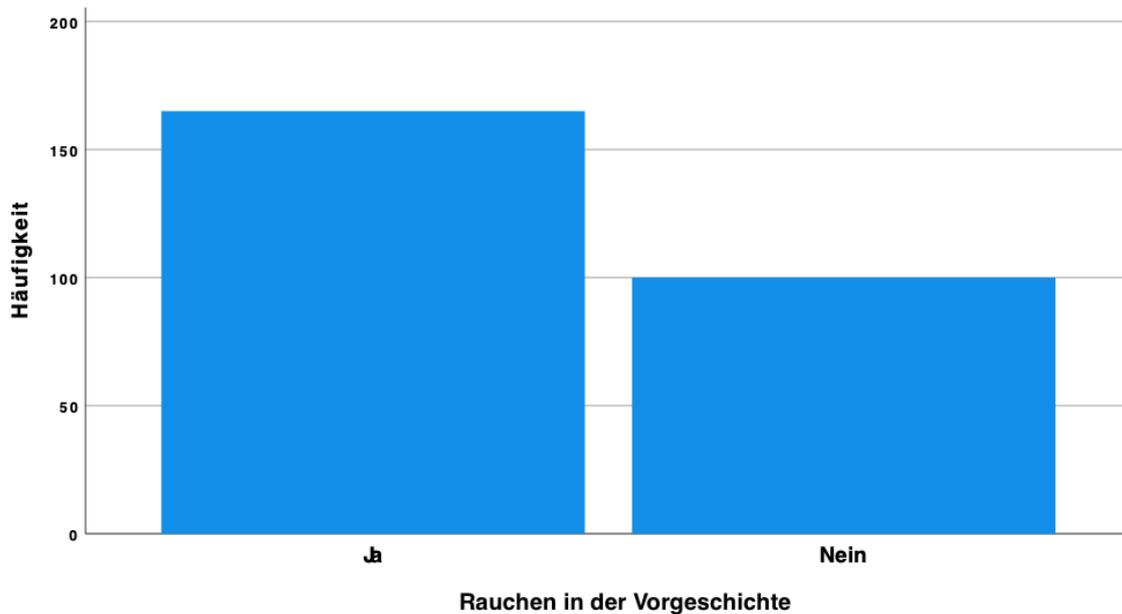


Abbildung 8: Rauchen als Risikofaktor in der Vorgeschichte

In folgender Tabelle sind die klinischen Symptome Dysphagie, Dyspnoe, Heiserkeit sowie orale oder zervikale Schmerzen dargestellt, welche typischerweise beim Vorliegen von Zweitkarzinomen auftreten können. Insgesamt zeigten sich im Gesamtkollektiv wenige Fälle, welche einzelne oder mehrere dieser Symptome aufwiesen. So gaben acht Patienten Dysphagie und zehn Patienten Schmerzen an. Heiserkeit oder Dyspnoe wurden in keinem der Fälle angegeben. Keines dieser Symptome wurde von den Patienten angegeben, bei welchen ein synchrones Zweitkarzinom diagnostiziert wurde.

Tabelle 8: Klinische Symptome im Kopf-/Hals-Bereich

Symptom	Ja (%)	Nein (%)
Dysphagie	8 (3,0)	257 (97,0)
Dyspnoe	0 (0,0)	265 (100,0)
Heiserkeit	0 (0,0)	265 (100,0)
Schmerzen oral/zervikal	10 (3,8)	255 (96,2)

3.1.4 Panendoskopie

Es wurden Daten zu verschiedenen, auf die Panendoskopie bezogenen Parametern erhoben. So wurde unterschieden, in welchem klinischen Setting der Eingriff

Ergebnisse

stattgefunden hat. In der folgenden Abbildung ist die Unterteilung zwischen Eingriffen in Intubationsnarkose sowie in Lokalanästhesie dargestellt. 52 der durchgeführten Panendoskopien fanden in Intubationsnarkose (19,6%) statt, 208 Panendoskopien in Lokalanästhesie (78,5%). Für fünf Panendoskopien (1,9%) war dies aus der vorliegenden Dokumentation nicht ersichtlich.

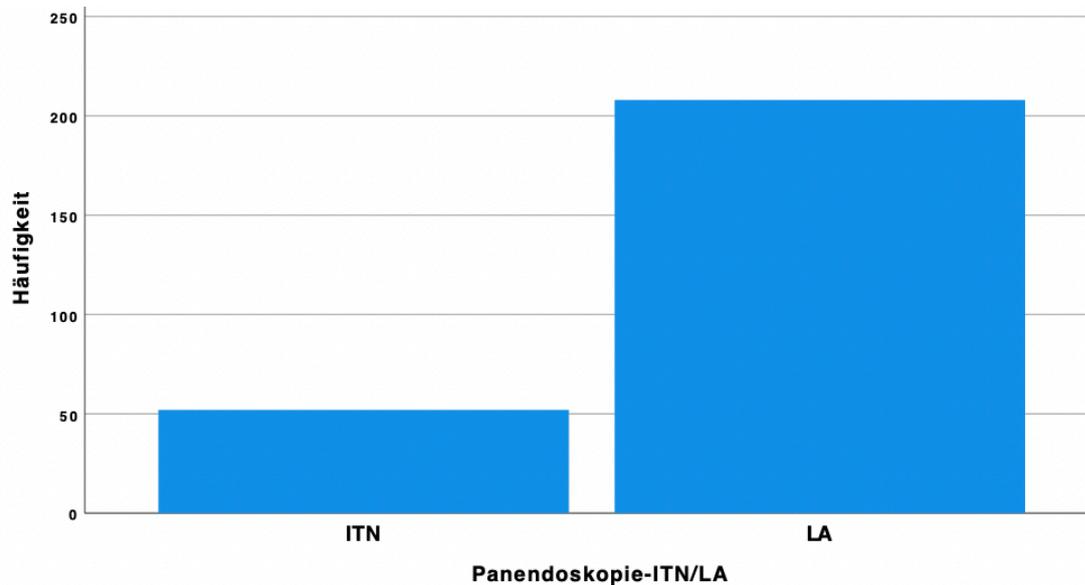


Abbildung 9: Panendoskopie nach Anästhesieform

Weiterhin wurde die Art des verwendeten Endoskops erfasst und in folgender Abbildung dargestellt. In 210 Fällen (79,2%) fand eine Endoskopie mit einem flexiblen Endoskop statt, in 48 Fällen (18,1%) wurde ein starres Endoskop genutzt. In sieben Fällen (2,6%) kann auf Grundlage der vorliegenden Dokumentation diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

Ergebnisse

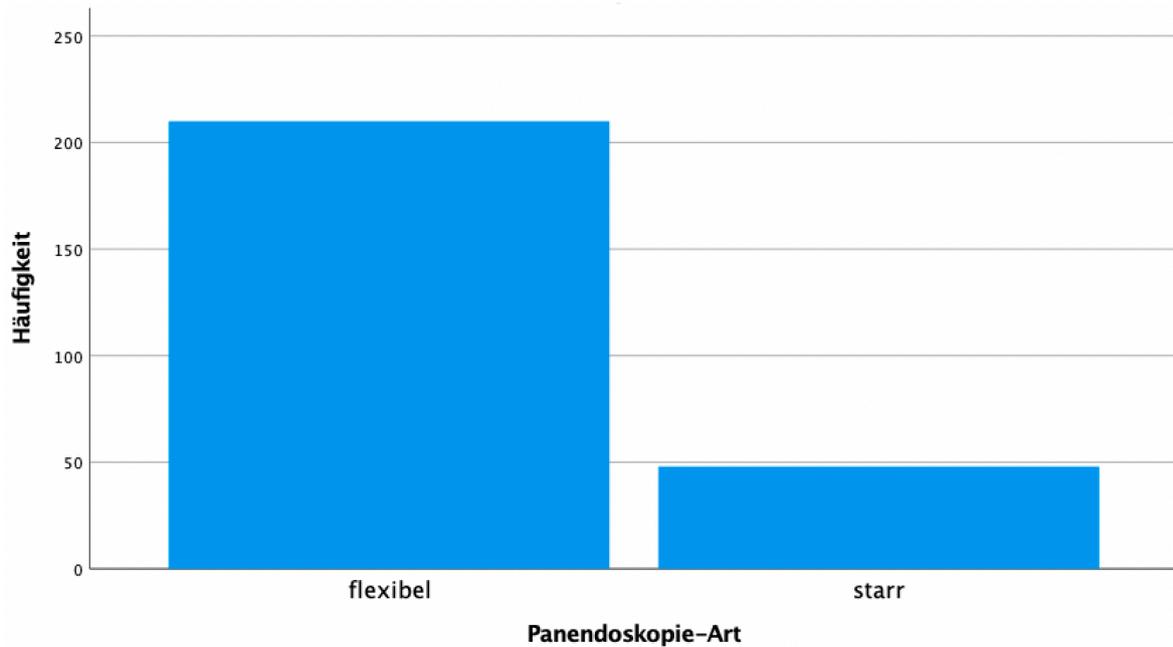


Abbildung 10: Panendoskopie nach Art des Endoskops

Das Erfahrungslevel des die Panendoskopie durchführenden Arztes ist in Abbildung 11 veranschaulicht. Es wurden 58 Panendoskopien durch Assistenzärzte (21,9%), 108 Panendoskopien durch Fachärzte (40,8%) sowie 94 Panendoskopien durch Oberärzte (35,5%) durchgeführt. In fünf Fällen (1,9%) geht dies aus der zugrundeliegenden Dokumentation nicht zweifelsfrei hervor.

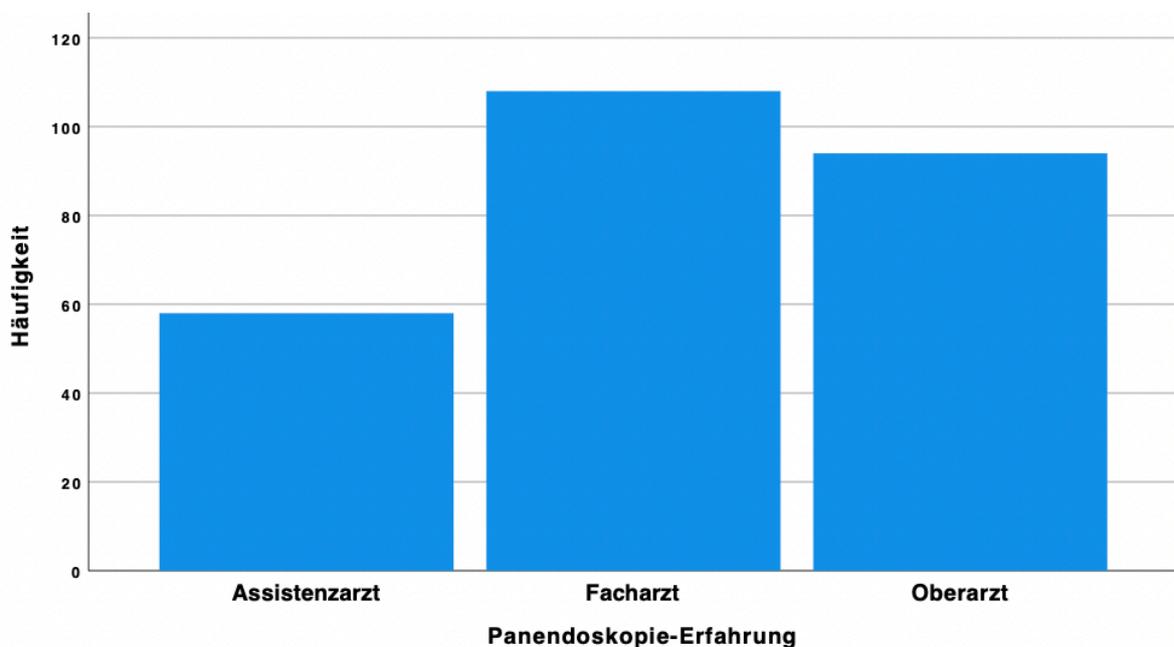


Abbildung 11: Panendoskopie nach Erfahrungslevel des Operateurs

3.1.5 Zweitkarzinome

Insgesamt zeigten sich im Untersuchungszeitraum 23 Zweitkarzinome (8,7%). fünf dieser Zweitkarzinome traten synchron (1,9%) auf, 18 Zweitkarzinome waren metachron (6,8%). Insgesamt wurde in 19 der 265 Fälle (7,2%) im Rahmen der Panendoskopie eine Probe aufgrund einer detektierten suspekten Läsion entnommen. In einem dieser Fälle bestätigte sich der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom, welches an der Rückseite der Uvula lokalisiert war. Dieser Tumor war klinisch vorher nicht auffällig. So konnte mittels Panendoskopie in einem von 265 Fällen (0,4%) ein synchrones Zweitkarzinom detektiert werden. In der CT zeigte sich in keinem der biopsierten Fälle der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom. In der CT ergab sich wiederum in sieben Fällen (2,6%) der Verdacht auf ein Zweitkarzinom, insgesamt wurde in 264 (99,6%) Fällen eine CT durchgeführt. In einem dieser Fälle zeigte sich der Verdacht auf ein Zweitkarzinom in der Beckenregion. Im Anschluss wurde eine Sonografie durchgeführt, welche schließlich den Verdacht auf ein Adenokarzinom des Rektums ergab. Dieses wurde anschließend mittels Koloskopie histologisch gesichert. In keinem der 265 eingeschlossenen Fälle fand sich der Verdacht auf ein Zweitkarzinom in CT und Panendoskopie zugleich. Es ergibt sich somit für die Panendoskopie eine Sensitivität von 100% sowie eine Spezifität von 93,2%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 0,06 und der negative Vorhersagewert bei 1. Die Prävalenz synchroner Zweitkarzinome innerhalb der untersuchten Kohorte, welche mittels der in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführten Panendoskopie diagnostizierbar sind, liegt bei 0,4%. Für die CT-Untersuchung ergibt sich, bezogen auf die Gesamtzahl aller fünf synchronen Zweitkarzinome, eine Sensitivität von 20,0% sowie eine Spezifität von 97,7%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 0,14 und der negative Vorhersagewert bei 0,98.

