

**Aus der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Tübingen**

**Abteilung Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. S. Reinert

**Die Rolle der Panendoskopie für Patienten
mit Plattenepithelkarzinom
im Kopf-Hals-Bereich**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der
Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Christine Dannemann
aus Schorndorf

2007

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. J Hoffmann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. K.-E. Grund

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I	
1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Kopf-Hals-Tumoren und Mehrfachtumoren	3
2.1	Epidemiologie der Kopf- Hals-Tumoren	3
2.2	Histologie der Kopf-Hals-Tumoren.....	4
2.3	Lokalisation.....	5
2.4	Ätiologie und Risikofaktoren	5
2.5	Mehrfachtumoren.....	6
2.5.1	Kriterien	7
2.5.2	Definitionen.....	7
2.5.3	Inzidenz von Mehrfachtumoren.....	7
2.5.4	Pathogenese.....	9
2.6	Diagnose.....	11
2.7	Therapie.....	13
2.8	Prognose und Nachsorge	15
3	Die Panendoskopie	16
3.1	Begleitbefunde bei der Panendoskopie	16
3.2	Gastrointestinaltrakt.....	17
3.2.1	Entzündliche Veränderungen.....	17
3.2.2	Helicobacter pylori assoziierte Erkrankungen	18
3.2.3	Ösophagusvarizen.....	18
3.2.4	Präkanzerosen und Tumoren	18
3.2.5	Sonstige Befunde	19
3.3	Laryngotracheobronchialtrakt	19
3.3.1	Entzündliche Veränderungen.....	19
3.3.2	Tumoren	19
4	Patientengut und Methodik	21
4.1	Patientengut.....	21
4.2	Methodik	21
4.2.1	Panendoskopie	21

4.2.1.1	Kontraindikationen	22
4.2.1.2	Komplikationen	23
4.2.2	Alternative Untersuchungsmethoden	24
4.2.3	Auswertung	25
5	Ergebnisse	27
5.1	Allgemein	27
5.1.1	Gesamtzahl, Alter und Geschlecht der Patienten	27
5.1.2	Risikofaktoren	28
5.2	Primärtumor	30
5.2.1	Lokalisation	30
5.2.2	Klinisches Stadium	32
5.3	Zweittumoren	33
5.3.1	Zweittumoren und Patientenalter	35
5.3.2	Zweittumoren und Geschlecht	35
5.3.3	Zweittumoren und Primärtumor	36
5.3.4	Risikofaktoren und Zweittumoren	37
5.4	Begleitbefunde bei der Gastroskopie	39
5.4.1	Entzündliche Veränderungen.....	40
5.4.2	Ulcera	41
5.4.3	Barett- Ösophagus.....	41
5.4.4	Varizen.....	42
5.4.5	Sonstige Befunde:	42
5.5	Begleitbefunde bei der Laryngotracheobronchoskopie	42
5.5.1	Begleitbefunde	42
6	Diskussion	44
6.1	Die Rolle der Panendoskopie im Allgemeinen	44
6.1.1	Effektivität	44
6.1.2	Symptomorientierter Einsatz der Panendoskopie	46
6.1.3	Kosten als Argument gegen den routinemäßigen Einsatz der Panendoskopie	48
6.2	Die Rolle der Panendoskopie im Vergleich mit alternativen Untersuchungsmethoden	49

6.2.1	Röntgen-Thorax.....	49
6.2.2	Ösophagogramm	50
6.2.3	Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)	50
6.2.4	Positronenemissionstomographie.....	51
6.3	Die Rolle der Panendoskopie in der Nachsorge	53
6.3.1	Analyse der allgemeinen Faktoren	55
6.3.1.1	Alter	55
6.3.1.2	Allgemeinzustand	57
6.3.2	Anamnestische Faktoren	58
6.3.2.1	Tabak und Alkohol	58
6.3.2.2	Ernährung und Mundhygiene.....	60
6.3.2.3	Pathogenetische Faktoren	60
6.3.3	Primärtumor	61
6.3.3.1	Staging.....	62
6.3.3.2	Grading.....	62
6.3.3.3	Lokalisation.....	63
6.3.3.4	Zeitpunkt des Auftretens	64
6.3.4	Durchführung der Nachsorge.....	66
6.3.4.1	Algorithmus.....	67
6.3.4.2	Nachsorgeschemata.....	69
6.4	Begleitbefunde	73
6.4.1	Ösophagogastroduodenaltrakt.....	73
6.4.2	Laryngotracheobronchialtrakt	74
7	Zusammenfassung	76
	Literaturverzeichnis	78

Abkürzungen

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
GIT	Gastrointestinaltrakt
HP	Helicobacter pylori
HR	High-Risk
KHT	Kopf-Hals-Tumoren
LR	Low-Risk
MWS	Mallory-Weiss-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomogramm
NSAR	Nicht -steroidale -Antirheumatika
OADG	Oberer Aerodigestivtrakt
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomogramm
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
ZT	Zweittumoren
TB	Tracheobronchialtrakt
TBK	Tracheobronchoskopie

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Inzidenz von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen. Hauptverursachend für diese Zunahme sind Faktoren wie Rauchen, Alkohol, schlechte Mundhygiene und veränderte Ernährung.¹ Vergleicht man Publikationen der letzten drei Jahrzehnte, haben sich in Bezug auf die Entwicklung der Überlebensraten der betroffenen Patienten trotz großer Fortschritte in der chirurgisch-rekonstruktiven, als auch in der Radiotherapie keine wesentliche Besserungen ergeben.

Einen wesentlichen prognostischen Faktor stellt das Auftreten von Zweit- oder Mehrfachtumoren dar, vor allem im Bereich des oberen Gastrointestinal- und des Respirationstraktes. Ihre Inzidenz schwankt je nach Literaturangabe zwischen 5% und 40%. Durch verbesserte und ausgedehntere rekonstruktive Operationsmaßnahmen in Kombination mit Strahlentherapie sterben immer weniger Patienten an den Folgen des Primärtumors, und sind damit dem Risiko ausgesetzt, zusätzlich an einem Zweittumor zu erkranken.

Im Hinblick auf Verfahren zur Diagnostik von Zweittumoren, ist die Panendoskopie seit Jahren eines der wichtigsten Instrumente bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Allerdings ist diese invasive Untersuchungsmethode v.a. im Europäischen Raum in den letzten Jahrzehnten auch eines der umstrittensten Instrumente des prä- und posttherapeutischen Tumorstagings. Panendoskopie, d.h. die Untersuchung des ösophago-gastro-duodenalen Raumes und des laryngo-tracheo-bronchialen Raumes mittels heutzutage meist flexiblen Optiken, wird mit folgenden Intentionen bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt:

- ⇒ Erstdiagnose, sowohl des Primärtumors als auch eventueller Mehrfachtumoren und Dokumentation der makroskopisch sichtbaren Ausdehnung; außerdem Biopsieentnahme für die pathohistologische Untersuchung
- ⇒ Primärtumorsuche bei TxN positiven Patienten
- ⇒ regelmäßiges Staging nach Therapie des Primärtumors, um eventuell vorhandene Rezidive oder Zweittumoren frühzeitig zu erkennen.

Ein weiterer, bisher wenig wahrgenommener Punkt der Panendoskopie ist
⇒ die Erhebung von nicht-onkologischen Begleitbefunden im Aerodigestivtrakt mit anschließender Therapie derselben.

Über den Wert der Panendoskopie im prätherapeutischen Staging wurde in der Vergangenheit sehr viel berichtet. Weniger beachtet ist bisher die endoskopische Untersuchung im Rahmen der Nachsorge.²

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Rolle der Panendoskopie im Allgemeinen und besonders in der Nachsorge mit eigenen Studienergebnissen und vorliegender weiterer Studien zu analysieren. Es wird ein Nachsorgeschema für den risikoorientierten Einsatz der Panendoskopie in der Nachsorge vorgestellt. Die Analyse wird mit der statistischen Erhebung von Patientendaten von 239 Patienten, die aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen in Behandlung waren, durchgeführt.

2 Kopf-Hals-Tumoren und Mehrfachtumoren

Unter Kopf-Hals-Tumoren versteht man im Allgemeinen benigne und maligne Geschwülste im Bereich des Kopf und Halses. In dieser Arbeit wird der Begriff Kopf-Hals-Tumoren ausschließlich mit malignen Tumoren im Bereich des Mund- und Rachenraumes, des Kehlkopfes, der Speicheldrüsen, der Nase und Nasennebenhöhlen assoziiert. Die Inzidenz von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hat insbesondere in den letzten zwei Dekaden erheblich zugenommen.^{3,4}

2.1 Epidemiologie der Kopf- Hals-Tumoren

Wie man den Schwerpunktberichten des Robert-Koch-Instituts in Bezug auf die Epidemiologie von Krebserkrankungen aus dem Jahre 2002 entnehmen kann, liegt die Erkrankungsrate an Krebs der Mundhöhle und des Rachens in der Bundesrepublik Deutschland bei Männern bei geschätzten 7800 Fällen pro Jahr. Dies ist doppelt so hoch wie bei Frauen mit ca. 3000 Fällen pro Jahr.⁵ Damit stehen Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Pharynx für Männer hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit an achter Stelle. Der Anteil an krebsbedingten Sterbefällen liegt bei 3,5 %.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut den Berichten des Robert-Koch-Institutes für Männer bei 58, bei den Frauen bei 63 Jahren.⁵ In Deutschland existieren zurzeit noch keine ausführlichen Daten, die das gesamte Bundesgebiet umfassen. Die Statistiken des Robert-Koch-Institutes werden anhand der Daten über die Neuerkrankungen einzelner Krebsarten des Saarländischen Krebsregisters und Mortalitätsraten aus dem Saarland und Deutschland mit Hilfe logarithmisch linearer Modelle für Gesamtdeutschland berechnet. In den letzten Jahren ist die Erkrankungsrate bei den Frauen erheblich angestiegen, was auf die steigende Zahl rauchender Frauen zurückgeführt wird.⁵

In den USA liegt die Erkrankungsrate an Kopf-Hals-Tumoren bei 40000 registrierten Neuerkrankungen pro Jahr, was einer Inzidenz von ca. 5% entspricht. Vom epidemiologischen Standpunkt aus sind die Patienten in 3 von

4 Fällen männlich, über 40 Jahre alt und gehören zum größten Teil der Fälle einer schwächeren sozioökonomischen Bevölkerungsschicht an.^{6,7} In Frankreich rangieren Kopf-Hals-Tumoren bei Männern bereits an zweiter Stelle in der Krebsstatistik nach den Lungentumoren. In Südasien stellen Mundhöhlen-, und Pharynxkarzinome 18% aller Tumorerkrankungen dar.⁸ Auch dort besteht eine starke Abhängigkeit von der sozialen Schicht. Dies ist auf den verstärkten Konsum verursachender Noxen in den unteren sozialen Schichten zurückzuführen.⁹

Die Unterschiede der Inzidenz und Prävalenz von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in verschiedenen Kulturräumen ist im Wesentlichen ebenfalls auf ätiologische Faktoren zurückzuführen.^{7,10,11}

2.2 Histologie der Kopf-Hals-Tumoren

Der Begriff Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches beinhaltet zahlreiche histologisch unterschiedliche Arten von Tumoren.

Mit einem Anteil von > 90% ist das Plattenepithelkarzinom (PEC) der häufigste Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Plattenepithelkarzinome äußern sich als gut differenzierte bis undifferenzierte Zellreihen. Der Grad der Differenzierung wird im Grading ausgedrückt.

Tabelle 1 Differenzierungsgrad plattenepithelialer Tumoren

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert.
G4	Entdifferenziert
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht genauer beschrieben werden

In die folgende Arbeit sind ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eingeschlossen. Dennoch soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Pathohistologie der Tumoren ein wichtiger Bestandteil für die Therapieplanung und die zu erwartende Prognose ist.

Unterschiedliche Zellzugehörigkeit lässt unterschiedliches Ansprechen auf Strahlen-, oder Chemotherapie erwarten. Auch die zu erwartende Mehrfachtumorgenese lässt sich bei Kenntnis der Pathohistologie eher einschätzen. Außer den PEC gibt es weitere, histologisch unterschiedliche Tumorarten, wie z.B. adenoidzystische oder Adenokarzinome, Sarkome, Lymphome, Melanome und viele weitere, die aber in der folgenden Studie keine Rolle spielen.

2.3 Lokalisation

Kopf-Hals-Tumoren umfassen Tumoren im Bereich des Oropharynx, Pharynx, Larynx, der Nase mit Nasennebenhöhlen und der Speicheldrüsen. Wie zahlreiche Studien belegen, so ist die Lokalisation des Primärtumors ein wichtiger prognostischer Faktor, sowohl im Hinblick auf die Überlebenszeit des Patienten, als auch auf die Inzidenz von Zweittumoren, und damit indirekt wieder auf die Überlebenszeit.³

Mundhöhle und Oropharynx umfassen: Zunge, Mundboden, Lippe und Alveolarregion, Gaumen, Tonsillen und Teile des oberen Schlundes. Grundsätzlich gilt für Tumoren in Mundhöhle und Oropharynx eine gute Prognose, weil diese meist gut sichtbar und damit gut diagnostizierbar sind.¹² Der Pharynx enthält den Schlund und die Sinus piriformis. Diese Tumoren gelten aufgrund der Diagnose in meist fortgeschrittenem Tumorstadium als prognostisch ungünstig. Die folgenden Ausführungen und Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Hypo-, und Oropharynx.

2.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung von PEC im Kopf-Hals-Bereich ist multifaktoriell. Folgende Faktoren spielen eine große Rolle.

Als Hauptkanzerogen für die Entwicklung von PEC mit zusätzlicher kokanzerogener Wirkung steht an erster Stelle der Konsum von Nikotin und Alkohol. Dieser hat in letzten Jahrzehnten in den Industrieländern stark

zugenommen. Dadurch stieg auch die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Nikotinabusus wird bei Männern für über 90%, bei Frauen für über 60% der Karzinome im Bereich der Mundhöhle verantwortlich gemacht.^{13,14} Außer Zigaretten stehen jegliche Art von Tabak, wie Zigarren, Kautabak und der Konsum von Marihuana in engem Zusammenhang mit einer malignen Erkrankung des oberen Aerodigestivtraktes.^{15,16} Alkohol ist der zweitwichtigste Faktor in der Entstehung dieser Tumoren. Dabei geht aus dem Konsum von Bier und hochprozentigen Alkoholika ein sehr viel größeres Risiko hervor, als aus dem Konsum von Wein.^{15,17} Die karzinogene Wirkung von Alkohol beruht auf der Toxizität von trizyklischen Kohlenwasserstoffen, die, metabolisiert durch die Arylhydrokarbonhydroxylase, karzinogen wirken.¹⁸ Außerdem verringert Alkohol die Speichelflußrate und damit die Schutzfunktion von Lysozym und IgA.^{19,20} Das Risiko einen Zweittumor zu entwickeln, ist bei regelmäßigem Konsum von Nikotin und Alkohol ebenfalls wesentlich höher.^{3,21,22}

Auch eine schlechte Mundhygiene hat Einfluss auf die Tumorentstehung. Durch mehr und verlängerte Ablagerung von Schadstoffen bei mangelhafter Hygiene der Mundhöhle wird die Karzinogenese begünstigt.^{13,23,24} Als weitere Einflussfaktoren sind eine Ernährung, die durch einen geringen Anteil von Obst und Gemüse gekennzeichnet ist, chronisch mechanische Traumen, z.B. eine schlecht sitzende Prothese, Mangel an Vitamin A oder Eisen und Infektionen beschrieben.^{25,26 27}

2.5 Mehrfachtumoren

Das Auftreten von PEC im Kopf-Hals-Bereich ist, wie oben angegeben, oft mit dem Auftreten von Mehrfachkarzinomen assoziiert, welche typischerweise im Bereich des Oropharynx und des Aerodigestivtraktes auftreten.²⁸

Billroth präsentierte 1860 den ersten dokumentierten Fall eines Mehrfachkarzinoms.²⁹ Später, im Jahr 1932 berichteten Warren und Gates in einer Studie, die auf 1078 Autopsien beruhte, von einer Mehrfachtumorinzidenz von 3,7%. Anhand dieser Studie stellten sie Kriterien auf, die einen Tumor als Zweit-, oder Mehrfachtumor kennzeichnen.³⁰

2.5.1 Kriterien

Heutzutage sind die Kriterien, die Warren und Gates 1932 für Mehrfachtumoren aufgestellt haben, allgemein anerkannt und wie folgt definiert:

- ⇒ Die Tumoren müssen histologisch als maligne diagnostiziert werden.
- ⇒ Erst- und Zweittumor müssen räumlich voneinander getrennt auftreten, d.h. durch eine intakte gesunde Mukosa von mindestens 2 cm Breite.
- ⇒ Es muss ausgeschlossen sein, dass der 2. Tumor die Metastase oder das Rezidiv des Primärtumors ist.³⁰

2.5.2 Definitionen

Grundsätzlich wird bei Auftreten von Mehrfachkarzinomen der zuerst entdeckte Tumor als "Indextumor" bezeichnet.

Eine genauere Einteilung ist das zeitliche Auftreten von Mehrfachtumoren, wie z.B. bei Krespi et al, Craig, De Vries und Gluckmann^{31,32} angegeben. Man spricht von

Synchronen Tumoren - wenn der zweite Tumor innerhalb von sechs Monaten nach dem Auftreten des Primärtumors entdeckt wird.

Simultanen Tumoren - bei zeitgleichem Entdecken der beiden zweifelsfrei als Mehrfachtumoren identifizierte Geschwülste. In diesem Fall wird mit "Indextumor" derjenige Tumor bezeichnet, der als maligner, d.h. lebensbedrohlicher angesehen wird.

Metachronen Tumoren - bei einem Zeitraum von mehr als sechs Monaten zwischen Diagnose von Primär und Sekundärtumor.³³⁻³⁵

2.5.3 Inzidenz von Mehrfachtumoren

In zahlreichen weiteren, sowohl retro-, als auch prospektiven Studien wurde die Inzidenz von Zweit- und Mehrfachkarzinomen untersucht. Die Angaben schwanken, wie unten aufgeführt, zwischen 1 und 31%.

Tabelle 2 Literaturüberblick zur Inzidenz von Zweittumoren bei Patienten mit Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich.

Autoren	Jahr	Anzahl Patienten	Häufigkeit von Zweittumoren [%]	Anzahl der Patienten mit ZT
Gluckmann ³¹	1979	162	9,2	15
Vrabec ³⁶	1979	1518	11,5	175
Weichert et al	1979	141	1,4	
Weaver, Fleiming ³⁷	1979	124	13	16
Martin et al	1979	496	9,59	45
Shapshay	1980	384	5,5	
Choh, Peppard	1980	100	1	
Gluckmann ³¹	1980	160	4,2	
Maisel et al ³⁸	1981	449	8	36
Wagenfeld et al	1981	825	2,3	
Deviri et al	1981	696	5	
Mc Guirt ³⁵	1982	81	17	14
Atkinson ³⁹	1982	130	17	
Grossmann et al ⁴⁰	1983	696	2,4	17
Black et al	1983	271	10	27
Lamprecht et al ⁴¹	1983	1231	8,9	110
Atkins et al ⁴²	1984	405	3,2	
Fitzpatrick et al ⁴³	1984	6203	10,4	684
Savary	1984	140	13	
Leipzig et al ⁴⁴	1985	384	8,9	34
Shons et al ⁴⁵	1985	404	13	52
de Vries et al	1986	163	4,3	
Shikhani ²⁸	1986	1961	9,7	190
Shaha et al ³²	1988	140	13	18
Parker et al ⁴⁶	1988	208	7,2	15
Poppendieck ⁴⁷	1988	755	3,5	25
Okawa et al ⁴⁸	1989	1033	8,5	88
Panosetti ³³	1989	9089	9,4	855