Ergebnisse

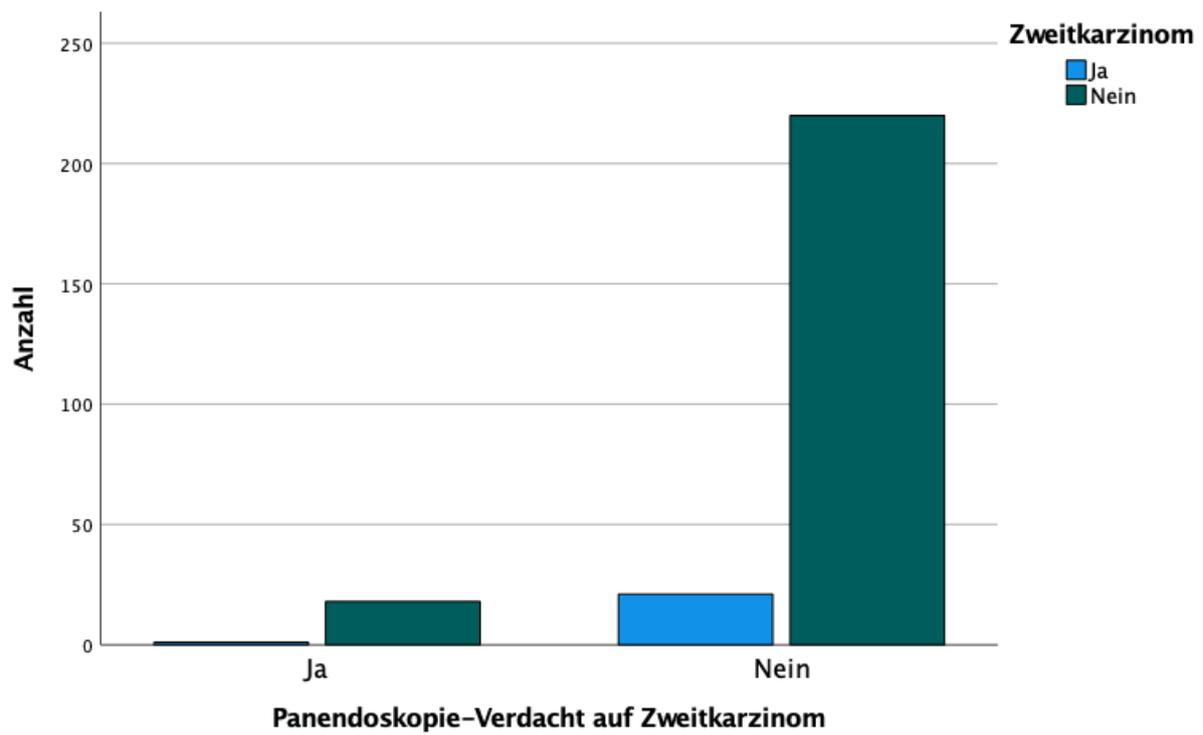


Abbildung 12: Verdacht auf Zweitkarzinom in der Panendoskopie

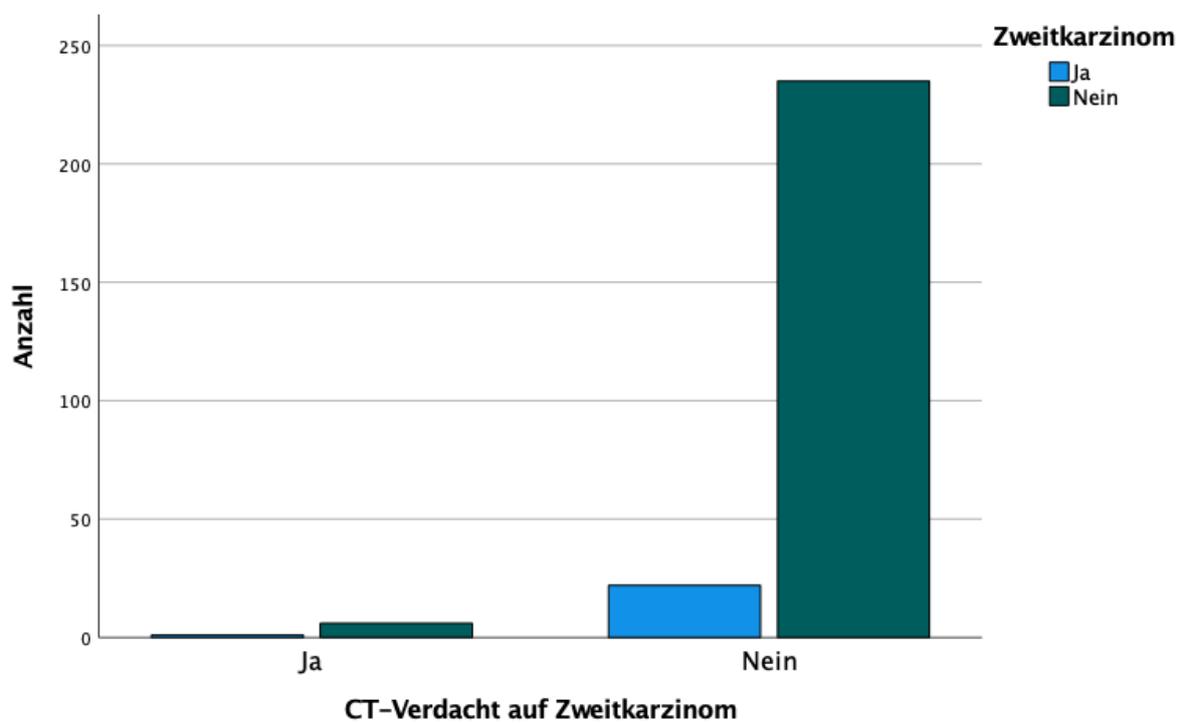


Abbildung 13: Verdacht auf Zweitkarzinom in der Computertomografie

Ergebnisse

Die klinischen Parameter der Patienten mit synchronen Zweitkarzinomen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Klinische Parameter von Patienten mit synchronem Zweitkarzinom

	Alter (Jahre)	Geschlecht (M/W)	Lokalisation Primarius (cTNM)	Lokalisation Zweitkarzinom	Dauer Primarius - Zweitkarzinom (Monate)	Rauchen	Alkohol	Art Panendoskopie
1	77	M	Zunge (T1 N0 M1)	Lunge	1	ja	nein	flexibel
2	75	M	Mundboden (T1 N2b M0)	Colon (Sigma)	5	ja	ja	flexibel
3	63	M	(Mundboden (T1 N0 M1)	Uvula	0	nein	ja	starr
4	61	M	Mundboden (T1 N2c M0)	Ösophagus	1	ja	ja	flexibel
5	75	W	Zunge (T2 N0 M0)	Rektum	1	ja	nein	flexibel

Zwei der synchronen Zweitkarzinome waren im oberen Aerodigestivtrakt lokalisiert. Während der Tumor der Uvula im Rahmen der Panendoskopie detektiert werden konnte, wurde der synchrone Tumor des Ösophagus nicht detektiert. Dieser Tumor wurde sechs Wochen nach der Operation des Primarius durch Emesis klinisch apparent. Das Zweitkarzinom der Lunge fiel postoperativ durch eine CT der Lunge auf und wurde mittels Bronchoskopie gesichert. In der im Rahmen des Stagings durchgeführten CT-Untersuchung war dieses nicht detektierbar. Klinisch war es nicht auffällig. Das rektale Zweitkarzinom war klinisch ebenfalls unauffällig und wurde in einer Routinesonografie detektiert. Es wurde mittels Koloskopie histologisch gesichert. Das Zweitkarzinom des Colons wurde klinisch durch Emesis und Obstipation auffällig und wurde in der Folge histologisch gesichert. In jedem der Fälle mit synchronem Zweitkarzinom lag mindestens einer der Risikofaktoren Rauchen oder Alkohol vor, in einem sogar beide Faktoren.

Die klinischen Parameter der Patienten mit metachronem Zweitkarzinom sind in Tabelle 10 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 10: Klinische Parameter von Patienten mit metachronem Zweitkarzinom

	Alter (Jahre)	Ge- schlecht (M/W)	Lokalisation Primarius (cTNM)	Lokalisation Zweitkarzinom	Dauer Primarius - Zweitkarzi- nom (Monate)	Rau- chen	Alko- hol	Art Panen- doskopie
1	75	M	Mundboden (T1 N0 M0)	Lunge	42	ja	nein	flexibel
2	59	M	Mundboden (T2 N0 M0)	Weichgaumen	24	ja	ja	flexibel
3	53	W	Unterkiefer (T1 N0 M0)	Mundboden	35	ja	ja	flexibel
4	58	M	Mundboden (T2 N0 M0)	Sulcus nasolabialis	14	ja	nein	flexibel
5	70	M	Mundboden (T1 N0 M0)	Hypopharynx	37	ja	nein	*
6	56	W	Unterkiefer (T1 N0 M0)	Weichgaumen/ Oropharynx	54	ja	ja	flexibel
7	62	M	Unterkiefer (T2 N2b M0)	Lunge	44	ja	ja	flexibel
8	69	M	Mundboden (T2 N2b M0)	Larynx	31	ja	nein	flexibel
9	69	M	Mundboden (T1 N0 M0)	Lunge	31	ja	ja	flexibel
10	74	W	Oberkiefer (T2 N2b M0)	Wange	31	nein	nein	flexibel
11	54	W	Mundboden (T4a N2c M0)	Unterkiefer	15	ja	nein	flexibel
12	59	W	Zunge (T2 N2b M0)	Plica aryepiglottica	11	ja	ja	flexibel
13	54	M	Mundboden (T2 N2c M0)	Nase	28	ja	ja	flexibel
14	49	M	Mundboden (T4a N2b M0)	Lunge	32	ja	ja	flexibel
15	69	M	Unterkiefer (T2 N0 M0)	Lunge	27	ja	nein	flexibel
16	59	W	Mundboden (T4a N0 M0)	Lunge	26	ja	nein	flexibel
17	60	M	Unterkiefer (T2 N1 M0)	Lunge	24	ja	nein	flexibel
18	62	M	Mundboden (T2 N2b M0)	Hartgaumen	80	ja	ja	flexibel

Ergebnisse

Durch das zeitlich versetzte Auftreten metachroner Zweitkarzinome sind diese im Rahmen des präoperativen Stagings, insbesondere der Panendoskopie, nicht detektierbar. In der untersuchten Kohorte trat das erste metachrone Zweitkarzinom 11 Monate nach der Tumoroperation des Primarius auf, der längste Zeitraum zwischen OP und Diagnose eines metachronen Zweitkarzinoms lag bei 80 Monaten. Der Mittelwert liegt hierbei bei 32,56 Monaten (95% Konfidenzintervall = 25,19 – 39,93). Die Standardabweichung liegt bei 15,95. Insgesamt lagen zehn der 18 metachronen Zweitkarzinome im Bereich des oberen Aerodigestivtrakts. Sieben weitere Zweitkarzinome fanden sich in der Lunge (n=7, 38,9%). Eines der 18 metachronen Zweitkarzinome (5,6%) war Sulcus nasolabialis lokalisiert. In fünf Fällen wies der Primärtumor ein UICC-Tumorstadium I (27,7%) auf, in drei Fällen Stadium II (16,7%). Der Großteil der Patienten (n=10, 55,6%) zeigte ein fortgeschrittenes UICC-Tumorstadium (III oder IVA) des Primärtumors.

Weiterhin lag in 17 der 18 Fälle (94,4%) mindestens einer der Risikofaktoren Alkohol oder Rauchen vor, in neun der 18 Fälle sogar beide Faktoren (50,0%). Lediglich in einem Fall (5,6%) lag keiner der Faktoren vor. Die metachronen Zweitkarzinome traten vorwiegend bei Patienten mit Lokalisation des Primarius im Mundboden (n=11, 61,1%) und im Bereich des Unterkiefers (n=5, 27,8%) auf. Zudem war der Primarius in je einem Fall im Bereich der Zunge (5,6%) sowie im Bereich des Oberkiefers (5,6%) lokalisiert.

3.1.6 Gruppenvergleiche

Im Folgenden wurden Gruppenvergleiche in Form von Kreuztabellen durchgeführt, um die Abhängigkeit zweier Parameter voneinander zu untersuchen. Hierbei ist zu beachten, dass immer synchrone und metachrone Zweitkarzinome gemeinsam betrachtet wurden, da eine separate Auswertung aufgrund der geringen Anzahl synchroner Zweitkarzinome, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, als nicht sinnvoll erachtet wurde.

Es findet ein Signifikanzniveau von 5% Anwendung, somit werden Werte für $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnisse

3.1.6.1 Risikofaktoren für das Auftreten von Zweitkarzinomen

In Abbildung 15 ist das Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten der Patienten dargestellt. Dabei entwickelten in der Gruppe der Raucher (n=165) 21 Patienten (12,7%) im Laufe des Beobachtungszeitraums ein Zweitkarzinom, bei 144 Patienten war dies nicht der Fall (87,3%). In der Gruppe der Nichtraucher (n=100) entwickelten zwei Patienten (2,0%) ein Zweitkarzinom, in 98 Fällen (98,0%) wurde kein Zweitkarzinom im Follow-up diagnostiziert. Insgesamt zeigt sich dabei, dass in der Gruppe der Patienten mit dem Parameter „Rauchen“ in der Vorgeschichte ein häufigeres Auftreten von Zweitkarzinomen im Verlauf des Follow-up festzustellen ist. Die mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test ermittelte Signifikanz liegt bei $p = 0,003$. Somit liegt hierbei deutlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Rauchen in der Vorgeschichte und dem Auftreten von Zweitkarzinomen vor.

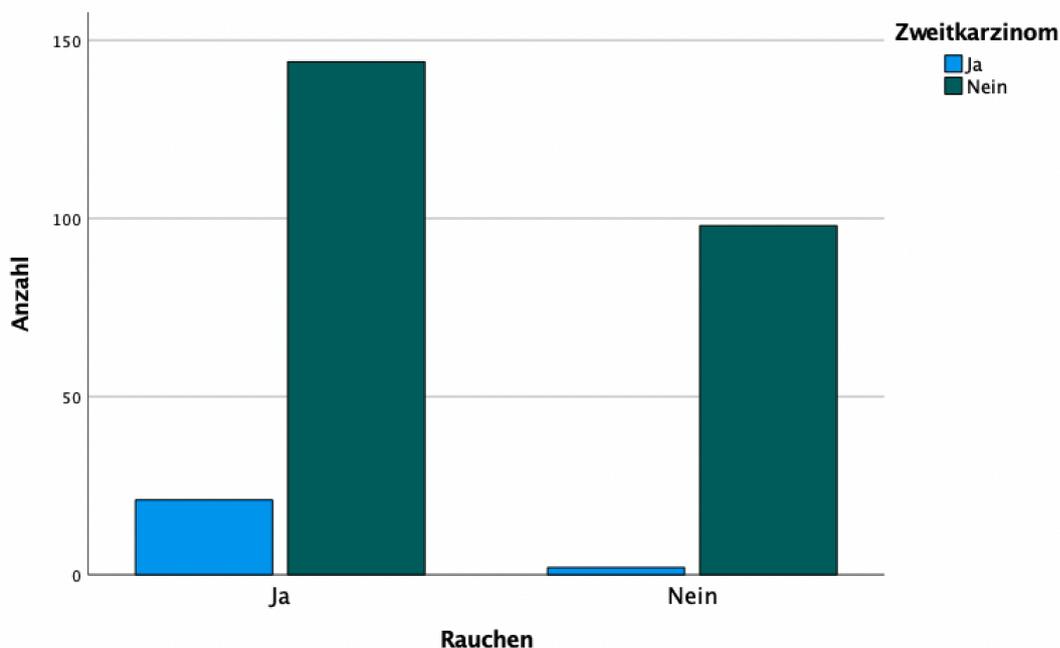


Abbildung 14: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom Rauchen

Weiterhin ist der Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum in der Vorgeschichte (s. Definition unter „Material und Methoden“) und dem Auftreten von Zweitkarzinomen in Abbildung 16 dargestellt. In der Gruppe der Patienten mit Alkoholkonsum in der Vorgeschichte (n=89) wurde in 13 Fällen (14,6%) ein Zweitkarzinom diagnostiziert. In 76 Fällen (85,4%) war dies nicht der Fall. In der Gruppe der Patienten ohne

Ergebnisse

Alkoholkonsum in der Vorgeschichte (n=176) wurde in zehn Fällen (5,7%) ein Zweitkarzinom diagnostiziert, in 166 Fällen (94,3%) fand sich kein Zweitkarzinom im Verlauf des Follow-up. Somit findet sich in der Gruppe mit Alkoholkonsum in der Vorgeschichte ein deutlich höherer prozentualer Anteil an Zweitkarzinomen als in der Gruppe ohne Alkoholkonsum in der Vorgeschichte. Mit einem Wert von $p = 0,015$ im Pearson-Chi-Quadrat-Test ist auch dieser Zusammenhang statistisch signifikant.