Larson et al ⁴⁹	1990	875	31,43	207
Panosetti et al ⁵⁰	1990	796	9,5	76
Saikawa et al ⁵¹	1991	984	11,2	111
Choy et al ¹⁰	1992	573	2,4	14
Haughey et al ⁵²	1992	40287	14,2	5720
Benninger ⁵³	1993	100	7	7
Jovanovic ⁵⁴	1994	727	10	74
Jones ⁵⁵	1995	3436	9,1	274
Dhooge ²	1996	118	3,4	3
Dhooge ²	1998	127	13,5	10
Dammer ⁵⁶	1999	83	8,4	10
Popella ⁵⁷	1999	235	17	40
Davidson ⁵⁸	2000	154	2,6	4
Di Martino ³	2000	843	7,71	65
Schwager ⁵⁹	2000	576	10,1	57
Stoeckli ⁶⁰	2001	358	16,2	58
Warnakulasuja ⁶¹	2003	59 958		2771

2.5.4 Pathogenese

Von Slaughter et al. wurde 1953 der Begriff Feldkanzerisierung geprägt.⁶² Er ist einer der entscheidenden Punkte zum Verständnis der außergewöhnlich hohen Inzidenz von Mehrfachtumoren bei Patienten mit Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Bei einer Untersuchung von Tumorgewebe von Patienten PEC im Kopf-Hals-Bereich fand Slaughter⁶²

1. eine größere lineare Ausbreitung des Tumors entlang der Mukosa, als vertikale Invasion in die Tiefe.
2. multiple mikroskopische Veränderungen der Zellen im Randgebiet des Tumors und unabhängige Foki bei Tumoren mit einer Größe von mehr als einem Zentimeter Durchmesser.

Daraufhin präsentierte Slaughter sein Konzept der Feldkanzerisierung. Der extensive Abusus von toxischen Substanzen wie Tabak und Alkohol verursacht durch hochfrequenten Kontakt einen disseminierten, kanzerogenen Effekt über das gesamte Epithel der Atem-, und Schluckstrasse. Die Epithelzellen werden daraufhin zu einer irreversiblen kanzerogenen Transformation aktiviert.⁶³ Nikotin- und Alkoholkarenz kann bei manchen Patienten eine Rückbildung der Epithelveränderungen bewirken.⁶⁴ Das Prinzip der Feldkanzerisierung wurde von einer Reihe weiterer Autoren bestätigt.⁶⁵⁻⁶⁹

Inzwischen häufen sich Berichte über Studien und Forschungsergebnisse, in denen auf molekulargenetischer Basis versucht wird, dieses Prinzip zu erklären. Damit gibt es auch eine Erklärung für die hohe Rate an Mehrfachtumoren und lokoregionären Rezidiven, die auch bei Patienten ohne Nikotin-, und Alkoholabusus zu beobachten ist. Die Risikofaktoren Nikotin und Alkohol verursachen histologisch eine Entzündung, auf molekularbiologischer Ebene DNA-Schäden, die normalerweise durch Reparaturmechanismen behoben werden können. Durch chronisches Einwirken der Noxen allerdings erschöpfen sich Reparatur-, und Regenerationsvorgänge und können eine fehlerfreie Wiederherstellung nicht mehr gewährleisten. Die Schäden gehen automatisch auf Tochterzellen über und sind damit fixiert und irreversibel.

In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Studien versucht, Gene und Proteine zu identifizieren, die für die Tumorentstehung und Prognose eine Rolle spielen.^{70,71} Als Beispiele wurden eine Amplifikation des EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor) Gens oder eine erhöhte Onkogenrate der Onkogene int-2, bcl-1 und Deletionen der Chromosomen 18q oder 3p beschrieben.^{17,72} Am häufigsten jedoch findet sich bei PEC im Kopf-Hals-Bereich eine Überexpression oder Mutation des Tumorsuppressorgens p53. Die Daten variieren in diversen Studien von 30–100%. Die p53 spezifischen Veränderungen finden sich schon bei sehr kleinen Tumoren und zu 21% beim Carcinoma in situ und können eventuell prognostische Hinweise geben.^{8,73,74}

2.6 Diagnose

Bei der Diagnose eines malignen Tumors muss zwischen Screening und Staging unterschieden werden. Screening-Untersuchungen sollten regelmäßig vom Hauszahnarzt durchgeführt werden und dienen der Früherkennung von Kopf-Hals-Tumoren. Hierbei wird großen Wert auf die Anamnese, v.a. die Risikofaktorenanamnese, und eine sorgfältige klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation der gesamten Mukosa der Mundhöhle und des Rachens gelegt. Auch die LK-Palpation stellt einen wesentlichen Faktor dar, so haben immerhin 10% aller Patienten mit einer malignen Erkrankung im Kopf-Hals-Bereich als Befund eine Lymphknotenmetastase mit unbekanntem Primärtumor (CUP).^{75 17}

Bei Tumorverdacht erfolgt eine Probiopsieentnahme im Randbereich des verdächtigen Schleimhautareals. Eventuell kommen hier neue Verfahren, wie die Brush-Biopsie zum Einsatz.⁷⁶ Die sich anschließende pathohistologische Untersuchung durch einen erfahrenen Pathologen dient der genauen Diagnose von Genese und Dignität des Gewebes und ist damit essentiell für das weitere Vorgehen.

Bei nachgewiesener Malignität wird ein Staging durchgeführt. Dazu wird mit umfassender Diagnostik die Erkrankungssituation des Patienten dargestellt. Anhand der Stagingergebnisse wird die weitere Therapie geplant. Die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) teilt einen malignen Tumor anhand 3 Kriterien in Klinische Stadien von I–IV ein. Die 3 Kriterien sind die Tumorgöße (T), das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N), sowie die Existenz von Fernmetastasen (M). Man spricht vom TNM-Stadium. Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die klinischen Tumorstadien der PEC.

Tabelle 3 Überblick über die klinischen Stadien für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich

Klinisches Stadium	Tumorgröße T	Lymphknoten N	Fernmetastasen M
0	Tis	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
IV A	1	1	0
	2	1	0
	3	1	0
	4	0	0
B	4	1	0
	jedes	2	0
C	Jedes	3	0
	Jedes	Jedes	1

T- Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumorausdehnung < 2cm
- T2 Tumorausdehnung 2-4cm
- T3 Tumorausdehnung >4cm
- T4 Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

N- Regionäre Lymphknoten

- Nx keine Beurteilung möglich
- N0 keine regionären LK nachweisbar
- N1 eine Metastase ipsilateral < 3c
- N2a solitäre Metastase ipsilateral 3-6 cm
- N2b multiple ipsilaterale LK alle <6 cm
- N2c bilaterale oder kontralaterale LK <6 cm
- N3 Metastase ist > 6 cm

M- Fernmetastasen

- Mx keine Beurteilung möglich
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Zum Staging werden verschiedene Untersuchungsmethoden eingesetzt. Die Größe des Tumors wird mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Dabei erhält der Untersucher auch Informationen über Infiltration des malignen Gewebes in andere Gewebestrukturen und Metastasierung in Lymphknoten.³ Zur Beurteilung der Invasion des Tumors in Weichteile, sowie zur Beurteilung der Invasion von Nasopharynxkarzinomen in die Sinus ist das MRT Methode der Wahl. In vielen Zentren wird zusätzlich zur Erfassung der Lymphknotensituation eine Sonographie der Halsregion durchgeführt. Diese wird teilweise als Farbcodierte Duplexsonographie zur Darstellung der Beziehung des Tumors zu umliegenden Gefäßen durchgeführt.^{3,77} Zur Suche von Zweitumoren und Fernmetastasen dienen Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, CT, MRT, PET und in kontrovers diskutierter Weise die Panendoskopie, die am Universitätsklinikum Tübingen in Übereinstimmung mit vielen anderen Autoren als prätherapeutisches Routinediagnostikum eingesetzt wird.^{35,44,60,78}

2.7 Therapie

Die Planung der Behandlung von Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich erfolgt im Idealfall durch ein Tumorboard, in dem Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg, Radiologe, Pathologe und Onkologe gemeinsam das weitere Verfahren festlegen. Die Therapieform ist abhängig vom Staging und vorhandener Begleitdiagnosen. Des Weiteren haben Allgemeinzustand und emotionales Befinden des Patienten, sowie Verfügbarkeit von Behandlungsmethoden und Erfahrung des behandelnden Teams einen Einfluss auf den Therapieentscheid.

An erster Stelle stehen in Anlehnung an die Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften eine radikale Resektion des Tumors mit den ableitenden Lymphbahnen und eine anschließende Deckung des Defektes mit einer, meist mikrochirurgisch durchgeführten freien Gewebetransplantation.⁷⁹ Vor allem Tumoren im klinischen Stadium I haben mit >90% Heilungsrate nach Operation eine gute Prognose. In diesen Stadien gelten Chirurgie und Radiotherapie als gleich wirksam. Für Patienten mit

fortgeschrittenen, aber lokal resektablen Tumoren wird primär die Resektion gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie eingesetzt. Zurzeit wird über eine neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie und elektiver Chirurgie diskutiert.⁸⁰ Möglicherweise kann hierdurch eine längere Gesamtüberlebenszeit oder bessere Operabilität erreicht werden. Primär irresektable Tumoren werden mit dieser Form der neoadjuvanten Therapie resektabel gemacht. Im Hinblick auf die Lebensqualität des Patienten ist diese Methode einer ausgedehnten verstümmelnden Resektion vorzuziehen, zumal eine längere Gesamtüberlebenszeit besteht.⁸

Palliative Chirurgie kann heute mit dem CO²-Laser durchgeführt werden. Eingriffe sind hier vor allem die Beseitigung von Stenosen im Aerodigestivtrakt. Radiotherapie wird, wie oben beschrieben, meist postoperativ, d.h. adjuvant eingesetzt. Diese sollte innerhalb 6 Wochen nach der Operation beginnen. Bestrahlt wird mit 50-54 Gy mit evtl. nachfolgendem Boost von 10-15 Gy auf besonders gefährdete Regionen. Aufgrund des Risikos für Mikrometastasen der Lymphknoten wird der Hals immer mitbestrahlt. Eine Heilung ist definitiv durch Chemotherapie bisher nicht möglich. Eingesetzt wird die Chemotherapie palliativ oder bei primär inoperablen Tumoren. Eingesetzt werden Methothrexat, Cisplatin, Carboplatin, 5FU, oder Bleomycin in Mono-, oder Polychemoschemata.¹² Auch mit neueren Substanzen wie Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Topotecan, Vinorelbin und Oxaliplatin werden z.T. sehr gute Remissionsraten erzielt. Als neoadjuvante Therapie werden in der Regel 3 Zyklen Chemotherapie appliziert. Bei palliativer Therapie werden 6 Zyklen gegeben. Viel versprechende zukünftige Therapieverfahren können Monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinase Inhibitoren gegen EGFR sein. Einer dieser Stoffe ist Cetuximab (C225).^{81,82} Außerdem werden zurzeit weitere Therapieverfahren wie die Photodynamische Therapie oder die Antikörperbasierte Therapie in Studien erprobt.

Im Hinblick auf das Auftreten von Mehrfachtumoren bei Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich haben sich in mehreren Studien die Wirkung von Isotretinoin (entspricht 13-cis-Retinolsäure) sowie verschiedener Vitamine als Chemopräventionsmaßnahmen als sinnvoll erwiesen. Der präventive Nutzen

dieser Substanzen ist derzeit ebenfalls noch Gegenstand laufender Studien.^{83,84}

85

Dass auch beim Auftreten von Zweittumoren eine radikale chirurgische Therapie sinnvoll ist, zeigen Kuriakose et al 2002 in ihrer Studie. Sie teilten alle Patienten mit simultanen Mehrfachtumoren in 3 Gruppen ein. Patienten der Gruppe A wurden mit kurativer Intention chirurgisch therapiert. Gruppe B waren Patienten, bei denen die Möglichkeit einer kurativen Therapie bestanden hätte, diese jedoch eine Operation ablehnten. Die Patienten der Gruppe B wurden deshalb palliativ therapiert. Patienten der Gruppe C wurden aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums palliativ therapiert. Die 5-Jahres-Überlebensraten mit 47% in Gruppe A, 3% in Gruppe B und 0 Überlebende in Gruppe C zeigen deutlich, dass eine frühe Entdeckung des Zweittumors in einem noch therapierbaren Stadium eine große Relevanz für die weitere Prognose hat.⁸⁶

2.8 Prognose und Nachsorge

Je nach klinischem Stadium variiert die Prognose von KHT Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75-90% im klinischen Stadium I, bis zu 10-30% im klinischen Stadium IV.¹² Durchschnittlich liegt die Prognose für Patienten mit Tumorerkrankung in der Mundhöhle laut Robert-Koch-Institut bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 43% für Männern und 56% für Frauen.⁵

Im Hinblick auf das Auftreten von Mehrfachtumoren bei Patienten mit Primarius im Kopf-Hals-Bereich ist auf die Nachsorge, d.h. das Restaging ein besonderes Augenmerk zu richten. Wichtig ist die Früherfassung von Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren. Deren Auftreten bedeutet eine Neubewertung des Krankheitszustandes und zu planender therapeutischer Maßnahmen. Außerdem ist die Nachsorge ein äußerst wichtiges Instrument zur „Bewertung und positiven Beeinflussung der Lebensqualität des Patienten“.⁸⁷

3 Die Panendoskopie

Die Panendoskopie ist eine invasive Diagnostikmethode zur direkten Betrachtung bestimmter intraluminaler Gewebebezirke, gegebenenfalls zu ergänzen mit einer Gewebeentnahme, der sich eine pathohistologische Untersuchung der Gewebeprobe anschließt.⁸⁸ Vor ca. 200 Jahren begann man, die Endoskopie in der Medizin einzusetzen. Eine große Revolution in der Geschichte der Endoskopie, war die Entwicklung von flexiblen Endoskopen mit Fieberglasoptik, bei der die Bildübertragung über 20000-40000 einzelne Glasbündel vom distalen zum proximalen Geräteende funktioniert und dort durch das Okular um das 15-30fache vergrößert wird. Heute kommt meist die Videoendoskopie zum Einsatz. Das entstandene Bild wird über einen elektronischen Sensor auf einen Monitor übertragen, auf Video aufgezeichnet und archiviert. Später eventuell unklare Befunde können so nochmals diskutiert werden.⁸⁹

Die Panendoskopie wird bei Patienten mit PEC im Oropharynx zur Diagnostik von Rezidiven und Zweittumoren im Bereich der Oberfläche des gesamten Pharynx, Larynx, des oberen Gastrointestinaltraktes und des oberen Atemtraktes durchgeführt. Es werden somit 3 Untersuchungen in einer Sitzung durchgeführt: eine Laryngoskopie, die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und eine Tracheobronchoskopie (TB).

3.1 Begleitbefunde bei der Panendoskopie

Da Patienten mit einem PEC im Oropharynx meist in hohem Masse Nikotin und Alkohol konsumieren, treten im Bereich des oberen GIT und Atemwegstrakt meist eine Reihe weiterer pathologischer Befunde auf, die im Rahmen der panendoskopischen Untersuchung erhoben werden und zum Teil einen großen Einfluss auf das weitere Krankheitsgeschehen haben. Immerhin 30% aller Todesfälle von Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich sind auf Nebenerkrankungen, die meist mit dem Abusus von Nikotin oder Alkohol

assoziiert sind zurückzuführen. Nebenerkrankungen sind z.B. Leberzirrhose oder COPD.⁹⁰ Im Folgenden werden in einer kurzen Darstellung die häufigsten erhobenen Befunde beschrieben.

3.2 Gastrointestinaltrakt

3.2.1 Entzündliche Veränderungen

Entzündliche Veränderungen des oberen Gastrointestinaltrakt sind häufige Krankheitsbilder in der Gastroenterologie.

Ösophagitis

Eine infektiöse Ösophagitis kann durch Bakterien, Viren, Pilze oder Protozoen verursacht werden. Bei Patienten mit einer intakten Immunabwehr ist sie sehr selten. Patienten mit einem PEC im Kopf-Hals-Bereich haben in den meisten Fällen, bedingt durch die Primärtherapie und ihre Lebensweise, eine kompromittierte Immunabwehr und gehören somit zur gefährdeten Gruppe.⁹¹

Direkt nach Durchführung einer Radiotherapie kann eine Strahlenösophagitis auftreten, die aber meist innerhalb einer Woche ausheilt. Als Spätkomplikationen können Ulzerationen, Stenosen oder Fisteln auftreten.

Die weitaus häufigste Ursache für eine Ösophagitis ist der pathologische Reflux von Magen-, oder Dünndarminhalt in die Speiseröhre. Die Refluxösophagitis hat in Deutschland eine Prävalenz von 3%. Die Erkrankung ist in fast allen Fällen mit einer Kardiainsuffizienz assoziiert. Wichtig zu erwähnen ist, dass Nikotin und Alkohol zu den refluxfördernden Faktoren gehören. Die Einwirkzeit des Refluxates auf die Mukosa bestimmt den Schweregrad der Erkrankung. Komplikationen der refluxbedingten Ösophagitis sind Erosionen, Ulzerationen und eine Metaplasie des Plattenepithels des Ösophagus in Zylinderepithel des Magens, der sogenannte Barrett-Ösophagus. Daraus wiederum können sich Stenosen oder auch ein Adenokarzinom entwickeln.⁹²

Gastritis

Bei Gastritiden unterscheidet man einerseits akute und chronische Erkrankungen, andererseits im Hinblick auf die Ätiologie Helicobacter assoziierte Erkrankungen und nicht-Helicobacter assoziierten Gastritiden. Nicht-Helicobacter assoziierte Erkrankungen der Magenschleimhaut können medikamentös ausgelöst werden. Nicht-steroidale-Antirheumatika (NSAR) stehen im Vordergrund, die häufig von Tumorpatienten zur Schmerztherapie eingenommen werden. Weitere Kofaktoren können Stress, aber auch Alkohol- und Nikotinabusus sein. Eine weitere Form der chronischen Gastritis ist die atrophe Gastritis. Diese Autoimmungastritis macht 3-6% der chronischen Gastritiden aus.⁹²

3.2.2 Helicobacter pylori assoziierte Erkrankungen

Wie oben schon angesprochen ist das gramnegative Stäbchen Helicobacter pylori (HP) ein wichtiger Verursacher der chronischen Gastritis, aber auch von Ulcera im Magen-Darm Trakt. Über 90% der chronischen Gastritiden sind Helicobacter pylori assoziiert.⁹³

3.2.3 Ösophagusvarizen

Ösophagus-, oder Magenfundusvarizen sind Zeichen einer portalen Hypertension bei Patienten mit chronischer Leberschädigung und daher in hohem Maße mit Alkoholabusus assoziiert. Die Gefahr der Ösophagusvarizen liegt in der akuten, oft massiven Blutung, die bei etwa 1/3 der Patienten auftritt. Die Einteilung erfolgt nach Größe und Ausdehnung.

3.2.4 Präkanzerosen und Tumoren

Ösophagus

Dysplasien, d.h. Intraepitheliale Neoplasien sind durch strukturelle und zytologische Abnormalitäten gekennzeichnet. Hierzu gehört auch die schon angesprochene Barrett-Transformation.