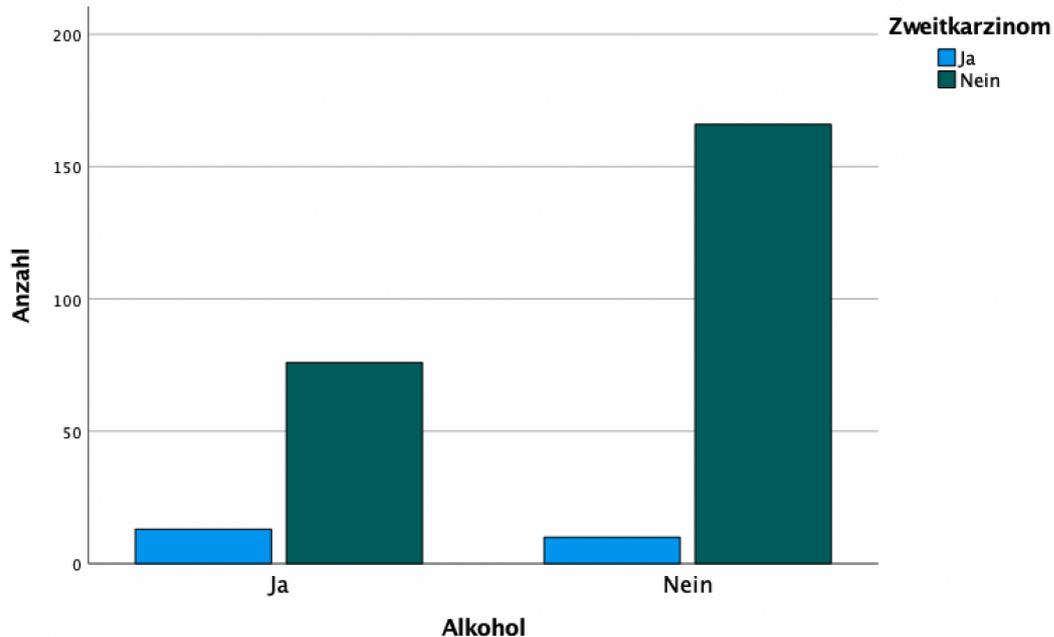


Abbildung 15: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum

3.1.6.2 Einfluss klinischer Parameter auf das Auftreten von Zweitkarzinomen

Der Zusammenhang des klinischen UICC-Status und dem Auftreten von Zweitkarzinomen ist in Abbildung 17 illustriert. Für Stadium I (n=85) fand sich in fünf Fällen (5,9%) ein Zweitkarzinom. In 80 Fällen (94,1%) wurde kein Zweitkarzinom diagnostiziert. Für Stadium II (n=64) fand sich in vier Fällen (6,3%) ein Zweitkarzinom. In 61 Fällen (93,7%) wurde kein Zweitkarzinom diagnostiziert. Für Stadium III (n=22) fand sich in einem Fall (4,5%) ein Zweitkarzinom. In 21 Fällen (95,5%) wurde kein Zweitkarzinom diagnostiziert. Für Stadium IVa (n=79) fand sich in 11 Fällen (13,9%) ein Zweitkarzinom. In 70 Fällen (86,1%) wurde kein Zweitkarzinom diagnostiziert. Für Stadium IVc (n=9) fand sich in zwei Fällen (22,2%) ein Zweitkarzinom. In sieben Fällen (77,8%) wurde kein Zweitkarzinom diagnostiziert. Es fällt hierbei auf, dass in den fortgeschrittenen Stadien IVa und IVc der prozentuale Anteil an Zweitkarzinomen

Ergebnisse

deutlich höher ist als in den niedrigeren Stadien. Dieser Zusammenhang ist mit dem im Chi-Quadrat-Test (Zusammenhang linear-mit-linear) ermittelten Wert von $p = 0,033$ statistisch signifikant.

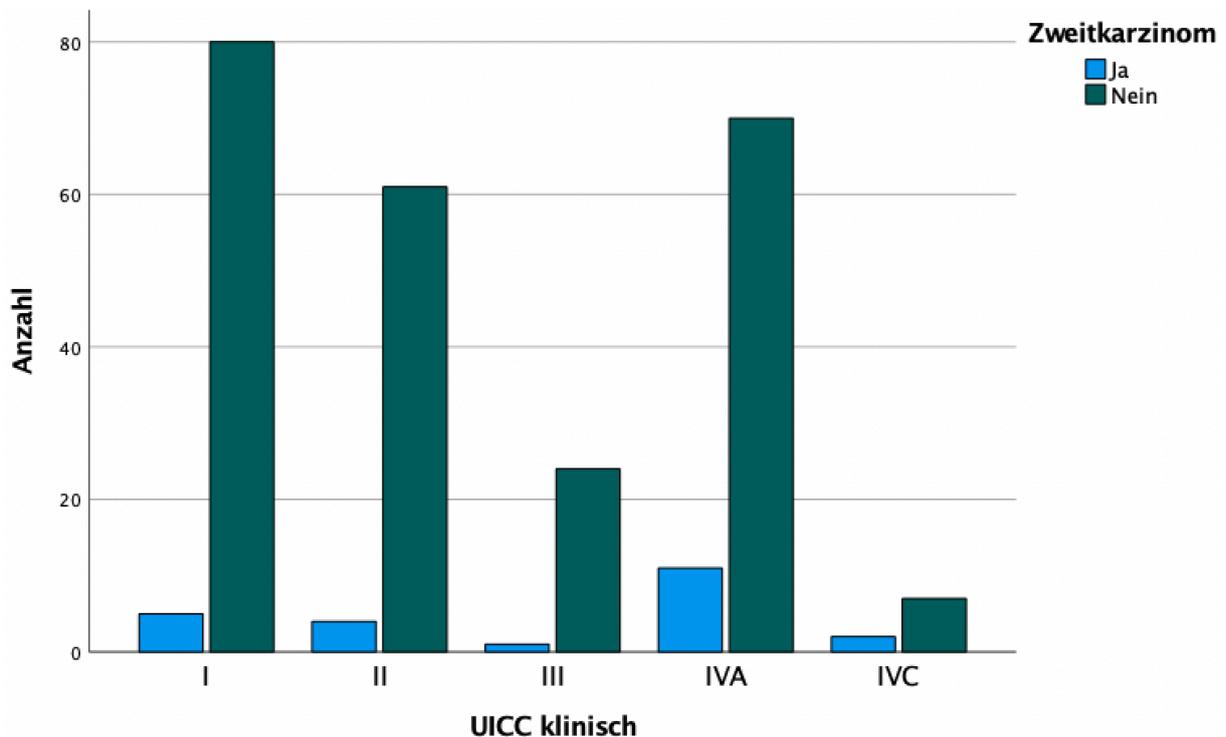


Abbildung 16: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom klinischen UICC-Status

Folgend ist das Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit vom klinischen T-Status dargestellt (Abbildung 18). Für den Status cT1 ($n=105$) wurde in neun Fällen ein Zweitkarzinom diagnostiziert (8,6%). In 96 Fällen (91,4%) wurde kein Zweitkarzinom im Verlauf des Follow-up diagnostiziert. Für den Status cT2 ($n=105$) wurde in 11 Fällen ein Zweitkarzinom diagnostiziert (10,5%). In 94 Fällen (89,5%) wurde kein Zweitkarzinom im Verlauf des Follow-up diagnostiziert. Für den Status cT3 ($n=15$) wurde in keinem Fall ein Zweitkarzinom diagnostiziert. Für den Status cT4 ($n=40$) wurde in drei Fällen ein Zweitkarzinom diagnostiziert (7,5%). In 37 Fällen (92,5%) wurde kein Zweitkarzinom im Verlauf des Follow-up diagnostiziert. Somit stellen sich die Zweitkarzinome einigermaßen gleichmäßig auf die verschiedenen cT-Stadien verteilt dar. In keiner der Gruppen ist der prozentuale Anteil an Zweitkarzinomen deutlich erhöht, lediglich in der Gruppe mit dem Status „cT3“ ist der Anteil deutlich niedriger, da in dieser Gruppe kein Zweitkarzinom auftrat. Im Chi-

Ergebnisse

Quadrat-Test (Zusammenhang linear-mit-linear) ergibt sich $p = 0,65$, somit ist der Zusammenhang des Auftretens von Zweitkarzinomen und des klinischen T-Status auch statistisch nicht signifikant.

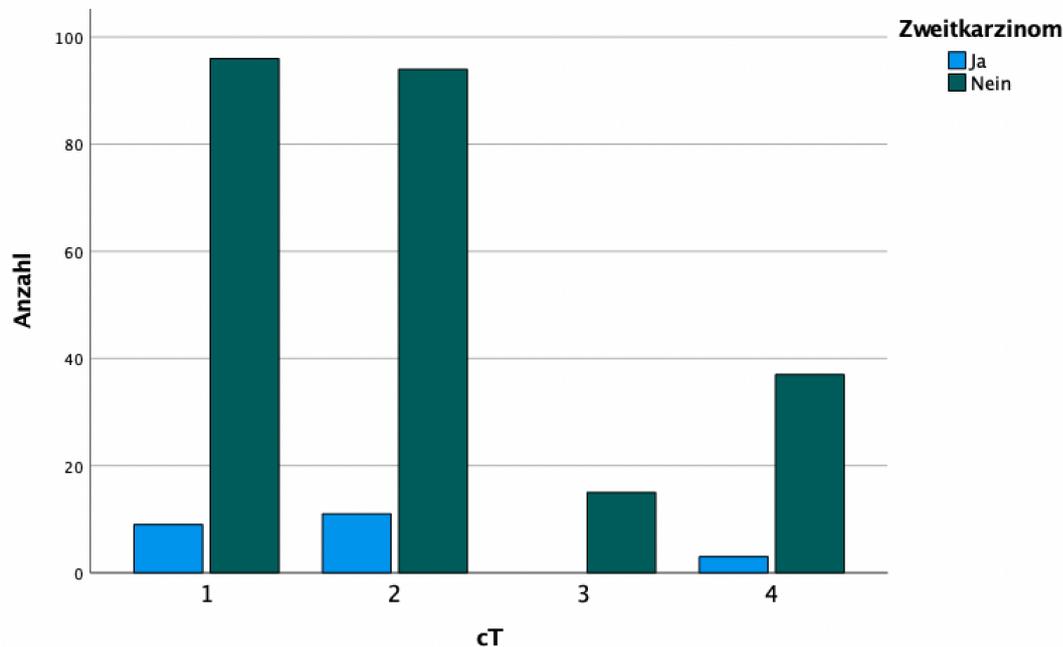


Abbildung 17: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit des cT-Status

Die Abhängigkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen vom klinischen N-Status zeigt Abbildung 19. In der Gruppe des cN0-Status ($n=174$) fanden sich 12 Zweitkarzinome (6,9%). In 162 Fällen (93,1%) trat kein Zweitkarzinom auf. In der Gruppe des cN1-Status ($n=21$) fand sich ein Zweitkarzinom (4,8%), in 20 Fällen (95,2%) trat kein Zweitkarzinom auf. In der Gruppe des cN2-Status ($n=70$) fanden sich zehn Zweitkarzinome (14,3%). In 60 Fällen (85,7%) trat kein Zweitkarzinom auf. Der prozentuale Anteil an Zweitkarzinomen liegt also in den Gruppen cN0 und cN1 unterhalb des Anteils im Gesamtkollektiv (8,7%), in der Gruppe cN2 ist der Wert jedoch deutlich höher. Dieser Zusammenhang zwischen cN-Status und dem Auftreten von Zweitkarzinomen ist jedoch mit $p = 0,08$ im Chi-Quadrat-Test (Zusammenhang linear-mit-linear) statistisch nicht signifikant.

Ergebnisse

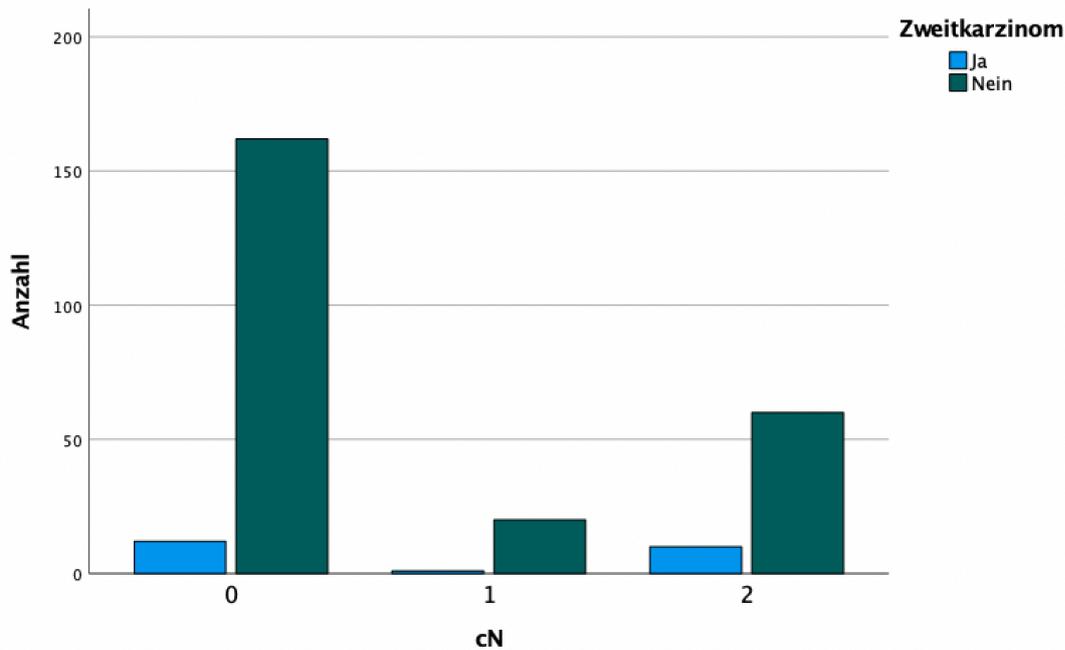


Abbildung 18: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit des cN-Status

In Tabelle 11 sowie Abbildung 20 sind der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Zweitkarzinomen und der klinischen Lokalisation des Primärtumors dargestellt. Die prozentualen Anteile von Zweitkarzinomen an der Gesamtfallzahl je Lokalisation ist bei Lokalisation des Primarius im Bereich der Zunge (3,7%), des Oberkiefers (5,9%) und der Wange (0%) hierbei niedriger als der Anteil an Zweitkarzinomen im Gesamtkollektiv (8,7%). Für die Lokalisationen Unterkiefer (10,2%) und Mundboden (15,7%) liegt der Anteil darüber. Im Pearson-Chi-Quadrat-Test ergibt sich ein Wert von $p = 0,025$, somit lässt sich auf eine statistische Signifikanz dieses Zusammenhanges schließen.

Tabelle 11: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	Ja (%)	Nein (%)	Gesamt
Zunge	3 (3,7)	78 (96,3)	81
Mundboden	14 (15,7)	75 (84,3)	89
Unterkiefer	5 (10,2)	44 (89,8)	49
Oberkiefer	1 (5,9)	16 (94,1)	17
Wange	0 (0)	29 (100)	29
Gesamt	23 (8,7)	242 (91,3)	265

Ergebnisse

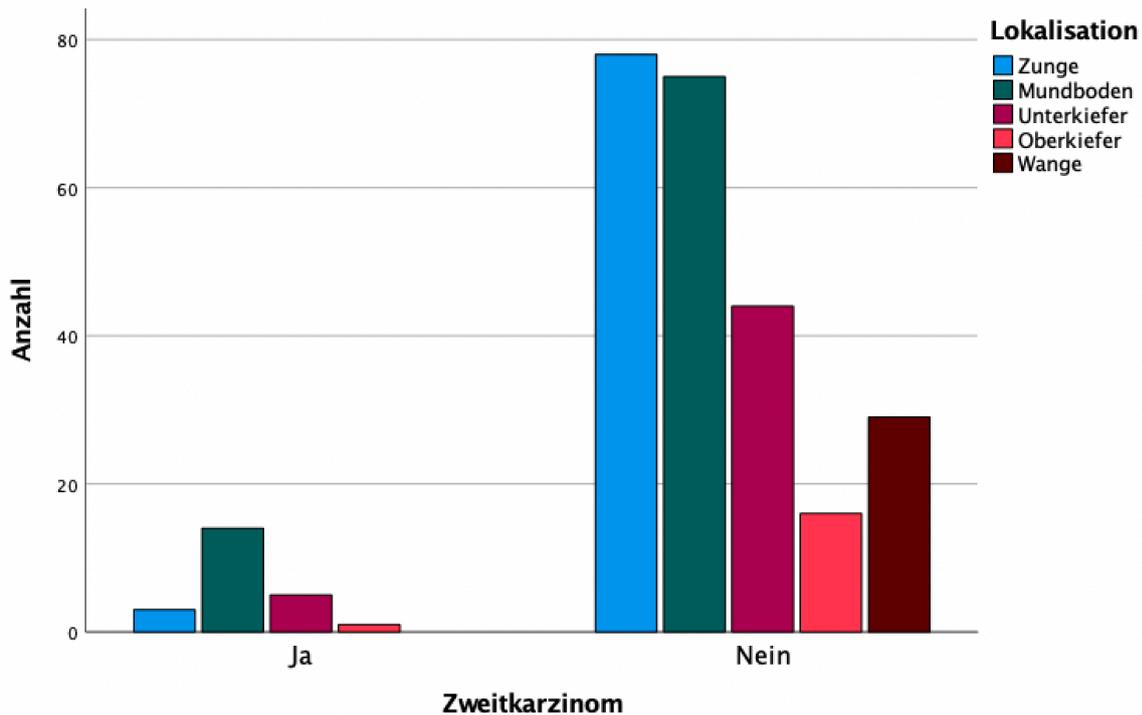


Abbildung 19: Auftreten von Zweitkarzinomen in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

3.2 Überlebenszeitanalyse

Zur Analyse der Überlebenszeit wurde die Kaplan-Meier Analyse durchgeführt. Zunächst erfolgte die Analyse des Gesamtüberlebens unterschieden nach Geschlechtern. Es wurde der Zeitraum zwischen Tumoroperation und dem letzten dokumentierten Kontakt zur Charité – Universitätsmedizin Berlin, bei welchem der Patient noch am Leben war, gewertet. Das mittlere Follow-up lag bei 25,88 Monaten (Standardabweichung: 20,479) wobei das Minimum bei 0 Monaten und das Maximum bei 85 Monaten lag.