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist in hohem Maße mit Nikotin und Alkohol assoziiert und hat eine schlechte Prognose. Es treten bei dieser Erkrankung erst spät Symptome auf, so dass es meist in einem sehr fortgeschrittenen Zustand diagnostiziert wird. Das Adenokarzinom des

Ösophagus entsteht fast ausschließlich aus der Barrett-Metaplasie. Der Entstehung gehen immer dysplastische Veränderungen voraus.^{92,94,95}

3.2.5 Sonstige Befunde

Das Mallory-Weiss-Syndrom (MWS) ist durch Längseinrisse der Ösophagusschleimhaut am ösophagokardialen Übergang charakterisiert. Auch hier spielt der Alkohol eine wesentliche Rolle in der Entstehung. Das MWS wird endoskopisch diagnostiziert und überwacht und therapiert.⁸⁸

3.3 Laryngotracheobronchialtrakt

3.3.1 Entzündliche Veränderungen

Der häufigste, typische Befund im Rahmen der Bronchoskopie von Patienten mit Nikotinanamnese ist die chronische Bronchitis. Diese ist laut WHO definiert, wenn bei einem Patienten in 2 aufeinanderfolgenden Jahren während mindestens 3 aufeinanderfolgenden Monaten im Jahr Husten mit Auswurf bestehen. 10% aller Bewohner von Industrieländern leiden unter dieser Erkrankung. Die Ätiologie ist multifaktoriell, wobei 90% der Erkrankten nikotinabhängig sind. Wichtig ist der Ausschluss eines Bronchialkarzinoms. Die häufigste Fehldiagnose eines Bronchialkarzinoms ist die chronisch obstruktive Bronchitis.

3.3.2 Tumoren

Das Bronchialkarzinom ist nach WHO-Statistik weltweit die häufigste zum Tode führende Krebsart des Mannes. In den letzten Jahren ergab sich ein deutlicher Zuwachs an Erkrankungsfällen. 80-85% der Todesfälle am Bronchialkarzinom stehen in direkter Korrelation zum inhalativen Nikotinabusus. Das Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, kann bis auf das 30-fache eines Nichtraucher erhöht sein und hängt direkt mit Dauer und Intensität des Rauchens zusammen. Bronchoskopie und pathohistologische Befunderhebung sind die wichtigsten diagnostischen Instrumente.

Zusammenfassend gilt, dass nahezu jeder, der oben beschriebenen Befunde nur mit einer pathohistologischen Untersuchung nach Biopsie des veränderten Gewebes bestätigt werden kann. Zur Diagnostik, Dokumentation, Therapie und zur Nachsorge ist also eine endoskopische Untersuchung unabdinglich.

4 Patientengut und Methodik

4.1 Patientengut

Es wurde das Datenmaterial von insgesamt 239 Patienten ausgewertet. Alle Patienten wurden im Zeitraum von Juli 1993 bis Oktober 2001 stationär in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Tübingen behandelt. Der stationäre Aufenthalt fand im Rahmen des prätherapeutischen Stagings bei Erstdiagnose oder Restaging eines Malignoms der Mundhöhle oder des Oropharynx statt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im Bereich der Mundhöhle oder des Oropharynx. Patienten mit einer anderen histologischen Tumorart wurde aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden zur Erhebung der Zweitumorgenese-, und Häufigkeit Patienten ausgeschlossen, die ein extraorales Plattenepithelkarzinom aufwiesen. Alle 239 Patienten wurden im Rahmen des Tumorstagings in der Klinik für Chirurgische Endoskopie des Universitätsklinikums Tübingen panendoskopierte. Bei einigen Patienten war die Durchführung beider endoskopischer Untersuchungen, d.h. Ösophagogastroduodenoskopie und Tracheobronchoskopie (TBK) aufgrund des Allgemeinzustandes nicht möglich. Daten der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) lagen von 239 Patienten vor. Eine Tracheobronchoskopie wurde bei 219 von 239 Patienten durchgeführt.

4.2 Methodik

4.2.1 Panendoskopie

Die Panendoskopie wurde in dieser Studie mit flexiblen Standardendoskopen in der Abteilung für Chirurgische Endoskopie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

Die Untersuchung fand in nahezu allen Fällen in Sedierung mit dem wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam (Dormicum®, Roche-Pharma AG,

Reinach, Schweiz) statt. Midazolam hat eine HWZ von 2-3 Stunden und bewirkt eine retrograde Amnesie. Nach der ambulanten Untersuchung mit Midazolam ist die Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt, so dass der Patient unmittelbar nach der Untersuchung nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen darf. Zur Früherfassung von kardialen, pulmonalen und zirkulatorischen Nebenwirkungen wird während der Untersuchung ein Pulsoxymeter eingesetzt. Bei einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks auf unter 90% wird pernasal O₂ zugeführt. Nach der erfolgten Untersuchung kann als Benzodiazepinantidot Flumazenil verabreicht werden.

Während der Endoskopie des Gastrointestinal-, und des Laryngotracheobronchialsystems sind jederzeit Interventionen möglich. Die Endoskope sind mit Mehrzweckkanälen, für die Passage von Luft und Wasser oder die Aspiration von Flüssigkeiten und zum Einführen von Instrumenten, wie z.B. Biopsiezangen, Injektionsnadeln, Elektrokoagulationsschlingen oder Drahtkörbchen ausgestattet.⁹⁶ Es besteht die Möglichkeit, zusätzlich zu den Probiopsien, Bürstenabstriche oder Bronchiallavagen durchzuführen. Ca. 1/3 aller malignen Veränderungen im Ösophagus können durch Biopsien allein nicht gesichert werden. Die Biopsiezange dringt teilweise nicht tief genug in das veränderte Gewebe ein und erfasst so nur unveränderte Mukosa, die vom Tumor vor sich her geschoben wird.

4.2.1.1 Kontraindikationen

Allgemeine Kontraindikationen

Generell gibt es Kontraindikationen, die eine endoskopische Untersuchung erschweren, unmöglich machen oder das Risiko einer Komplikation in dem Masse erhöhen, dass es nicht mehr vereinbar mit dem Nutzen einer solchen Untersuchung wäre. Hierzu gehören:

- Zustand nach Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen
- schwere kardiopulmonale Insuffizienz
- unkooperativer Patient
- instabiler Kreislauf
- Verlegung des zu untersuchenden Lumens mit Tumormasse

- sehr starke Blutung.

Gastroduodenoskopie

Abgesehen von den allgemeinen Kontraindikationen darf eine elektive Ösophagogastroduodenoskopie nicht mit einem gefüllten Magen durchgeführt werden. Sollte das Risiko einer Blutung oder Perforation bestehen, so muss die Untersuchung dementsprechend vorsichtig vorgenommen werden.

Laryngotracheobronchoskopie

Die Tracheobronchoskopie ist die mit einem höheren Risiko behaftete Untersuchung. Man unterscheidet pulmonale Kontraindikationen, d.h. schwere Hypoxie, Hypoventilation, schweres Asthma, ausgeprägter Bronchospasmus von neurologischen Kontraindikationen. Diese wären z.B. ein nicht therapiertes Anfallsleiden oder ein erhöhter intrakranieller Druck. Auch der kardiovaskuläre Kontraindikationsrahmen ist enger als bei der ÖGD. Hier gelten außer dem Zustand nach akutem Herzinfarkt auch hochgradige Herzrhythmusstörungen, nicht ausreichend behandelte Hypertonie und eine schwere generalisierte arterielle Verschlusskrankheit als Faktoren, die gegen die Durchführung einer Bronchoskopie sprechen. Weitere Kontraindikationen sind hämorrhagische Diathesen, Anämie, Urämie und eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension.⁹⁶

4.2.1.2 Komplikationen

Die Morbidität und Letalität von Patienten während eines diagnostischen Untersuchungsverfahrens ist bei der Panendoskopie, als einer invasiven Maßnahme mit 0,09%⁹⁷ höher, als z.B. einer nicht invasiven Röntgenaufnahme. Ein Großteil der Komplikationen ist durch die Prämedikation bedingt.⁹⁷

Die Komplikationsrate hängt bei dieser Untersuchung außerdem von Erfahrung und manueller Geschicklichkeit des Untersuchers und von der Mitarbeit des Patienten ab. Abwehrreaktionen können den Untersuchungsverlauf erheblich erschweren. Die häufigsten allgemeinen Komplikationen, die bei einer endoskopischen Untersuchung auftreten können werden im Folgenden kurz aufgeführt:

- ⇒ Zahnschäden, vor allem Frakturen der Inzisivi
- ⇒ Weichgewebsschäden durch zu heftiges Manipulieren mit dem Instrument
z.B. Induktion von Schleimhauteinrissen am ösophagokardialen Übergang
- ⇒ Atemnot durch Larynxödem oder Laryngospasmus
- ⇒ Perforation: z.B. Induktion eines Pneumothorax nach transbronchialer Biopsie oder Wandperforationen im GIT.

Fatale Komplikationen sind meist kardiopulmonaler Art. Diese sind überwiegend durch die Prämedikation bedingt und für 60 % der letalen Verläufe dieser Untersuchung verantwortlich.

Ösophagogastroduodenoskopie

Komplikationen bei dieser Untersuchung treten in 0,08% aller untersuchten Fälle auf. 90% davon sind kardiopulmonale Komplikationen.⁹⁶

Tracheobronchoskopie

Bei der Bronchoskopie muss zwischen starrer und flexibler Bronchoskopie unterschieden werden. Die starre Bronchoskopie ist mit einer Komplikationsrate von 6% die wesentlich risikoreichere Untersuchung. Die starre Bronchoskopie wird außerdem meist in Vollnarkose durchgeführt, was das Komplikationsrisiko und die Invasivität dieser Untersuchung noch zusätzlich erhöht. Die Komplikationsrate der flexiblen Bronchoskopie liegt bei 0,7%. Wesentliche Komplikationen sind passagere Heiserkeit, ein temporärer Temperaturanstieg, ein Abfall der O₂ Sättigung und der Pneumothorax, der nach transbronchialer Biopsie in immerhin 4% der Fälle auftritt.⁹⁸

4.2.2 Alternative Untersuchungsmethoden

Alternative Untersuchungsmethoden werden im Folgenden kurz aufgeführt. Eine ausführliche Erörterung mit Vor- und Nachteilen erfolgt im Rahmen der Diskussion.

Röntgen Thorax

Thoraxaufnahmen, die normalerweise in 2 Ebenen durchgeführt werden sind ein integraler Bestandteil der Diagnostik von Veränderungen im Lungenparenchym, des Mediastinum und der Pleura.