Der Mittelwert für das Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv liegt bei 58,08 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 53,15 – 63,01 Monate), dabei liegt der Wert für das männliche Geschlecht bei 58,23 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 52,16 – 64,30 Monate) und für das weibliche Geschlecht bei 55,05 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 48,24 - 61,85 Monate). Der Wert für die Log Rank-Test liegt bei $p = 0,65$, somit ist der leichte Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht statistisch signifikant. Das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben lag dabei für beide Geschlechter bei 60,5%.

Ergebnisse

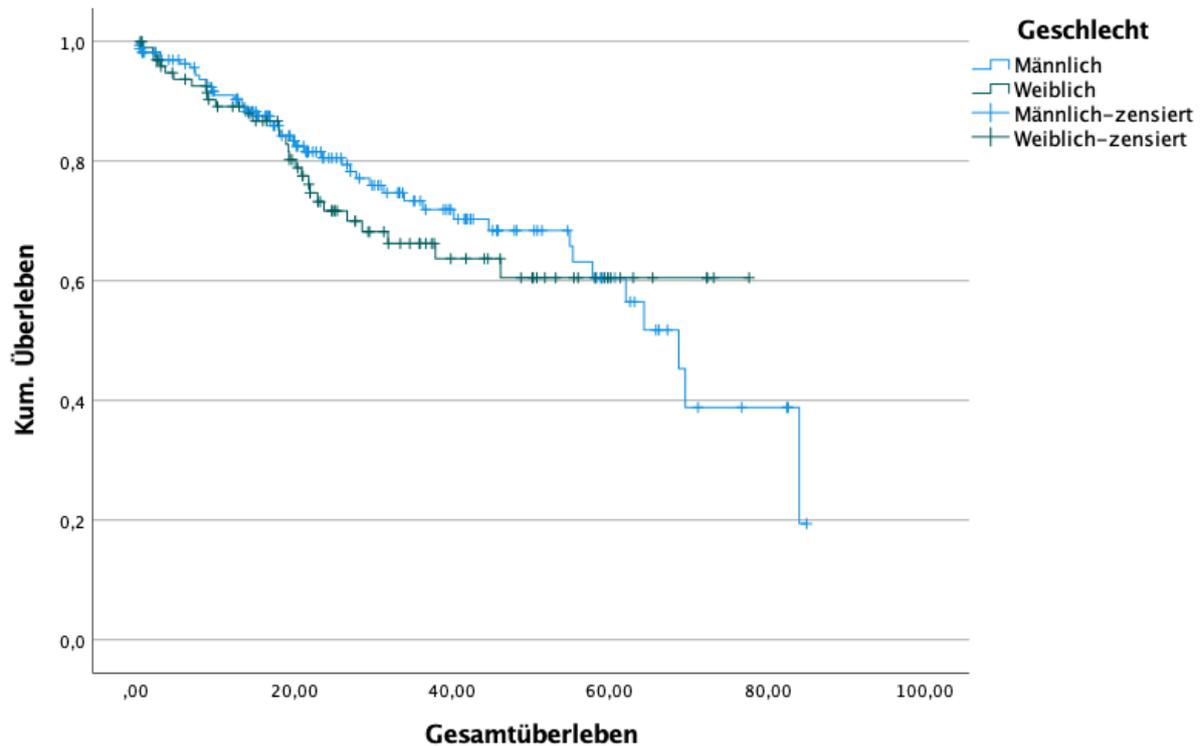


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (nach Geschlechtern)

Des Weiteren wurde eine Analyse des krankheitsfreien Überlebens durchgeführt, ebenfalls unterteilt nach Geschlechtern. Dabei wurde derjenige Zeitraum als krankheitsfrei gewertet, welcher zwischen Tumoroperation und Auftreten eines histologisch gesicherten Zweitkarzinoms, einer histologisch gesicherten Metastase oder eines histologisch gesicherten Rezidivs lag. Trat keines dieser Ereignisse auf, wurde äquivalent zum Gesamtüberleben der Zeitraum zwischen Tumoroperation und dem letzten dokumentierten Kontakt zur Charité Universitätsmedizin Berlin, bei welchem der Patient noch am Leben war, gewertet. Für diese Analyse wurden die Fälle mit synchronen Zweitkarzinomen ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass in diesen Fällen das Zweitkarzinom bereits zum Zeitpunkt der Tumoroperation vorhanden war und die betroffenen Patienten somit nach OP nicht als krankheitsfrei zu werten sind. Der Mittelwert des krankheitsfreien Überlebens für das männliche Geschlecht lag bei 43,89 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 37,87 – 49,91 Monate), für das weibliche Geschlecht lag der Wert bei 42,17 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 34,77 – 49,57 Monate). Für das Gesamtkollektiv lag der Wert bei 43,63 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 38,75 – 48,51 Monate). Mittels Log Rank-Test wurde ein Wert von

Ergebnisse

$p = 0,55$ ermittelt, somit ist auch für das krankheitsfreie Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festzustellen.

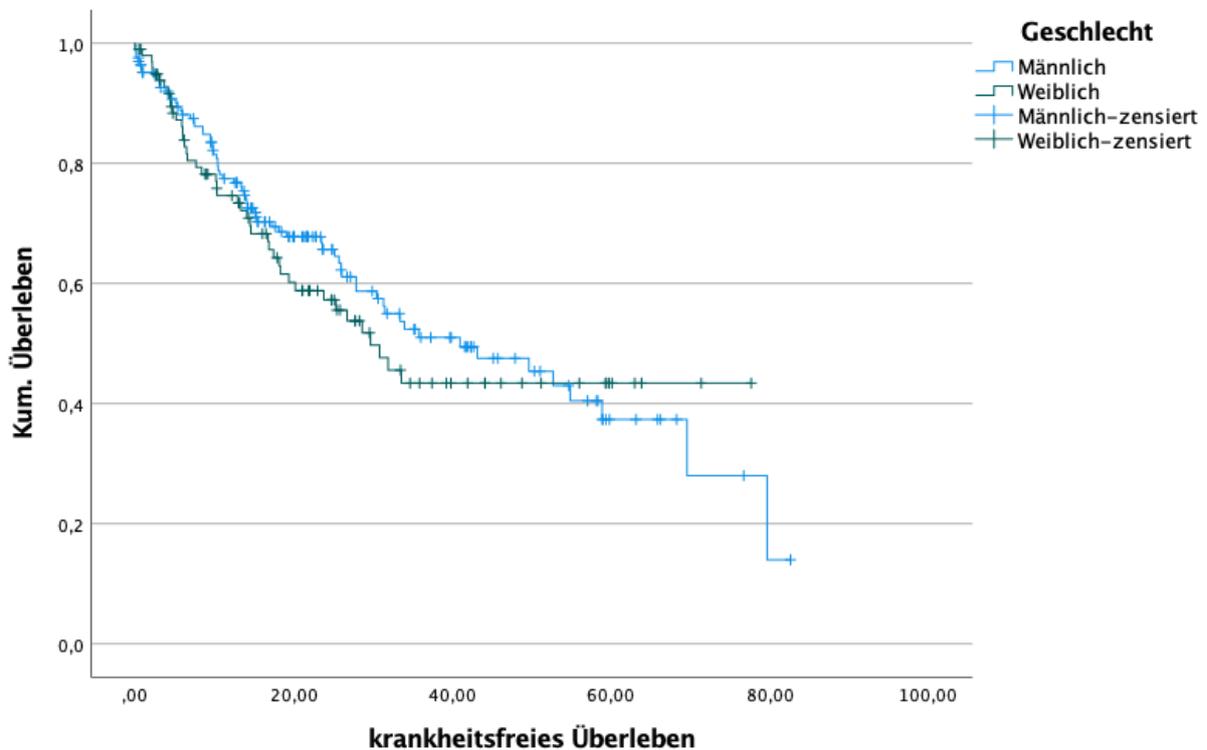


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum krankheitsfreien Überleben (nach Geschlechtern)

Zudem erfolgte eine Analyse des Überlebens hinsichtlich einer Abhängigkeit vom Auftreten von Zweitkarzinomen. In der Gruppe der Patienten mit einem Zweitkarzinom liegt der Zeitraum bei 59,77 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 48,33 – 71,21 Monate), für die Gruppe der Patienten ohne Zweitkarzinom bei 59,23 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 53,74 – 64,73 Monate). Letztere Gruppe beinhaltet jedoch auch jene Patienten, welche Rezidive oder Metastasen erlitten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in der Gruppe der Patienten mit der Diagnose eines Zweitkarzinoms bei 57,8%, für die Gruppe der sonstigen Patienten liegt diese bei 62,1%. Im Log Rank-Test lag der Wert bei $p = 0,90$, es liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

Ergebnisse

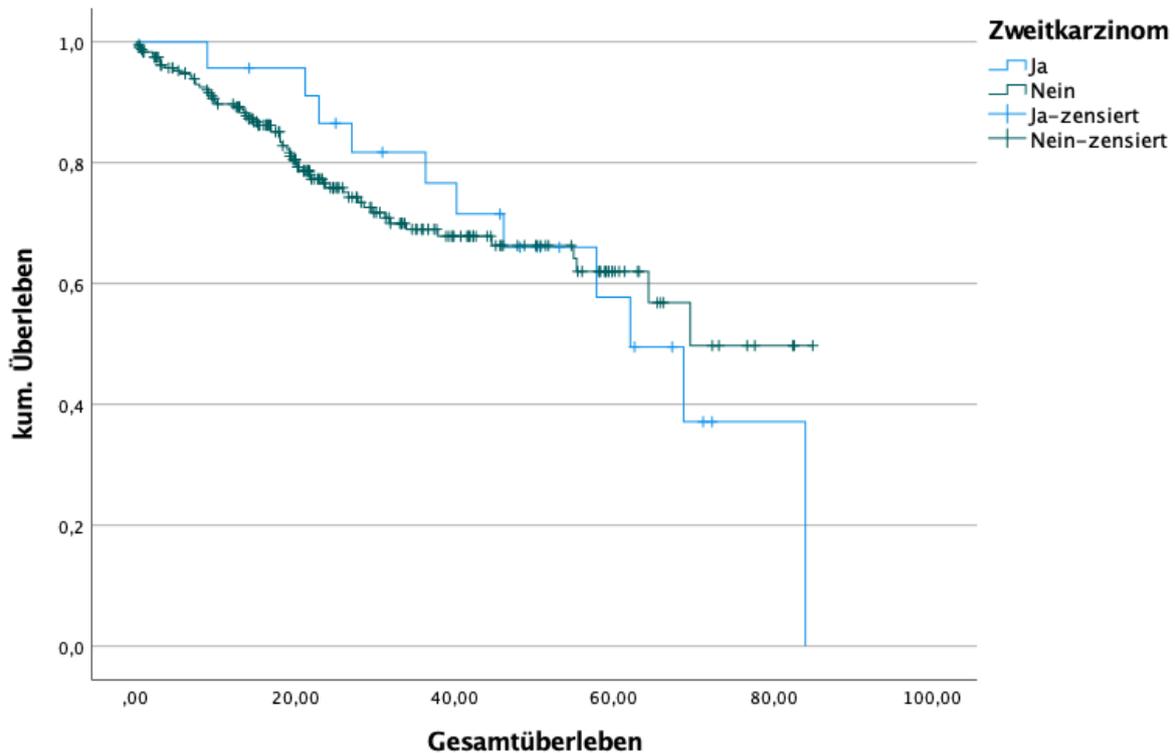


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (nach Auftreten von Zweitkarzinomen)

Weiterhin erfolgte eine Überlebenszeitanalyse bezüglich der Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der Lokalisation des Primärtumors. Die mittlere Überlebenszeit betrug dabei für eine Lokalisation des Primärtumors im Bereich der Zunge 65,41 Monate (95%-Konfidenzintervall: 57,10 – 73,71 Monate). Für eine Lokalisation des Primärtumors im Bereich der Mundbodens betrug die mittlere Überlebenszeit 57,29 Monate (95%-Konfidenzintervall: 49,49 – 65,09 Monate). Im Bereich des Unterkiefers lag der Wert bei 49,84 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 40,91 – 58,77 Monate), im Bereich des Oberkiefers bei 55,51 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 45,38 – 65,64 Monate). Die mittlere Überlebenszeit für Primärtumoren der Wange lag bei 51,44 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 36,75 – 66,12 Monate). Für die 5-Jahres-Überlebensrate ergaben sich folgende Werte: Zunge = 71,0%, Mundboden = 51,4%, Unterkiefer = 59,5%, Oberkiefer = 80,4% und Wange = 62,0%. Mittels Log Rank-Test wurde ein Wert von $p = 0,4$ ermittelt, damit lässt sich auf keinen statistisch signifikanten Zusammenhang von Überlebenszeit und Tumorlokalisation schließen.

Ergebnisse

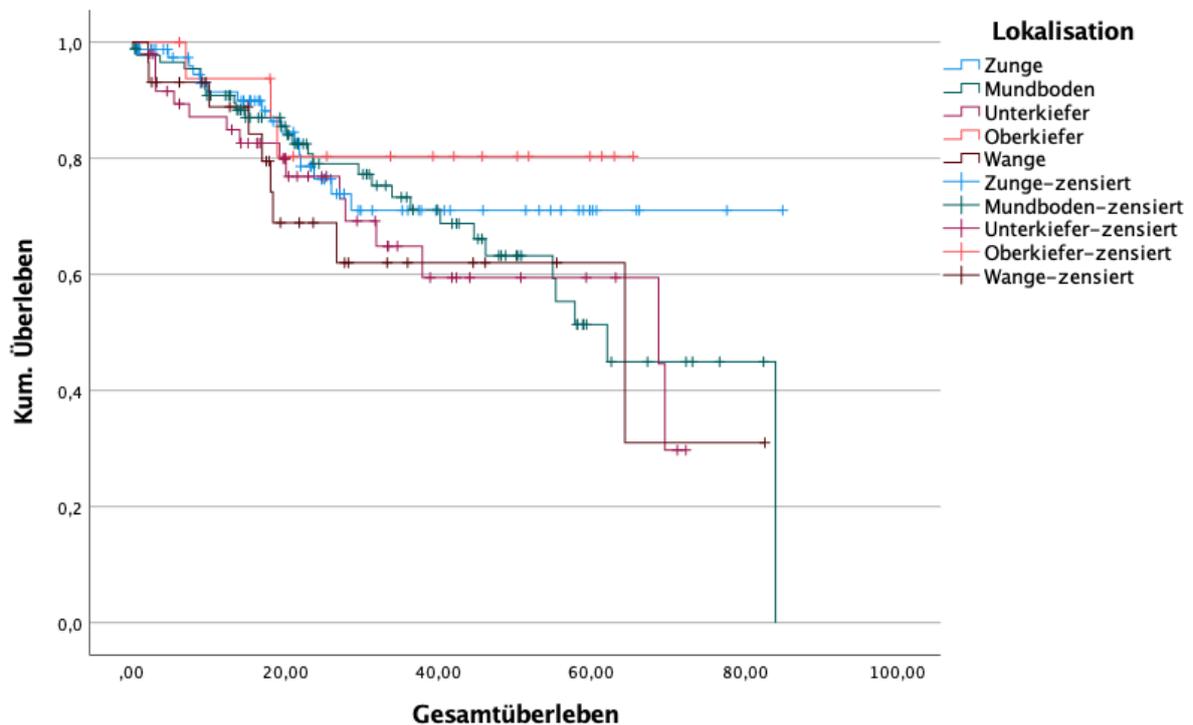


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (nach Lokalisation des Primärtumors)

Ebenfalls wurde eine Analyse des Gesamtkollektivs im Hinblick auf die Risikofaktoren Rauchen und Alkohol durchgeführt. Für Patienten mit dem Risikofaktor Rauchen in der Vorgeschichte ergab sich ein Mittelwert von 55,26 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 49,20 – 61,33 Monate). Für Nichtraucher ergab sich ein Mittelwert von 63,03 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 55,41 – 70,64 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit dem Risikofaktor Rauchen bei 54,6 %, für Nichtraucher lag dieser Wert bei 71%. Der im Log Rank-Test ermittelte Wert von $p = 0,14$ zeigt jedoch trotz dieser Differenz, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht.