Ösophagogramm

Zur Zweittumordiagnostik im Bereich des oberen Speisetraktes kommt außer der ÖGD der so genannte Bariumbreischluck zum Einsatz. Der Bariumbreischluck ist eine native Röntgenaufnahme des Ösophagus nach Schlucken eines bariumhaltigen Kontrastmittels, um Stenosen im Bereich der Schluckstrasse sichtbar zu machen.

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

CT und MRT stellen heutzutage das Standarddiagnostikum für Staging und Differentialdiagnostik dar. Notwendigkeit und der Umfang des operativen Eingriffes können mit einem CT oder MRT optimal beurteilt werden.

Positronenemissionstomographie (PET)

Seit einiger Zeit wird in der Literatur über die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie sowohl im prätherapeutischen Staging, als auch im posttherapeutischen Monitoring und beim CUP Syndrom zur Suche des Primärtumors viel berichtet. Das PET ist eine hoch sensitive Darstellung von Strukturen ab 4mm Durchmesser mit pathologisch hohem Glucosestoffwechsel.⁶⁰ Dies sind z.B. Tumoren oder inflammatorisch verändertes Gewebe. Der bei der Untersuchung verabreichte Marker Flourodeoxyglucose (FDG) wird vom pathologisch veränderten Gewebe angereichert und kann anschließend mit speziellen Messverfahren bildlich dargestellt werden.^{60,99}

4.2.3 Auswertung

Insgesamt wurde Datenmaterial von 239 Patienten ausgewertet.

Das Datenmaterial wurde retrospektiv mit Hilfe der Krankenakten und Befundbögen erhoben; dazu wurden im Rahmen der Studie 3 Erhebungsbögen erstellt:

Der erste Bogen erfasst allgemeine Informationen des Patienten d.h. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Daten zur genaueren Charakterisierung und Einordnung des Primär-, oder Indextumors.

Als Grundlage dieses Bogens dienten die ADT Bögen, d.h. Erhebungsbögen des Registers des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen-Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich, mit denen beteiligte Kliniken standardisiert Daten in Bezug auf Tumoren im Kiefer und Gesichtsbereich erhoben haben.¹⁰⁰

Die zusätzlichen Bögen beziehen sich auf die panendoskopische Untersuchung, d.h. Laryngoskopie, ÖGD und die Tracheobronchoskopie. Grundlage für diese Bögen waren die in der Klinik für Chirurgische Endoskopie verwendeten Befundbögen und die pathohistologischen Befundberichte des Instituts für Pathologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Alle 3 Bögen wurden spezifisch nach dem Anforderungsprofil der Studie erstellt und können im Anhang eingesehen werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software File Maker Pro 7 (Claris Corporation, USA) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation).

5 Ergebnisse

5.1 Allgemein

5.1.1 Gesamtzahl, Alter und Geschlecht der Patienten

Die Recherche der Akten ergab für den Zeitraum von Juli 1993 bis Oktober 2001 eine Gesamtzahl von 239 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (PEC) im oropharyngealen Bereich. Alle Patienten wurden in diesem Zeitraum in der Abteilung für Chirurgische Endoskopie des Universitätsklinikums Tübingen panendoskopiert.

Von den 239 Patienten waren 82,8 %, d.h. 198 Patienten männlichen Geschlechts. 17,2%, d.h. 41 Patienten waren Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:4,8.

Der Zeitpunkt des Alters der Patienten richtete sich nach dem Zeitpunkt der Panendoskopie, nicht nach der Erstdiagnose des Tumors. Bei Patienten, die mehr als einmal eine Panendoskopie erhielten, zählte die erste endoskopische Untersuchung als Definition zur Altersbestimmung.

Die höchste Erkrankungsrate bei den weiblichen Patienten lag im Alter 51-60 Jahre (n= 12).

Die Männer zeigten die höchste Krankheitsrate im Alter von 51-60 Jahren (n= 60) und im Alter von 61-70 Jahren mit (n= 64)

Tabelle 4 Alters und Geschlechterverteilung der Studienpatienten

Jahre	Männer	Frauen	Patienten	Prozent
<20				
21-30				
31-40	7	2	9	3.53%
41-50	38	2	40	15.69%
51-60	60	12	72	31.37%
61-70	64	10	74	30.98%
71-80	20	9	29	12.55%
81-90	8	7	15	5.88%
>90	0	0	0	0
Gesamt	197	42	239	
Prozent	81.96%	18.04%		

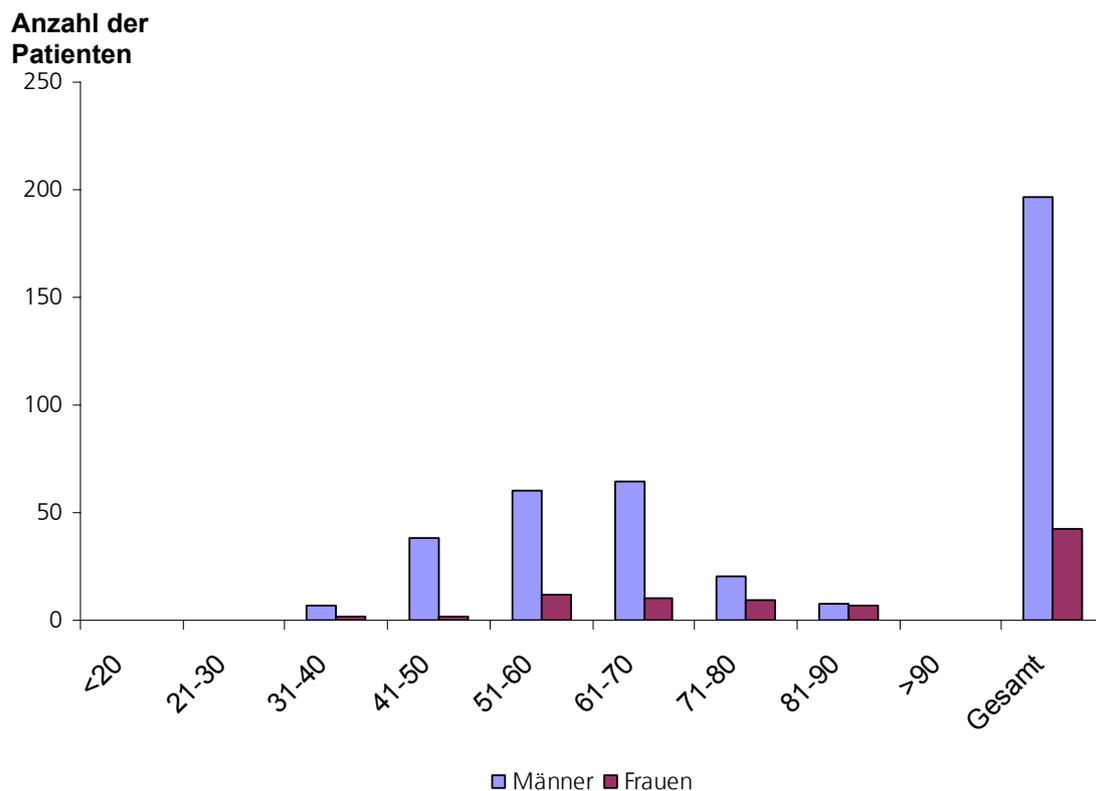


Abbildung 1 Übersicht über die Alters und Geschlechtsverteilung der Patienten

5.1.2 Risikofaktoren

Die Analyse der Risikofaktoren, d.h. Nikotin-, und Alkoholabusus ergab einen Anteil von 57% (n=135), bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, die einen Doppelabusus betrieben. 5% der Patienten (n=13) tranken regelmäßig Alkohol, 8% (n=18) waren Raucher. Somit nahmen 65% aller Patienten regelmäßig mindestens eine der Noxen Nikotin-, oder Alkohol zu sich. 17% (n= 41) der Patienten negierten regelmäßigen Nikotin und Alkoholkonsum, und von 13% (n=32) der Patienten fehlten Angabe bezüglich der Risikofaktoren. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren im Patientengut.

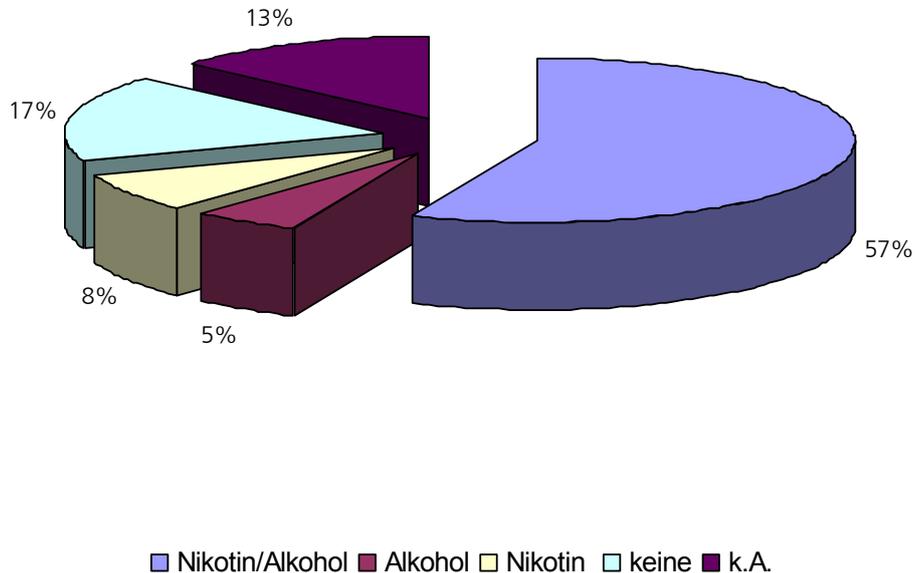


Abbildung 2 Verteilung der Risikofaktoren im Patientengut

Die Verteilung des Geschlechtes zeigte einen deutlichen höheren Konsum der toxischen Substanzen beim männlichen Geschlecht. 60% (n=125) der Männer wiesen eine Kombination aus Rauchen und Alkohol auf. Bei den Frauen gehörten der Doppelabusgruppe 22% (n= 10) aller Frauen an.