Ergebnisse

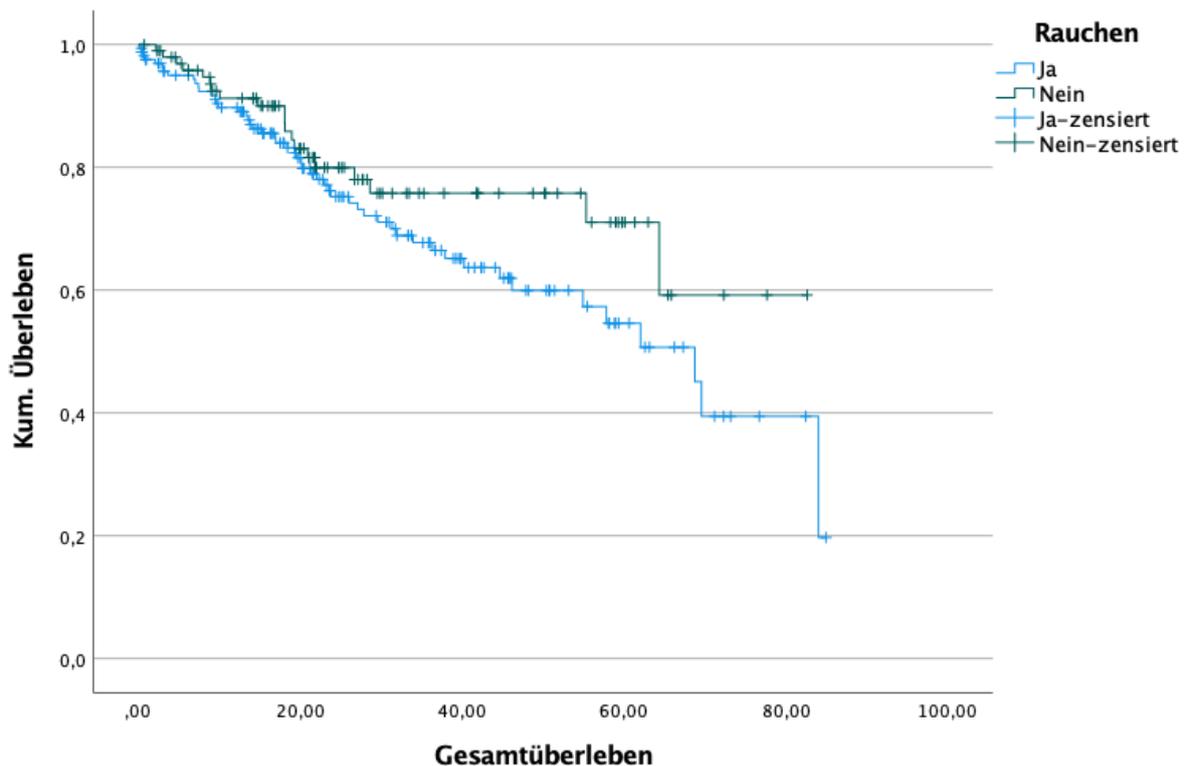


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (für den Risikofaktor Rauchen)

Für Patienten mit dem Risikofaktor Alkohol in der Vorgeschichte ergab sich ein Mittelwert der Überlebenszeit von 51,59 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 43,87 – 59,31 Monate). Für Patienten ohne den Risikofaktor Alkohol in der Vorgeschichte ergab sich ein Mittelwert von 63,51 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 57,34 – 69,67 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit dem Risikofaktor Alkohol bei 49,0 %, für Patienten ohne den Risikofaktor Alkohol lag dieser Wert bei 67,6%. Im Log Rank-Test ergab sich ein Wert von $p = 0,03$. Somit besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und dem Risikofaktor Alkoholkonsum.

Ergebnisse

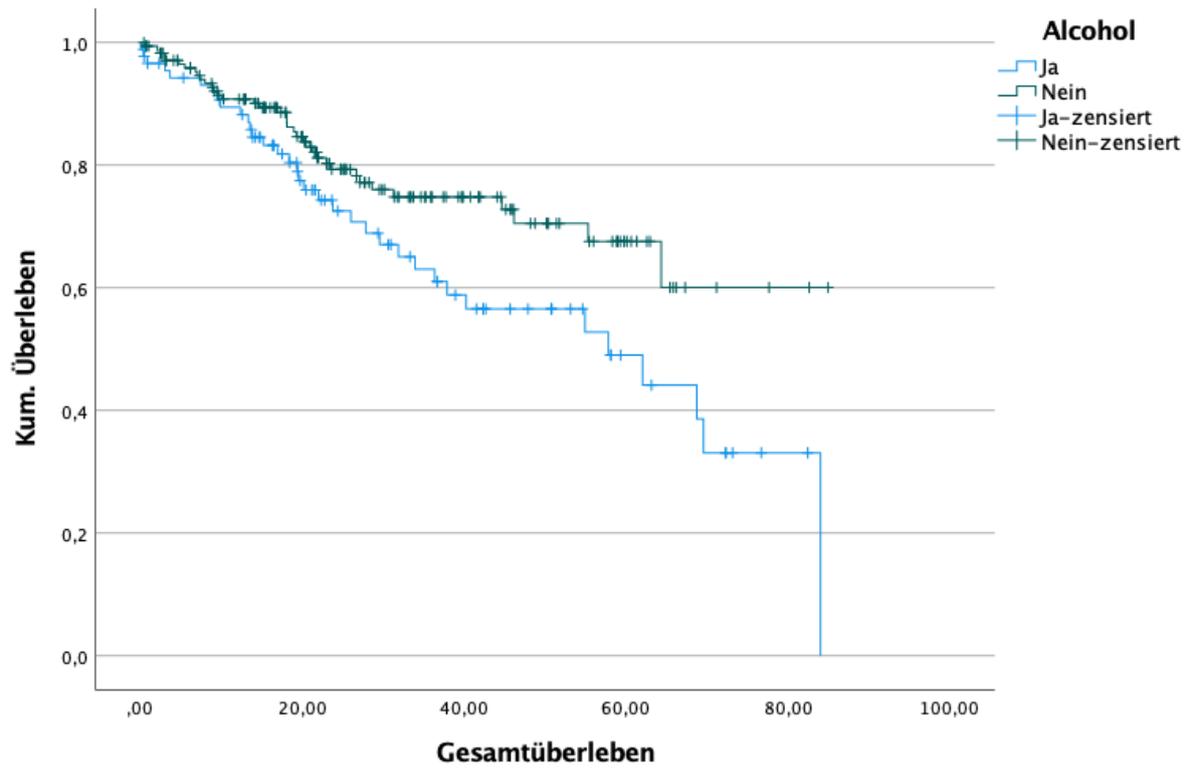


Abbildung 25: Kaplan-Meyer-Kurve zum Gesamtüberleben (für den Risikofaktor Alkohol)

4 Diskussion

4.1 Stellenwert der Panendoskopie im Hinblick auf den Nutzen und das Auftreten möglicher Komplikationen

Frühe Studien zum Wert der Panendoskopie zum Zweck der Diagnostik synchroner Zweitkarzinome zeigen zumeist eine hohe Zahl derselben. Die Autoren dieser Studien sprachen sich daher für eine standardmäßige Panendoskopie im Rahmen des Stagings von MHKs aus, was sich auch in einer entsprechenden Empfehlung in der früheren S3-Leitlinie widerspiegelte (Wolff, 2012). Im Folgenden ist die entsprechende Literatur dargestellt.

Eine der ersten prospektiven Untersuchungen zur Fragestellung des Nutzens der Panendoskopie zur Detektion von Zweitkarzinomen bei MHKs stammt von Gluckman et al. aus dem Jahr 1980. In dieser wurden 259 Patienten mit primärem HNSCC inkludiert, bei welchen eine Panendoskopie durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Untersuchung konnten bei 27 Patienten Zweitkarzinome festgestellt werden, was einer Inzidenz von 10,4% entspricht. 17 dieser Tumoren waren bereits vor der Panendoskopie durch klinische Manifestationen auffällig, zehn konnten bei klinischer Symptombefreiheit erst durch die Panendoskopie detektiert werden. Aufgrund der in der Studie festgestellten hohen Inzidenz von Zweitkarzinomen empfiehlt der Autor eine routinemäßige Anwendung der Panendoskopie unter Anästhesie bereits während der Initialuntersuchung von Patienten mit HNSCC, da diese eine frühe Diagnostik synchroner Zweitkarzinome ermögliche (Gluckman et al., 1980).

Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangte Leipzig 1983. Der Autor befürwortet die routinemäßige Panendoskopie, insbesondere eine inkludierte Bronchoskopie, da diese eine frühe Detektion von Zweitkarzinomen ermögliche und somit die Therapiemöglichkeiten für die Patienten verbessere und die Überlebenschancen erhöhe. Außerdem fordert er weitere Studien, die klären sollen, ob eine Panendoskopie generell oder nur für bestimmte Risikogruppen durchgeführt werden sollte (Leipzig, 1983).

Ebenfalls für eine routinemäßige Panendoskopie sprechen sich Dammer et al. aus, widersprechen aber der von Leipzig herausgestellten Rolle der Bronchoskopie. Sie fordern die Bronchoskopie nur bei röntgenologischem Verdacht, da sie in ihrer Studie keinen pulmonalen Tumor feststellen konnten. In ebendieser Studie wurden 83 Patienten untersucht, es wurden bei allen Patienten neben der Panendoskopie im

Diskussion

Rahmen des Tumor-Staging eine Tumorbiopsie, eine Thorax-Röntgenaufnahme, eine Ultraschalluntersuchung der Lymphknoten von Hals und Abdomen, eine Kopf-Hals-CT, Laboranalysen sowie eine Skelettszintigrafie durchgeführt. Bei sieben Patienten (8,4%) wurde ein synchrones Zweitkarzinom festgestellt. Sämtliche Zweitkarzinome waren im oberen Aerodigestivtrakt lokalisiert und befanden sich im Bereich der Glottis, im Larynx, im Meso- und Hypopharynx, den Valleculae oder den Plicae vocales. Alle Panendoskopien liefen ohne Komplikationen ab. Aufgrund ihrer Ergebnisse stellen die Autoren die Notwendigkeit und Bedeutung einer detaillierten Anamnese sowie einer ausführlichen klinischen Untersuchung durch qualifizierte Ärzte heraus, welche durch Bildgebung allein nicht ersetzt werden könne. Für die Autoren ist die hohe Inzidenz von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt sowie die Möglichkeit der Diagnose von Präkanzerosen in ebendiesem eine adäquate Rechtfertigung für den Aufwand und das Risiko einer Panendoskopie (Dammer et al., 1999).

Auch Popella et al. kommen anhand ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Panendoskopie im Rahmen des prätherapeutischen Tumorstagings sowie im Rahmen der Nachuntersuchung obligat sein sollte. Es wurden 467 Patienten mit oralem (n=235) und oropharyngealem (n=232) Plattenepithelkarzinom untersucht. Die Inzidenz synchroner Zweitkarzinomen betrug dabei 7%, die Inzidenz metachroner Zweitkarzinome 17%. Die Zweitkarzinome waren in Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Bronchialsystem, Ösophagus und einer nicht näher definierten, anderen Lokalisation befindlich. Aufgrund der hohen Inzidenz von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes fordern sie daher eine obligatorische Panendoskopie für Patienten mit MHK, da Lokalisation und Größe keine Einflussfaktoren auf das Risiko von Zweitkarzinomen seien. Durch die frühe Detektion von Zweitkarzinomen verbessere sich die Möglichkeit der Therapie und damit die Lebenserwartung der Patienten. Ebenso verbessere sich durch moderne diagnostische Verfahren die Möglichkeit der Detektion von Zweitkarzinomen. Auch für die Nachsorge fordern sie endoskopische Untersuchungen (Popella et al., 1999).

Stöckli et al. untersuchten 358 Patienten mit HNSCC mittels Panendoskopie. 88% (n=315) der Patienten waren Raucher, 85,2% (n=305) konsumierten regelmäßig Alkohol. Lediglich 28 Patienten verneinten den Konsum von Alkohol und Tabak. Bei allen Gruppen fanden sich die Primärtumoren zumeist im Oropharynx, es konnte kein Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und einer Prävalenz für Zweitkarzinome

Diskussion

festgestellt werden. Die Inzidenz für Zweitkarzinome lag bei 16,2%, wobei der größte Anteil im oberen ADT lokalisiert war, jedoch auch Tumoren in Ösophagus und Lunge auftraten. 23 Zweitkarzinome waren synchron. Von diesen imponierten neun mit klinischen Symptomen, drei waren klinisch unauffällig, jedoch radiologisch detektierbar. Nur 3,1% der synchronen Zweitkarzinome waren ausschließlich mittels Panendoskopie diagnostizierbar. Die Autoren stellen weiterhin den signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und Tabakkonsum heraus. Trotz der geringen Anzahl der in der Studie ausschließlich durch Panendoskopie zu diagnostizierenden Zweitkarzinome, empfehlen sie die Panendoskopie als Diagnostikum, da diese ebenfalls zur Abschätzung der Größe des Primarius diene. Diese Methode biete Einblicke in schwer einsehbare Bereiche wie Hypopharynx und Ösophagus, sei ein gutes Training zum Erlernen der starren Endoskopie und sei auch aufgrund ihrer geringen Kosten, des geringen Zeitaufwandes und der geringen Komplikationsrate zu empfehlen (Stoekli et al., 2001).

Die Empfehlung der routinemäßigen Durchführung einer Panendoskopie basiert somit auf der in diesen Studien festgestellten hohen Prävalenz synchroner Zweitkarzinome, insbesondere im oberen ADT infolge der Feldkanzerisierung bei alkohol- und tabakassoziierten Plattenepithelkarzinomen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit stellte das Auftreten synchroner Zweitkarzinome im oberen ADT jedoch ein eher seltenes Ereignis dar. Unter Einbezug der Zweitkarzinome der Uvula und des Ösophagus ergibt sich eine Prävalenz von 0,8% für das untersuchte Kollektiv von 265 Patienten. Insgesamt zeigten sich im Rahmen der Untersuchung fünf synchrone Zweitkarzinome, was 1,9% der Patienten entspricht. Diese niedrige Prävalenz deckt sich mit den Daten aus weiteren, aktuellen Studien, welche im Folgenden dargestellt sind.

Davidson et al. sprechen der Panendoskopie sogar ihre Eignung als routinemäßiges Diagnose-Tool aufgrund des aus ihrer Sicht geringen Mehrwerts ab. In ihrer Studie wurden 224 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in Mundhöhle, Larynx, Pharynx sowie CUP-Syndrom-Patienten (cancer of unknown primary) mit Lymphknotenmetastasen über zwei Jahre untersucht. Alle erhielten eine Panendoskopie. Bei 154 Patienten wurden die Indexumoren in der Klinik der Autoren neu diagnostiziert. Die weiteren 70 Patienten wurden dort mit bereits vordiagnostizierten Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches zwecks Durchführung des

Diskussion

Stagings und der folgenden Therapie vorstellig. Bei zwei Patienten lagen nach Bronchoskopie suspekta Befunde vor, jedoch stellte sich keiner dieser im Verlauf als maligne dar. Mittels Thoraxröntgenaufnahmen wurden bei vier Patienten Neoplasien detektiert, keine davon konnte endoskopisch diagnostiziert werden. Mittels Ösophagoskopie wurde ein Zweitkarzinom detektiert, welches ebenfalls durch den Bariumschluck detektiert werden konnte. Bei den 70 Patienten, bei welchen der Indextumor bereits zuvor diagnostiziert worden war, wurden bronchoskopisch keine Tumoren (Thoraxröntgen: zwei Zweitkarzinome) und ösophagoskopisch zwei Zweitkarzinome detektiert. Einer dieser Tumoren wurde ebenfalls durch den Bariumschluck detektiert, der zweite Patient mit einem Zweitkarzinom erhielt keinen Bariumschluck. Aufgrund ihrer Ergebnisse empfehlen die Autoren, die CT der Bronchoskopie vorzuziehen, da diese der allgemeinen Studienlage in der Literatur nach besser für die Detektion pulmonaler Läsionen sei. Aufgrund der geringen Inzidenz von Zweitkarzinomen, welche in ihrer Studie festzustellen waren, sowie in Bezug auf die bestehende Literatur sprechen sich die Autoren trotz anderslautender Konklusionen der Autoren weiterer Studien klar gegen die Panendoskopie als Methode der Routinediagnostik aus (Davidson et al., 2000).

Rodriguez-Bruno et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 64 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in Mundhöhle oder Oropharynx. Es wurden zwei Gruppen, Raucher und ehemalige Raucher (n=33) sowie Nichtraucher (n=31) herausgearbeitet. Bei allen Patienten wurden eine Panendoskopie und eine CT oder MRT durchgeführt. Alle Panendoskopien verliefen komplikationslos. Die Inzidenz für Zweitkarzinome lag bei 6,3% (n=4), wobei alle im Kopf-Hals-Bereich zu finden waren und mittels Panendoskopie detektiert wurden. Alle dieser Tumoren fanden sich in der Gruppe der Raucher. Die Inzidenz von Zweitkarzinomen für Raucher lag somit in dieser Untersuchung bei 12,1%. So sei der Nutzen der Panendoskopie bei Patienten ohne diesen Risikofaktor fraglich. Auch der Wert der Panendoskopie für die Operationsplanung sei zu gering, als dass dies die Prozedur als Standard für jeden Patienten rechtfertigen würde. Weiterhin stellen sie die routinemäßige Bronchoskopie und Ösophagoskopie infrage, da in ihrer Studie keine Zweitkarzinome mittels dieser Methoden detektiert werden konnten (Rodriguez-Bruno et al., 2011).

Eine ähnliche Betrachtung stellen Koo et al. an. Sie untersuchten 119 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen der Zunge (Stadium: T1 oder T2) und unterteilten

Diskussion

diese nach Rauchern und Nichtrauchern sowie Patienten mit und ohne regelmäßigen Alkoholkonsum. Alle Patienten erhielten eine Panendoskopie. Es fanden sich keine synchronen, jedoch 13 metachrone Zweitkarzinome bei 11 Patienten (Inzidenz = 9,4%), wobei alle Patienten aktuell oder in der Vergangenheit Alkohol und/oder Tabak konsumierten. Lediglich ein Patient war lebenslang Nichtraucher. Die Tumoren fanden sich vorwiegend in der Mundhöhle (46,2%) oder im Oropharynx (38,5%). Keines der Zweitkarzinome wurde durch die Panendoskopie detektiert. Aufgrund der Prävalenz der Lokalisation von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt sei eine komplette Panendoskopie bei Patienten mit T1- oder T2-Tumoren nicht notwendig. Eine Thorax-CT sowie eine flexible Endoskopie des oberen Aerodigestivtraktes seien ausreichend und können potenziell durch ein PET/CT ergänzt werden. Auch in dieser Studie stellten die Autoren weiterhin die geringere Inzidenz von Zweitkarzinomen bei Nichtrauchern mit MHK heraus, da in Ihrer Studie nur einer der nichtrauchenden Patienten (1,7%) ein metachrones Zweitkarzinom entwickelte. Empfohlen wird eine Panendoskopie nur in einem high-risk-Setting, da ohne dieses Setting der Zeit- und Kostenaufwand der Panendoskopie zu hoch sei (Koo et al., 2015).

Auch Sharma et al. bezweifeln die Notwendigkeit einer non-selektiven Panendoskopie. Bei 234 Patienten wurden 13 Zweitkarzinome (5,6%) detektiert, davon sechs (46,2%) im Oropharynx, drei (23,1%) im Hypopharynx, drei (23,1%) im Larynx und einer (7,7%) in der Lunge. Der Tumor in der Lunge (7,7%) wurde lediglich via CT detektiert, fünf (38,5%) Tumoren klinisch, vier (30,8%) radiologisch und drei (23,1%) ausschließlich endoskopisch. Diese befanden sich in Hypopharynx und Oropharynx, hätten jedoch auf die Therapie keinen Einfluss gehabt, da alle dieser Patienten eine Radiochemotherapie (RCT) erhielten. Es wurde eine Komplikationsrate für die Panendoskopie von 3,0% angegeben (vier Frontzahnfrakturen, zwei Blutungen mit Interventionsbedarf, eine Dislokation des Tubus), jedoch seien diese auf den schlechten Zahnstatus der Patienten zurückzuführen und/oder einfach zu beheben gewesen. Die Endoskopie sei nützlich beim Staging der Primärtumoren, jedoch seien nur wenige Zweitkarzinome ausschließlich mittels Panendoskopie zu diagnostizieren. Daher fordern sie eine selektive Endoskopie von maximal Nasopharynx, Ösophagus und Trachea oder alternativ eine risikoorientierte Hypopharyngoskopie (Sharma et al., 2018).

Diskussion

Kerawala et al. stellen den Wert einer non-selektiven Panendoskopie ebenfalls infrage. Eine Panendoskopie solle nur durchgeführt werden, wenn sich daraus ein wesentlicher Erkenntnisgewinn, ergänzend zu klinischer und radiologischer Untersuchung, erwarten lasse. Anhand der von den Autoren ausgewerteten Daten leiten sie ab, dass lediglich drei von 1000 Patienten von einer Panendoskopie profitieren, da viele der diagnostizierten Zweitkarzinome außerhalb der Reichweite der Panendoskopie liegen oder mittels klinischer Untersuchung oder modernen Bildgebungsverfahren (CT, MRT, ggf. PET) detektierbar sind. Zudem liege die Prognose von Patienten mit Zweitkarzinom bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 18%, die Detektion eines Zweitkarzinoms ändere damit oft nichts an der Therapie, da diese oft palliativ sei (Kerawala et al., 2009).

Ebenso argumentieren Metzger et al. mit einer heutzutage geringeren Inzidenz synchroner Zweitkarzinome, welche sie in ihrer Studie mit 0,5% angeben, und plädieren für eine risikoorientierte Anwendung der Panendoskopie, da Zweitkarzinome bei MHKs oft in Zusammenhang mit Tabak- und Alkoholkonsum stehen. In ihrer Untersuchung wurden bei lediglich zwei von 442 Patienten mit primärem MHK synchrone Zweitkarzinome diagnostiziert, wobei beide Primärtumoren im Mundboden und die Zweitkarzinome in der Lunge beziehungsweise im Ösophagus lokalisiert waren. Bei den ösophagoskopierten Patienten fanden sich zudem in 73% der Fälle eine Mukositis und in 5% der Fälle ein Barrett-Ösophagus. Keines der Zweitkarzinome konnte durch bildgebende Verfahren diagnostiziert werden. Die Autoren plädieren daher für eine risikoabhängige Panendoskopie, da dadurch die Risiken von nicht zwingend notwendigen Narkosen und Endoskopien reduziert und zudem Operationskapazitäten freigehalten und Kosten minimiert werden können (Metzger et al., 2019).

Somit stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit und Art der Durchführung einer Panendoskopie im Rahmen des präoperativen Staging bei jedem Patienten mit MHK, auch vor dem Hintergrund der Abwägung möglicher Risiken der Prozedur sowie deren Kosten.

Zwar sind die Risiken einer Panendoskopie zumeist gering, jedoch besteht bei einer Durchführung in Allgemeinanästhesie immer ein aus der Narkose resultierendes Risiko. Zudem besteht durch die Endoskopie selbst die Gefahr von Perforationen, insbesondere des Ösophagus. Das Risiko wird hierbei in der Literatur mit bis zu 2,6%

Diskussion

angegeben, wobei Perforationen zumeist bei der starren Endoskopie und nur sehr selten bei der flexiblen Endoskopie auftreten. Gerade die Ösophagusperforation stellt eine ernstzunehmende Komplikation dar, welche eine thoraxchirurgische Versorgung nötig machen und schlimmstenfalls bis zu Tode führen kann. Für flexible Prozeduren wird dagegen ein deutlich niedrigeres Risiko für Perforationen beschrieben, weshalb eine genaue Abwägung von Nutzen und Risiken bei der Wahl der Endoskopiemodalität sinnvoll erscheint (Pue and Pacht, 1995, Tsao and Damrose, 2010, Daniel et al., 2010). Auch können Blutungen oder Infektionen bis hin zur Sepsis durch die Verschleppung von Erregern durch die Endoskopie auftreten. Zudem kann im Rahmen dieser Komplikationen eine ungeplante Tracheotomie notwendig werden. Ebenfalls können weniger schwerwiegende Komplikationen wie Frakturen der Zähne auftreten (Rodriguez-Bruno et al., 2011, Eissner et al., 2018, Metzger et al., 2019).

Insgesamt war das Risiko für Komplikationen auch in der vorliegenden Arbeit mit 2,3% eher gering, zudem waren diese gut beherrschbar und als geringgradig zu bezeichnen. Es kam zu zwei Blutungskomplikationen, einer Komplikation durch ein defektes Endoskop, einem Abfall der Sauerstoffsättigung, aus welchem der Übergang von Lokal- zu Allgemeinanästhesie resultierte, einer frustranen Intubation bei Laryngospasmus sowie einem Problem bei der Biopsie aufgrund eines Würgereizes, weshalb diese in Allgemeinnarkose erfolgen musste. Trotz der vergleichsweise geringen Risiken der Panendoskopie müssen diese jedoch vor dem Hintergrund der ebenfalls geringen Prävalenz synchroner Zweitkarzinome, insbesondere im mittels Panendoskopie untersuchten oberen ADT, sowie bei Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren, in die Abwägung der Notwendigkeit einer Panendoskopie im Einzelfall miteinbezogen werden.

Ebenso spielen die Kosten der Prozedur eine Rolle. Vor dem Hintergrund der für einen operativen Eingriff benötigten personellen, zeitlichen und räumlichen Kapazitäten ist der routinemäßige Einsatz der Panendoskopie ohne das Vorhandensein einer entsprechenden Risikokonstellation zu hinterfragen, weshalb eine patientenindividuelle, risikoorientierte Entscheidung für oder gegen eine Panendoskopie im Rahmen des präoperativen Stagings sinnvoll erscheint.

4.2 Panendoskopie hinsichtlich des individuellen Risikoprofils

In der vorliegenden Arbeit konnten Risikofaktoren identifiziert werden, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen erhöhen. Wesentlich zeigten sich hierbei der Konsum von Alkohol oder das Rauchen in der Vorgeschichte als Risikofaktoren. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus der bestehenden Literatur (Day et al., 1994a, Haughey et al., 1992, Metzger et al., 2019, Valentin et al., 2021). Auch andere, aktuelle Studien berichten ein deutlich erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome bei Rauchern, mit einem Auftreten von Zweitkarzinomen nahezu ausschließlich bei Patienten, welche Alkohol und/oder Rauchen als Risikofaktor aufwiesen (Rodriguez-Bruno et al., 2011, Koo et al., 2015).

Ebendiese Risikofaktoren waren auch in der vorliegenden Arbeit sowohl für synchrone als auch für metachrone Zweitkarzinome zutreffend, in lediglich einem Fall waren keine der beiden Risikofaktoren bekannt, in allen weiteren Fällen lag mindestens einer dieser beiden Faktoren vor.

Eine Untersuchung von Kesting et al. aus dem Jahr 2009 befasste sich zudem mit dem Nutzen einer Screening-Bronchoskopie bei Patienten mit primärem MHK. Hierbei wurden 570 Patienten untersucht, wobei sich bei 2% ein synchrones Bronchialkarzinom fand. Es konnte explizit keine Assoziation zwischen einem späten Tumorstadium und der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms festgestellt werden, es fanden sich im Gegenteil eher bei Patienten in frühen Tumorstadien (T1 und T2) Bronchialkarzinome. Bei 29% der bronchoskopierten Patienten wurde zudem eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) diagnostiziert. Die Autoren empfehlen daher eine Bronchoskopie für Patienten mit primärem MHK, da das Vorhandensein eines synchronen Bronchialkarzinoms Einfluss auf die Therapieentscheidung haben kann und zudem durch die Diagnose einer COPD das Risiko postoperativer Komplikationen besser abgeschätzt werden kann (Kesting et al., 2009a). Eine weitere Studie der Autoren untersuchte zudem den Wert der Ösophagoduodenoskopie für Patienten mit primärem MHK. Hierbei zeigte sich eine Assoziation von MHKs und einem Barrett-Ösophagus in 3% der Fälle. Aufgrund der durch den westlichen Lebensstil mit Risikofaktoren wie vor allem Rauchen und Alkoholkonsum gestiegenen Zahl an Adenokarzinomen, empfehlen die Autoren die Ösophagoduodenoskopie zum Screening nach Zweitkarzinomen. Dieses könne

Diskussion

entsprechend des individuellen Risikos im Rahmen des Follow-ups wiederholt werden (Kesting et al., 2009b).

Auch stellt der klinische UICC-Status einen Faktor dar, welcher für die Beurteilung des individuellen Risikoprofils eine Rolle spielt. Insbesondere im Stadium IV steigt das Risiko stark an. Eine einzelne Betrachtung des klinischen T-sowie N-Status zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Zweitkarzinome, weshalb hier eine Betrachtung dieser Parameter in Kombination sinnvoll erscheint.

Ebenso kann die Lokalisation des Primarius bei der Risikostratifizierung eine Rolle spielen. Insbesondere die Lokalisation des Primärtumors im Bereich des Mundbodens und des Unterkiefers scheint in der vorliegenden Untersuchung ein höheres Risiko für die Entwicklung von Zweitkarzinomen darzustellen. Diese Ergebnisse finden sich in ähnlicher Form auch in bestehender Literatur, jedoch werden auch andere Lokalisationen wie der Gaumen oder die Zunge als Lokalisationen mit erhöhtem Risiko für Zweitkarzinome angegeben, sodass hier die Lokalisation des Primärtumors im Mundboden als Risikofaktor den wesentlichen Konsens darstellt (Kramer et al., 2004, Min et al., 2019).

Daher empfiehlt sich die Einbeziehung dieser Risikofaktoren sowie der klinischen Symptomatik bei der Entscheidungsfindung des patientenindividuellen Nutzens einer Panendoskopie im Einzelfall.