Weder Nikotin-, noch Alkohol konsumierten 11% (n=22) der Männer und 46% (n= 19) der Frauen.

Jeweils 9% (n=4) der Frauen konsumierten nur Nikotin oder Alkohol.

Bei den Männern machte die Gruppe der Raucher 7% (n=14) aus, und 4% (n=9) der Patienten konsumierten regelmäßig Alkohol.

Die folgende Abbildung verdeutlicht diesen Sachverhalt:

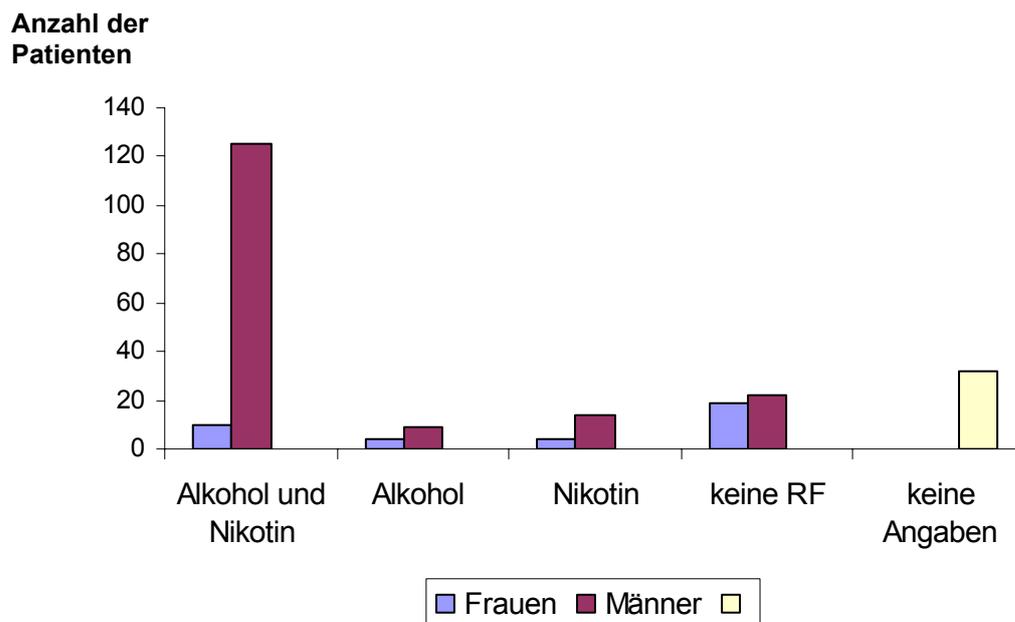


Abbildung 3 Verteilung der Risikofaktoren in Bezug auf das Geschlecht

Tabelle 5 Darstellung der prozentualen Anteilsverteilung der Risikofaktoren auf das Geschlecht.

Risikofaktor (RF)	Anteil der Männer	Anteil der Frauen (%)	Gesamtanteil (%)
Nikotin	7	9	7
Alkohol	4	9	5
Kombination			
Nikotin/Alkohol	60	22	53
kein RF	11	46	17

5.2 Primärtumor

Es wurden Patienten mit histologisch gesichertem, intraoralem PEC untersucht.

5.2.1 Lokalisation

Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die Lokalisation der Primärtumoren. Die am meisten vorkommende Lokalisation war mit 77% (n=184) die Mundhöhle. 5 Plattenepithelkarzinome fanden sich im Oropharynx, 2 im Hypopharynx und 5 Tumoren traten als Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms im Rahmen eines CUP Syndroms auf. Der Rest der Patienten wies mit einer Anzahl von 43 den Primärtumor an einer nicht genau bezeichneten intraoralen Lokalisation auf.

Tabelle 6 Verteilung der Primärtumorlokalisation im gesamten Patientenkollektiv.

Lokalisation	Anzahl Patienten	Anteil am Gesamtkollektiv (%)
Mundhöhle	184	77
Mundboden	67	28
Gingiva	56	23
Zunge	46	19
Gaumen	14	5
Lippe innen	1	0,4
Oropharynx	5	2
Hypopharynx	2	0,8
CUP	5	2
Sonstige	43	18
Gesamt	239	

Die weitere Aufschlüsselung der Primärtumoren ergab für den Bereich der Mundhöhle die meisten Tumoren, d.h. 67 (26%) von 184 im Bereich des Mundbodens. 56 Patienten hatten einen Tumor im Bereich der befestigten oder unbefestigten Gingiva (22%). Bei 18%, d.h. 46 Patienten war der Primärtumor im Bereich der Zunge lokalisiert. Am Gaumen wiesen 14 (5%) Patienten den Primärtumor auf und ein Patient hatte den Primärtumor an der Lippeninnenseite.

Die genauere Aufschlüsselung der Primärtumorlokalisationen ist in untenstehenden Abbildungen abgebildet.

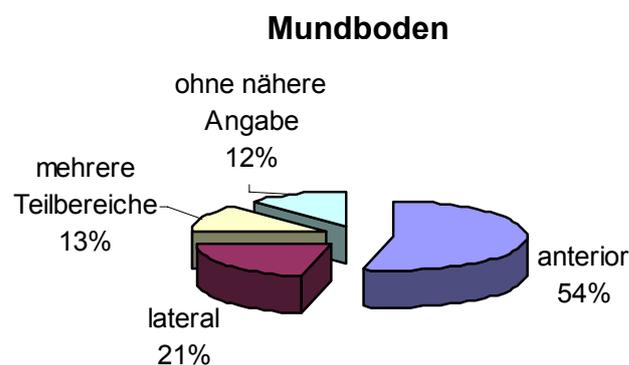


Abbildung 4 Primärtumorlokalisationen im Bereich des Mundbodens

Tabelle 7 Aufschlüsselung der Primärtumorlokalisationen im Bereich der Zunge

Lokalisation Zunge	n Patienten
Grund	12
Rücken	1
Rand	24
Frenulum	3
Spitze - 2/3	1
Tonsille	2
mehrere Teilbereiche	3
Gesamt	46

5.2.2 Klinisches Stadium

Wie in der Einleitung beschrieben wird das klinische Stadium mit der TNM-Klassifikation bestimmt. Für histologisch und lokal unterschiedliche Tumoren gelten unterschiedliche TNM-Klassifikationen. Eine Übersicht über die Auswertung des TNM-Stadiums für die Primärtumoren der Patienten, bietet die Tabelle 8 und die Abbildung 6.

Die Auswertung des klinischen Stadiums ergab in 54% (n= 129) der Fälle eine späte Diagnosestellung. Der Tumor hatte hier schon das klinische Stadium IV erreicht, d.h. entweder hat eine Infiltration ins Nachbargewebe stattgefunden, oder es wurden bei Erstdiagnose Fernmetastasen diagnostiziert. Bei 11,72% (n=28) der Patienten wurde der Primärtumors im klinischen Stadium III diagnostiziert.

Bei 5,02% (n=12) fand die Erstdiagnose des Primärtumors im klinischen Stadium II statt, und bei 38 Patienten, d.h. 15,8% aller Patienten wurde der Primärtumor im Klinischen Stadium I diagnostiziert.

Bei 13,34% der Patienten (n=32) fehlten Angaben in Bezug auf das Tumorstadium.

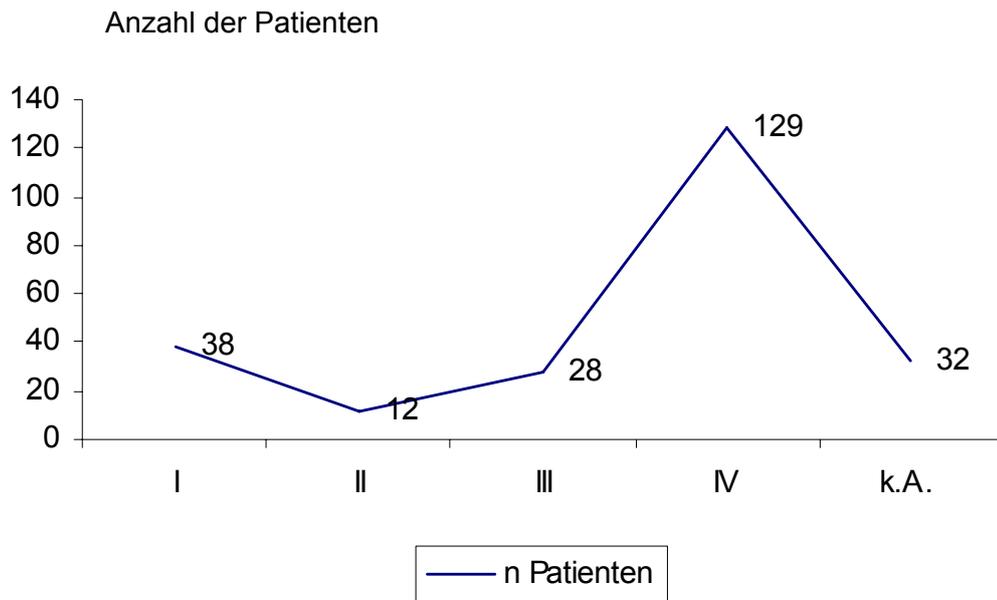


Abbildung 5 Schematische Darstellung der klinischen Stadien der Primärtumoren

Tabelle 8 Übersicht über die klinischen Stadien der Primärtumoren

Klinisches Stadium	n Patienten
I	38
II	12
III	28
IV	129
k.A.	32
Gesamt	239

Tumorstadium

5.3 Zweittumoren

Nach den oben beschriebenen Kriterien von Warren und Gates wurde mit der endoskopischen Untersuchung bei 22 von 239 Patienten ein Zweittumor gefunden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 8,9%.

20 Patienten hatten nur einen Zweittumor, zwei Patienten hatten einen Tumor im Gastrointestinal-, und im Tracheobronchialsystem. Es lagen somit insgesamt 24 Zweittumoren bei 22 Patienten vor.