4.3 Positronen-Emissions-Tomografie als Alternative zur Panendoskopie?

Die PET spielt mittlerweile eine große Rolle im Rahmen der Diagnostik bei HNSCCs. Während der Einsatz zur Beurteilung bekannter Primärtumoren der Mundhöhle momentan nicht empfohlen wird, so besteht jedoch ein Wert zu Detektion von Lymphknotenmetastasen und Zweitkarzinomen sowie bei der Detektion des Primarius bei vorliegendem CUP (Wolff et al., 2021). Gerade in der Detektion des Primarius hat jedoch auch die Panendoskopie ergänzend zu einer PET-Untersuchung ihren berechtigten Wert (Lee et al., 2020).

In ihrem Review stellten Al-Ibraheem et al. hervor, dass die PET hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Primärstaging oraler Tumoren mindestens gleichwertig zu CT oder MRT ist. Gerade in der Detektion von Fernmetastasen oder Zweitkarzinomen außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches scheint die PET geeigneter als

Diskussion

die konventionellen Bildgebung zu sein (Al-Ibraheem et al., 2009). Auch im Rahmen des Lymphknotenstaging scheint die PET der konventionellen Bildgebung überlegen, wobei die Datenlage hierbei uneindeutig ist (Quon et al., 2007, Kyzas et al., 2008, Su et al., 2012).

In der Diagnostik von Zweitkarzinomen stellen sowohl PET als auch Panendoskopie valide Methoden zur Detektion ebendieser dar. So stellten Haerle et al. in ihren Untersuchungen für die Panendoskopie eine Sensitivität von 74% sowie eine Spezifität von 99,7%, für die PET eine Sensitivität von 100% sowie eine Spezifität von 95,7% dar (Haerle et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit fand sich für die Panendoskopie eine Sensitivität von 100% sowie eine Spezifität von 93,2%. Insbesondere aufgrund dessen, dass nur eine geringe Zahl an synchronen Zweitkarzinomen im Bereich der Panendoskopie auftritt, lässt sich ein steigender Wert einer PET-Diagnostik für die Detektion von Zweitkarzinomen, auch in der Panendoskopie nicht zugänglichen Lokalisationen, ableiten. Vor allem dessen Überlegenheit beim Auffinden von Metastasen oder Zweitkarzinomen in weiter vom Primarius entfernten Lokalisationen wie beispielsweise der Lunge gibt Anlass zu der Annahme, dass die PET eine valide Alternative zur Panendoskopie hinsichtlich der Detektion von Zweitkarzinomen darstellen kann.

In Zusammenschau der in der PET vereinten diagnostischen Möglichkeiten ist ein Einsatz zur Detektion von Zweitkarzinomen daher in jedem Fall zu diskutieren.

4.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Eine der wesentlichen Limitationen der vorliegenden Arbeit liegt in ihrem Design begründet. Durch die retrospektive Form der Datenerfassung bestand eine Abhängigkeit von den in den Akten hinterlegten Daten, im Falle unzureichender oder uneindeutiger Dokumentation bestand somit keine sinnvolle Möglichkeit einer weiteren Datenerfassung. Durch diese Abhängigkeit von bereits im Vorfeld erfassten Daten kann somit das Problem systematischer Abweichungen aufgrund ungenauer oder unklarer Datenlage bestehen. Daher ist es generell schwierig, im Rahmen retrospektiver Untersuchungen Kausalzusammenhänge abzuleiten. Ebenso waren in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse maßgeblich abhängig vom die Panendoskopie durchführenden Operateur, da die entsprechenden Parameter retrospektiv aus den

Diskussion

jeweiligen OP-Dokumentationen entnommen wurden. Somit sind Verzerrungen durch geringfügige Unterschiede in OP-Technik und Bewertung der endoskopischen Befunde, auch in Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs, denkbar. Zur weiteren Bewertung der vorliegenden Ergebnisse und des Werts der Panendoskopie im Allgemeinen empfehlen sich somit weitere Untersuchungen, vorzugsweise im Rahmen prospektiver Studien.

4.5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die patientenindividuelle Risikokonstellation einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung von Zweitkarzinomen zu haben scheint. Insbesondere die gemeinhin bekannten Parameter Rauchen und Alkoholkonsum spielen hierbei eine wesentliche Rolle, wobei für Patienten mit Alkoholabusus in der Vorgeschichte im vorliegenden Kollektiv ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben darzustellen war. Eine klare Tendenz dazu gab es auch für den Risikofaktor des Rauchens, jedoch ohne statistische Signifikanz. Allerdings scheint die Prävalenz für Zweitkarzinome im Allgemeinen im Vergleich zu Erhebungen aus früheren Jahrzehnten abzunehmen. Faktoren dafür könnten hierbei eine verbesserte Früherkennung (möglicher) Vorläuferläsionen, verbesserte Therapiemöglichkeiten oder eine kontinuierliche Abnahme des Gebrauchs von Alkohol und Tabak in der Gesamtbevölkerung sein. Aufgrund der in dieser und anderen aktuellen Studien festzustellenden geringen Zahl an synchronen Zweitkarzinomen, insbesondere bei Patienten ohne die klassischen Risikofaktoren, sollte die routinemäßige Panendoskopie hinterfragt werden. Vielmehr sollte der Fokus auf einer individuellen Abwägung liegen, welche Patienten von der Durchführung einer Panendoskopie im Rahmen des präoperativen Stagings profitieren können. Wesentlich sollten dabei Risikofaktoren und klinische Symptomatik des Patienten evaluiert werden. Zur Bewertung, ob die Durchführung einer PET/CT-Diagnostik im Staging von Patienten mit primärem oralem Plattenepithelkarzinom eine zunehmende Rolle spielen kann und sollte, sind weitere, möglichst prospektive Untersuchungen notwendig.

Anhand der Daten aus der Literatur sowie der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung erscheint die Durchführung einer flexiblen Panendoskopie in Lokalanästhesie für Patienten ohne entsprechendes Risikoprofil adäquat, um der

Diskussion

Forderung einer Spiegeluntersuchung in der aktuellen Leitlinie Rechnung zu tragen. Im Vergleich zu vorhergehenden Version wird nun eine Spiegeluntersuchung gefordert, eine in der Vorgängerversion geforderte HNO-ärztliche Untersuchung inklusive eventueller Endoskopie findet nun so nicht mehr Eingang in die aktuelle Leitlinie. Diese fordert eine endoskopische Untersuchung nun explizit für suspektes Läsionen in Spiegeluntersuchung oder Bildgebung (Wolff, 2012, Wolff et al., 2021). Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für synchrone Zweitkarzinome, mit großen oder Rezidivtumoren sowie weit distal gelegenen Tumoren, kann weiterhin die Durchführung einer starren Panendoskopie in Allgemeinnarkose zulässig sein, um dem individuellen Risikoprofil gerecht zu werden.

5 Literaturverzeichnis

1. AL-IBRAHEEM, A., BUCK, A., KRAUSE, B. J., SCHEIDHAUER, K. & SCHWAIGER, M. 2009. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol*, 2009, 208725.
2. ALMANGUSH, A., LEIVO, I. & MAKITIE, A. A. 2021. Biomarkers for Immunotherapy of Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Status and Challenges. *Front Oncol*, 11, 616629.
3. BALARAM, P., SRIDHAR, H., RAJKUMAR, T., VACCARELLA, S., HERRERO, R., NANDAKUMAR, A., RAVICHANDRAN, K., RAMDAS, K., SANKARANARAYANAN, R., GAJALAKSHMI, V., MUNOZ, N. & FRANCESCHI, S. 2002. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer*, 98, 440-5.
4. BERENBLUM, I. 1941. The Mechanism of Carcinogenesis: A Study of the Significance of Cocarcinogenic Action and Related Phenomena. *Cancer Res*, 1, 807-814.
5. BLOT, W. J., MCLAUGHLIN, J. K., WINN, D. M., AUSTIN, D. F., GREENBERG, R. S., PRESTON-MARTIN, S., BERNSTEIN, L., SCHOENBERG, J. B., STEMHAGEN, A. & FRAUMENI, J. F., JR. 1988. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 48, 3282-7.
6. BOLZONI, A., CAPPIELLO, J., PIAZZA, C., PERETTI, G., MAROLDI, R., FARINA, D. & NICOLAI, P. 2004. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130, 837-43.
7. BONNER, J. A., HARARI, P. M., GIRALT, J., AZARNIA, N., SHIN, D. M., COHEN, R. B., JONES, C. U., SUR, R., RABEN, D., JASSEM, J., OVE, R., KIES, M. S., BASELGA, J., YOUSOUFIAN, H., AMELLAL, N., ROWINSKY, E. K. & ANG, K. K. 2006. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354, 567-78.
8. BRENNAN, J. A., MAO, L., HRUBAN, R. H., BOYLE, J. O., EBY, Y. J., KOCH, W. M., GOODMAN, S. N. & SIDRANSKY, D. 1995. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 332, 429-35.
9. CAMPISI, G. & GIOVANNELLI, L. 2009. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head Neck Oncol*, 1, 8.
10. CHUNG, C. H. & GILLISON, M. L. 2009. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res*, 15, 6758-62.
11. DAHLSTROM, K. R., ADLER-STORTHZ, K., ETZEL, C. J., LIU, Z., DILLON, L., EL-NAGGAR, A. K., SPITZ, M. R., SCHILLER, J. T., WEI, Q. & STURGIS, E. M. 2003. Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis. *Clin Cancer Res*, 9, 2620-6.
12. DAMMANN, F., BOOTZ, F., COHNEN, M., HASSFELD, S., TATAGIBA, M. & KOSLING, S. 2014. Diagnostic imaging modalities in head and neck disease. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 417-23.
13. DAMMANN, F., HORGER, M., MUELLER-BERG, M., SCHLEMMER, H., CLAUSSEN, C. D., HOFFMAN, J., ESCHMANN, S. & BARES, R. 2005. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region:

- comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*, 184, 1326-31.
14. DAMMER, R., BONKOWSKI, V., KUTZ, R., FRIESENECKER, J. & SCHUSSELBAUER, T. 1999. [Early detection of multiple tumors in primary diagnosis of oral carcinomas using panendoscopy]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 3, 61-6.
 15. DANIEL, M., KAMANI, T., NOGUEIRA, C., JABEROO, M. C., CONBOY, P., JOHNSTON, M. & BRADLEY, P. 2010. Perforation after rigid pharyngo-oesophagoscopy: when do symptoms and signs develop? *J Laryngol Otol*, 124, 171-4.
 16. DAVIDSON, J., GILBERT, R., IRISH, J., WITTERICK, I., BROWN, D., BIRT, D., FREEMAN, J. & GULLANE, P. 2000. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head Neck*, 22, 449-54; discussion 454-5.
 17. DAY, G. L., BLOT, W. J., SHORE, R. E., MCLAUGHLIN, J. K., AUSTIN, D. F., GREENBERG, R. S., LIFF, J. M., PRESTON-MARTIN, S., SARKAR, S., SCHOENBERG, J. B. & ET AL. 1994a. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst*, 86, 131-7.
 18. DAY, G. L., BLOT, W. J., SHORE, R. E., SCHOENBERG, J. B., KOHLER, B. A., GREENBERG, R. S., LIFF, J. M., PRESTON-MARTIN, S., AUSTIN, D. F., MCLAUGHLIN, J. K. & ET AL. 1994b. Second cancers following oral and pharyngeal cancer: patients' characteristics and survival patterns. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 30B, 381-6.
 19. DE BREE, R., TAKES, R. P., SHAH, J. P., HAMOIR, M., KOWALSKI, L. P., ROBBINS, K. T., RODRIGO, J. P., SANABRIA, A., MEDINA, J. E., RINALDO, A., SHAHA, A. R., SILVER, C., SUAREZ, C., BERNAL-SPREKELSEN, M. & FERLITO, A. 2019. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: Past, present and future. *Oral Oncol*, 90, 87-93.
 20. DIAS, F. L., KLIGERMAN, J., MATOS DE SA, G., ARCURI, R. A., FREITAS, E. Q., FARIAS, T., MATOS, F. & LIMA, R. A. 2001. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 125, 23-9.
 21. DOLL, C., STEFFEN, C., BECK-BROICHSITTER, B., RICHTER, M., NEUMANN, K., POHRT, A., LOHNEIS, P., LEHMANN, A., HEILAND, M., STROMBERGER, C., COORDES, A., JOHRENS, K. & RAGUSE, J. D. 2022. The Prognostic Significance of p16 and its Role as a Surrogate Marker for Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 281 Cases. *Anticancer Res*, 42, 2405-2413.
 22. EISSNER, F., HAYMERLE, G. & BRUNNER, M. 2018. Risk factors for acute unplanned tracheostomy during panendoscopy in HNSCC patients. *PLoS One*, 13, e0207171.
 23. ERDMANN, F., SPIX, C., KATALINIC, A., , CHRIST, M., FOLKERTS, J., HANSMANN, J., KRANZHÖFER, K., KUNZ, B., MANEGOLD, K., PENZKOFER, A., TREML, K., VOLLMER, G., WEG-REMERS, S., BARNES, B., BUTTMANN-SCHWEIGER, N., DAHM, S., FIEBIG, J., FRANKE, M., GURUNG-SCHÖNFELD, I. & HABERLAND, J., IMHOFF, M., KRAYWINKEL, K., STARKER, A., BERENBERG-GOSSLER, P., WIENECKE, A. 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*, Berlin, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

24. FELLER, L., WOOD, N. H., KHAMMISSA, R. A. & LEMMER, J. 2010a. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 1: human papillomavirus-mediated carcinogenesis. *Head Face Med*, 6, 14.
25. FELLER, L., WOOD, N. H., KHAMMISSA, R. A. & LEMMER, J. 2010b. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med*, 6, 15.
26. FIELD, J. K. 1995. The role of oncogenes and tumour-suppressor genes in the aetiology of oral, head and neck squamous cell carcinoma. *J R Soc Med*, 88, 35P-39P.
27. FRERICH, B. 2018. Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. *MKG-Chirurg*, 11, 5 - 14.
28. FUKUZAWA, K., NOGUCHI, Y., YOSHIKAWA, T., SAITO, A., DOI, C., MAKINO, T., TAKANASHI, Y., ITO, T. & TSUBURAYA, A. 1999. High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract. *Cancer Lett*, 144, 145-51.
29. GLUCKMAN, J. L., CRISSMAN, J. D. & DONEGAN, J. O. 1980. Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck Surg*, 3, 90-6.
30. HAERLE, S. K., STROBEL, K., HANY, T. F., SIDLER, D. & STOECKLI, S. J. 2010. (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*, 32, 319-25.
31. HAUGHEY, B. H., GATES, G. A., ARFKEN, C. L. & HARVEY, J. 1992. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 101, 105-12.
32. HOLLSTEIN, M., SIDRANSKY, D., VOGELSTEIN, B. & HARRIS, C. C. 1991. p53 mutations in human cancers. *Science*, 253, 49-53.
33. HSU, Y. B., CHANG, S. Y., LAN, M. C., HUANG, J. L., TAI, S. K. & CHU, P. Y. 2008. Second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the tongue and larynx: an analysis of incidence, pattern, and outcome. *J Chin Med Assoc*, 71, 86-91.
34. HUANG, S. H. & O'SULLIVAN, B. 2013. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18, e233-40.
35. IMAIZUMI, A., YOSHINO, N., YAMADA, I., NAGUMO, K., AMAGASA, T., OMURA, K., OKADA, N. & KURABAYASHI, T. 2006. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27, 114-22.
36. JANSEN, L., MORATIN, J., WALDMANN, A., ZAOU, K., HOLLECZEK, B., NENNECKE, A., PRITZKULEIT, R., PLINKERT, P. K., HOFFMANN, J. & ARNDT, V. 2021. [Oral and pharyngeal cancer: incidence, mortality, and survival in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 64, 941-950.
37. KERAWALA, C. J., BISASE, B. & LEE, J. 2009. The use of examination under anaesthesia and panendoscopy in patients presenting with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*, 91, 609-12.
38. KESTING, M. R., ROBITZKY, L., AL-BENNA, S., STEINSTRAESSER, L., BAURECHT, H., WOLFF, K. D., HOLZLE, F., NIEBERLER, M., MUCKE, T. & LOEFFELBEIN, D. J. 2009a. Bronchoscopy screening in primary oral

- squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 47, 279-83.
39. KESTING, M. R., SCHURR, C., ROBITZKY, L., STEINSTRÄESSER, L., NIEBERLER, M., BAURECHT, H., WOLFF, K. D., LOEFFELBEIN, D. J. & MUCKE, T. 2009b. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 1649-55.
 40. KLUSSMANN, J. P., KNOEDGEN, R., WITTEKINDT, C., DAMM, M. & ECKEL, H. E. 2002. Complications of suspension laryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 111, 972-6.
 41. KO, H. H., CHENG, S. L., LEE, J. J., CHEN, H. M., WANG, C. W., CHENG, S. J. & KOK, S. H. 2016. Factors influencing the incidence and prognosis of second primary tumors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 38, 1459-66.
 42. KOEHN, J., KRAPPENBAUER, K., HUBER, S., STEIN, E., SUTTER, W., WATZINGER, F., EROVIC, B. M., THURNHER, D., SCHINDLER, T., FOUNTOULAKIS, M. & TURHANI, D. 2008. Potential involvement of MYC- and p53-related pathways in tumorigenesis in human oral squamous cell carcinoma revealed by proteomic analysis. *J Proteome Res*, 7, 3818-29.
 43. KOO, K., HARRIS, R., WIESENFELD, D. & ISELI, T. A. 2015. A role for panendoscopy? Second primary tumour in early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *J Laryngol Otol*, 129 Suppl 1, S27-31.
 44. KRAMER, F. J., JANSSEN, M. & ECKARDT, A. 2004. Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*, 8, 56-62.
 45. KUBBA, H., SPINO, E. & BROWN, D. 2003. Is same-day discharge suitable following rigid esophagoscopy? Findings in a series of 655 cases. *Ear Nose Throat J*, 82, 33-6.
 46. KUNZ, H. W., TENNEKES, H. A., PORT, R. E., SCHWARTZ, M., LORKE, D. & SCHAUDE, G. 1983. Quantitative aspects of chemical carcinogenesis and tumor promotion in liver. *Environ Health Perspect*, 50, 113-22.
 47. KYZAS, P. A., EVANGELOU, E., DENAXA-KYZA, D. & IOANNIDIS, J. P. 2008. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 100, 712-20.
 48. LEE, M. Y., FOWLER, N., ADELSTEIN, D., KOYFMAN, S., PRENDES, B. & BURKEY, B. B. 2020. Detection and Oncologic Outcomes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Origin. *Anticancer Res*, 40, 4207-4214.
 49. LEIPZIG, B. 1983. Bronchoscopy in the staging and evaluation of head and neck carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 92, 373-6.
 50. LESLIE, A., FYFE, E., GUEST, P., GODDARD, P. & KABALA, J. E. 1999. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr*, 23, 43-9.
 51. LEVI, F., PASCHE, C., LA VECCHIA, C., LUCCHINI, F., FRANCESCHI, S. & MONNIER, P. 1998. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*, 77, 705-9.
 52. LISSOWSKA, J., PILARSKA, A., PILARSKI, P., SAMOLCZYK-WANYURA, D., PIEKARCZYK, J., BARDIN-MIKOLLAJCZAK, A., ZATONSKI, W., HERRERO, R., MUNOZ, N. & FRANCESCHI, S. 2003. Smoking, alcohol, diet, dentition and

- sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev*, 12, 25-33.
53. LIU, W., WANG, Y. F., ZHOU, H. W., SHI, P., ZHOU, Z. T. & TANG, G. Y. 2010. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer*, 10, 685.
 54. LOREE, T. R. & STRONG, E. W. 1990. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*, 160, 410-4.
 55. METZGER, K., HORN, D., PFEIFFER, T., MORATIN, J., KANSY, K., RISTOW, O., ENGEL, M., HOFFMANN, J., FREIER, K., SCHAIBLE, A. & FREUDLSPERGER, C. 2019. Is panendoscopy a necessary staging procedure in patients with lacking risk factors and oral squamous cell carcinoma? *J Craniomaxillofac Surg*, 47, 1968-1972.
 56. MIN, S. K., CHOI, S. W., LIM, J., PARK, J. Y., JUNG, K. W. & WON, Y. J. 2019. Second primary cancers in patients with oral cavity cancer included in the Korea Central Cancer Registry. *Oral Oncol*, 95, 16-28.
 57. PINTOS, J., BLACK, M. J., SADEGHI, N., GHADIRIAN, P., ZEITOUNI, A. G., VISCIDI, R. P., HERRERO, R., COUTLEE, F. & FRANCO, E. L. 2008. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol*, 44, 242-50.
 58. POPELLA, C., BODEKER, R., GLANZ, H. & KOHL, S. 1999. [Multiple carcinomas in the upper aerodigestive tract. 1. Oral cavity and oropharynx]. *Laryngorhinootologie*, 78, 671-8.
 59. PUE, C. A. & PACTH, E. R. 1995. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest*, 107, 430-2.
 60. QUON, A., FISCHBEIN, N. J., MCDUGALL, I. R., LE, Q. T., LOO, B. W., JR., PINTO, H. & KAPLAN, M. J. 2007. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 48 Suppl 1, 58S-67S.
 61. REICHAERT, P. A. 2000. Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 4, 357 - 364.
 62. ROBBINS, K. T., CLAYMAN, G., LEVINE, P. A., MEDINA, J., SESSIONS, R., SHAHA, A., SOM, P., WOLF, G. T., AMERICAN, H., NECK, S., AMERICAN ACADEMY OF, O.-H. & NECK, S. 2002. 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*, 128, 751-8.
 63. ROBBINS, K. T., MEDINA, J. E., WOLFE, G. T., LEVINE, P. A., SESSIONS, R. B. & PRUET, C. W. 1991. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 117, 601-5.
 64. ROBBINS, K. T., SHAHA, A. R., MEDINA, J. E., CALIFANO, J. A., WOLF, G. T., FERLITO, A., SOM, P. M., DAY, T. A., COMMITTEE FOR NECK DISSECTION CLASSIFICATION, A. H. & NECK, S. 2008. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134, 536-8.
 65. RODRIGUEZ-BRUNO, K., ALI, M. J. & WANG, S. J. 2011. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 33, 949-53.

66. SANKARANARAYANAN, R., MASUYER, E., SWAMINATHAN, R., FERLAY, J. & WHELAN, S. 1998. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res*, 18, 4779-86.
67. SASAHIRA, T., KIRITA, T. & KUNIYASU, H. 2014. Update of molecular pathobiology in oral cancer: a review. *Int J Clin Oncol*, 19, 431-6.
68. SHAH, J. P., CANDELA, F. C. & PODDAR, A. K. 1990. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, 66, 109-13.
69. SHARMA, S. J., LINKE, J. J., KROLL, T., WUERDEMANN, N., KLUSSMANN, J. P., GUNTINAS-LICHIUS, O. & WITTEKINDT, C. 2018. Rigid Triple Endoscopy Improves Clinical Staging of Primary Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat*, 41, 35-38.
70. SHILLITOE, E. J., MAY, M., PATEL, V., LETHANAKUL, C., ENSLEY, J. F., STRAUSBERG, R. L. & GUTKIND, J. S. 2000. Genome-wide analysis of oral cancer--early results from the Cancer Genome Anatomy Project. *Oral Oncol*, 36, 8-16.
71. SLAUGHTER, D. P., SOUTHWICK, H. W. & SMEJKAL, W. 1953. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6, 963-8.
72. STEIDLER, N. E. & READE, P. C. 1986. Initiation and promotion of experimental oral mucosal carcinogenesis in mice. *J Oral Pathol*, 15, 43-7.
73. STOECKLI, S. J., ZIMMERMANN, R. & SCHMID, S. 2001. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 124, 208-12.
74. SU, N., LI, C., SHI, Z. & YANG, X. 2012. [Positron emission tomography/computed tomography for detecting cervical nodule metastases of oral and maxillofacial cancer]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 30, 36-9, 44.
75. SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249.
76. TRAMACERE, I., NEGRI, E., BAGNARDI, V., GARAVELLO, W., ROTA, M., SCOTTI, L., ISLAMI, F., CORRAO, G., BOFFETTA, P. & LA VECCHIA, C. 2010. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*, 46, 497-503.
77. TSAO, G. J. & DAMROSE, E. J. 2010. Complications of esophagoscopy in an academic training program. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 142, 500-4.
78. TURATI, F., ROSSI, M., PELUCCHI, C., LEVI, F. & LA VECCHIA, C. 2015. Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *Br J Nutr*, 113 Suppl 2, S102-10.
79. VALENTIN, A., GOETZ, M., HETZEL, J., REINERT, S. & HOEFERT, S. 2021. Routine panendoscopy in oral squamous cell cancer patients: mandatory or facultative? *Clin Oral Investig*, 25, 1245-1254.
80. VAN DER WAAL, I. & DE BREE, R. 2010. Second primary tumours in oral cancer. *Oral Oncol*, 46, 426-8.
81. VRIES, N., GLUCKMAN, J. L. & BOYLE, P. 1990. *Multiple Primary Tumors in the Head and Neck*, G. Thieme.
82. WARREN, S. & GATES, O. 1932. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*, 16, 1358-1414.
83. WENDT, T., WALDFAHRER, F. & IRO, H. 2010. *Die Onkologie. Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien*, Berlin/Heidelberg, Springer Verlag.

84. WITTEKIND, C. 2017. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*, Weinheim, Wiley.
85. WITTEKINDT, C., WAGNER, S., SHARMA, S. J., WURDEMAN, N., KNUTH, J., REDER, H. & KLUSMANN, J. P. 2018. [HPV - A different view on Head and Neck Cancer]. *Laryngorhinootologie*, 97, S48-S113.
86. WOLFF, K. D., AL-NAWAS, B., AL-SHARIF, U., BECK, J., BIKOWSKI, K., BISSINGER, O., BÖHME, P., BÖNTE-HIERONYMUS, I., BOOTZ, F., BOZZATO, A., BUDACH, W., BURKHARDT, A., DANKER, H., EBERHARDT, W., ENGERS, K., FIETKAU, R., FRERICH, B., GAULER, T., GEHRMANN-WEIDE, K., GERMANN, G., GIANNAKOPOULOS, N., GITTLER-HEBESTREIT, N., GRÖTZ, K., HERTRAMPF, K., HOFFMANN, J., HORCH, R., IHRLER, S., KAUFMANN, R., KEHRER, A., KEILHOLZ, U., KLUSSMAN, P., KOLK, A., LELL, M., LÜBBE, A., MANTEY, W., MISCHKOWSKI, R., MOLL, R., NIEBERLER, M., NUSSE-MÜLLER-BUSCH, R., PISTNER, H., PARADIES, K., RAU, A., REICHERT, T., REINERT, S., SCHILLING, B., SCHLIEPHAKE, H., SCHMIDT, K., SCHMITTER, M., SINGER, S., TERHEYDEN, H., TROOST, E., WATERBOER, T., WESTHOFEN, M., WEITZ, J., WIRZ, S., WITTLINGER, M. & ZÖPHEL, K. 2021. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. 08.09.2021 ed. Berlin: AWMF.
87. WOLFF, K. D., BOOTZ, F., BECK, J., BIKOWSKI, K., BÖHME, P., BUDACH, W., BURKHARDT, A., DANKER, H., EBERHARDT, W., ENGERS, K., FIETKAU, R., FRERICH, B., GAULER, T., GERMANN, G., GITTLER-HEBESTREIT, N., GRÖTZ, K., HORCH, R., IHRLER, S., KEILHOLZ, U., LELL, M., LÜBBE, A., MANTEY, W., NUSSE-MÜLLER-BUSCH, R., PISTNER, H., PARADIES, K., REICHERT, T., REINERT, S., SCHLIEPHAKE, H., SCHMITTER, M., SINGER, S., WESTHOFEN, M., WIRZ, S., WITTLINGER, M. 2012. S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom. Berlin: AWMF.
88. ZHENG, T. Z., BOYLE, P., HU, H. F., DUAN, J., JIAN, P. J., MA, D. Q., SHUI, L. P., NIU, S. R., SCULLY, C. & MACMAHON, B. 1990. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control*, 1, 235-41.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Neumann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Wert der Panendoskopie für die Detektion synchroner Zweitkarzinome bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom – Eine retrospektive Untersuchung“; „The value of panendoscopy for identifying synchronous second primary malignancies in patients suffering from oral squamous cell carcinoma – a retrospective study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Felix Neumann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

KOERDT, S., RAGUSE, J. D., NEUMANN, F., BECK-BROICHSITTER, B., KREUTZER, K., NEUMANN, K., HEILAND, M. & DOLL, C. 2021. 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*, 41, 2039-2044.

Beitrag im Einzelnen:

- Ich war in die Konzeption der Studie involviert.
- Die von mir gemeinsam mit Anna-Sophie Runge, welche ebenfalls als Doktorandin am Institut tätig ist, durchgeführte Datenerhebung diente als Datengrundlage der Publikation. Alle publizierten Daten entstammen aus diesem Datensatz.
- Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, gemeinsam mit Dr. Konrad Neumann.
- Ich war an der Literaturrecherche für die Publikation beteiligt. Zudem wurde der die PET/CT betreffende Abschnitt der Diskussion wesentlich durch mich verfasst.
- Die Tabellen I, II und III der Publikation wurden durch mich erstellt.
- Gemeinsam mit allen Autoren war ich an der Revision der Publikation beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutztechnischen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

9.1 Veröffentlichungen

KOERDT, S., RAGUSE, J. D., **NEUMANN, F.**, BECK-BROICHSITTER, B., KREUTZER, K., NEUMANN, K., HEILAND, M. & DOLL, C. 2021. 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*, 41, 2039-2044.

DOLL, C., MROSK, F., WUESTER, J., RUNGE, A. S., **NEUMANN, F.**, RUBARTH, K., HEILAND, M., KREUTZER, K., VOSS, J., RAGUSE, J. D. & KOERDT, S. 2022. Pattern of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the upper oral cavity - How to manage the neck. *Oral Oncol*, 130, 105898.

VOSS, J.O., FREUND, L., **NEUMANN, F.**, MROSK, F., RUBARTH, K., KREUTZER, K., DOLL, C., HEILAND, M. & KOERDT, S. 2022. Prognostic value of lymph node involvement in oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig.* 2022 Jul 27. doi: 10.1007/s00784-022-04630-7. Epub ahead of print. PMID: 35895143.

9.2 Kongressbeiträge

Neumann, F. (Mai 2022). Stellenwert der Panendoskopie im Primärstaging des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. Kurzvortrag auf der Jahrestagung der AGOKi, Bad Homburg.

Danksagung

10 Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Jan-Dirk Raguse gilt besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die Betreuung der Arbeit mit seiner fachlichen Expertise.

Weiterhin danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Steffen Koerdt für seine Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Vielen Dank für die hervorragende Unterstützung und Förderung sowohl auf fachlicher als auch auf menschlicher Ebene.

Mein Dank gilt zudem Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Christian Doll für seine Betreuung in allen Aspekten während der Erstellung dieser Arbeit, insbesondere für die fachliche Unterstützung und kritische Durchsicht.

Besonders bedanke ich mich bei meiner Familie, allen voran meinen Eltern, welche mich immer auf meinem Weg unterstützt haben. Ohne Euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

Der größte Dank gilt meiner Freundin Kristin, die mir in allen Lebenslagen beisteht und mein größter Rückhalt ist. Ich liebe Dich!

11 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname:	Neumann, Felix
Emailadresse:	felix.neumann@charite.de
Matrikelnummer:	
PromotionsbetreuerIn:	PD Dr. Dr. Jan-Dirk Raguse
Promotionsinstitution / Klinik:	Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Felix Neumann* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 26.01.2021
- Termin 2: 4.08.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Kreuztabellen
- Kaplan-Meier Kurven
- Statistische Test für Kreuztabellen und Kaplan-Meier Kurven

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 6.08.2021

Name des Beraters: Konrad Neumann

DR. Konrad
Neumann

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