Insgesamt hatten also 2 von 239 d.h. 0,8% der Patienten einen Mehrfachtumor.

Im Rahmen der Studie wurden bei 3 weiteren Patienten Zweittumoren diagnostiziert. Ein Patient hatte zusätzlich zum Primärtumor im Oropharynx ein Blasenkarzinom. Bei einem Patienten wurde im Verlauf ein Pankreaskopfmalignom diagnostiziert und eine Patientin entwickelte ein Karzinom der Portio. Da diese Zweitkarzinomlokalisationen keinen Zusammenhang mit der Erörterung der Panendoskopie haben, wurden die betroffenen Patienten nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen. Mit Einbeziehung der Patienten hätten 27 Patienten einen Zweittumor was einer Zweittumorrage von 11,29% entspräche.

Tabelle 9 Darstellung des Geschlechts der Patienten mit Zweittumoren, sowie deren Lokalisation

	Patient	Geschlecht	Lokalisation
1	KK	m	Ö
2	LV	m	Ö
3	RH	m	Ö
4	KI	m	Ö
5	SN	m	Ö
6	MG	m	Ö
7	PH	m	Ö
8	HH	m	Ö
9	BW	m	M
10	EE	w	Ö
11	OG	w	Ö
12	CR	w	Ö
13	BP	w	D
14	WJ	m	Ö, TB
15	MA	m	Ö; TB
16	MV	m	TB
17	SW	m	TB
18	TA	m	TB
19	FJ	m	TB
20	GK	m	TB
21	BF	m	TB
22	HW	w	TB
23	WJ	m	TB; Ö
24	MA	m	TB; Ö

Ö Ösophagus
M Magen
D Duodenum
TB Tracheolbronchialtrakt

5.3.1 Zweitumoren und Patientenalter

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem Zweitumor lag bei 59,4 Jahren. Frauen erkrankten im Durchschnitt etwas früher als die Männer, nämlich mit 58 Jahren. Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei 59,5 Jahren. Der jüngste Patient war bei Auftreten des Zweitumors 42 Jahre alt, der Ältteste 86 Jahre alt.

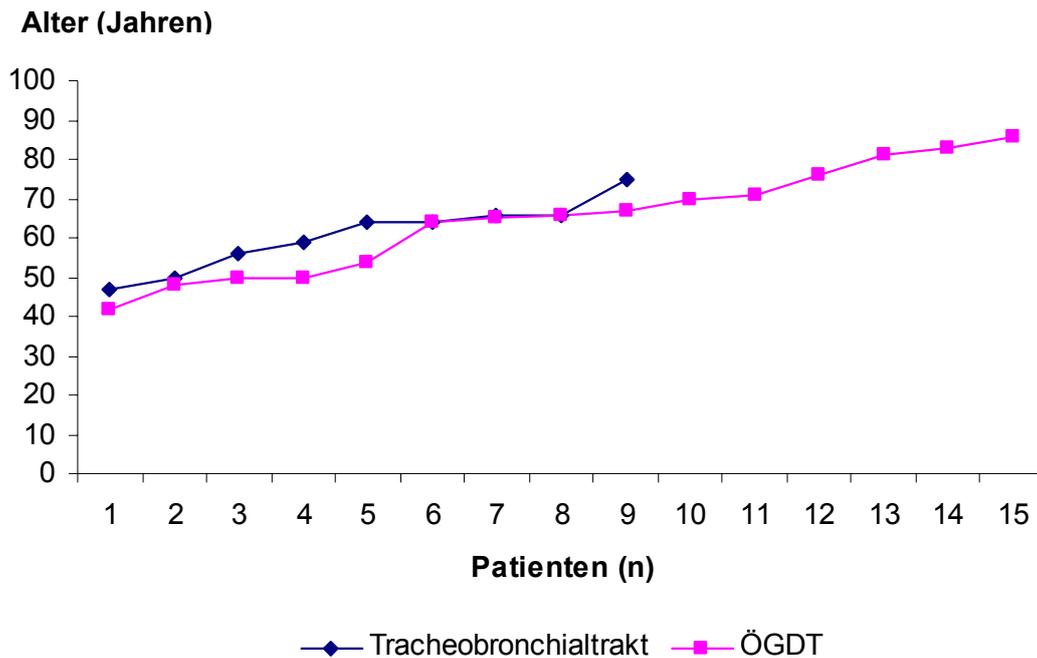
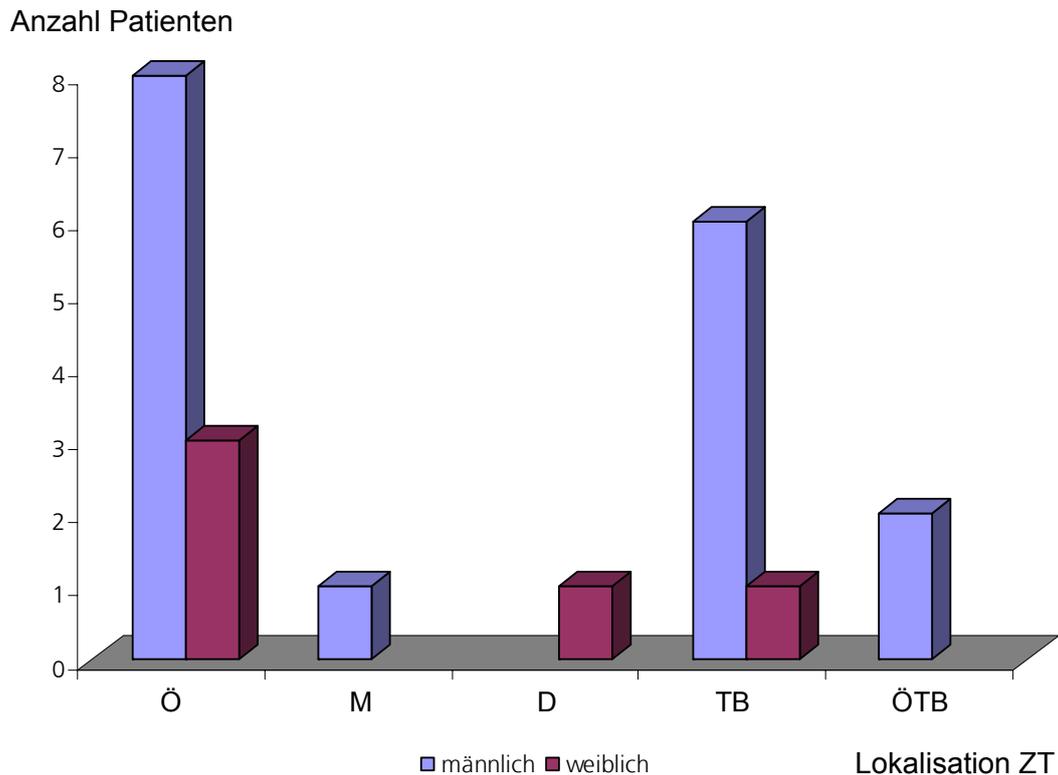


Abbildung 6 schematische Darstellung der Patienten mit Zweitumor, verteilt nach Lokalisation und Alter.

5.3.2 Zweitumoren und Geschlecht

17 der 22 Zweitumorpatienten, d.h. 77% waren männlichen Geschlechts. 5 Frauen erkrankten an einem Sekundärkarzinom, was 23 % entspricht. Wie in Tabelle 9 dargestellt erkrankten 3 Frauen an einem Sekundärkarzinom im Bereich des Ösophagus, 1 Frau erkrankte an einem ZT im Bereich des Duodenums. Bei 1 Patientin wurde ein ZT im Bronchialsystem diagnostiziert. 9 Männer erkrankten an einem PEC im Bereich des oberen GIT, 8 Männer an einem ZT im Bereich des oberen Atemtraktes und bei 2 Männern wurde ein Mehrfachtumor, sowohl im oberen GIT, als auch im Tracheobronchialsystem diagnostiziert.



Ö Ösophagus
 M Magen
 D Duodenum
 TB Tracheobronchialtrakt
 ÖTB Ösophagus und Tracheobronchialtrakt

Abbildung 7 schematische Verteilung der ZT Lokalisation und Geschlecht

5.3.3 Zweitumoren und Primärtumor

Alle 22 Patienten hatten ein PEC als Primärtumor. Bei allen Patienten war die Lokalisation der Ersttumoren die Mundhöhle und der Oropharynx. Auch die 3 Patienten mit ZT im Bereich der Blase, des Pankreas und der Portio hatten ein PEC der Mundhöhle als Primärtumor.

Von den insgesamt 24 Zweitumoren wurden 11 simultan mit dem Primärtumor diagnostiziert. 7 der Zweitumoren wurden metachron, d.h. mehr als 6 Monate nach Diagnose des Primärtumors diagnostiziert.

Tabelle 10 Darstellung der Primärtumorlokalisationen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Zweittumors

ZT Lokalisation	Ösophagus	Magen	Duodenum	Tracheo- bronchialtrakt	Mehrfach- tumor
Intermaxillär	1			1	
Zungengrund	1				
retromolar	2			1	
Mundboden	1			1	2
Gaumen	1				
Vestibulum				1	
Alveolarfortsatz bukkal	1		1	1	
k.A.	4	1		2	

5.3.4 Risikofaktoren und Zweittumoren

Ösophagogastroduodenoskopie

6% (n=15) von 239 gastroskopierten Patienten hatten einen Zweittumor.

Der Anteil der Männer lag mit 73% der GIT Zweittumorpatienten deutlich höher. Somit sind 50% aller ZT Patienten dieser Studie Männer mit Zweittumor im Gastrointestinaltrakt. Von den Patienten mit ZT im oberen GIT konsumierten 9 Patienten Alkohol und Nikotin. 2 Patienten gaben keine Angaben in Bezug auf den Konsum von Alkohol und Nikotin.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem Zweittumor im GIT lag bei 59,5 Jahren.

27% (n= 4) der Patienten mit ZT im GIT waren Frauen. Wie oben beschrieben erkrankten die Frauen mit 57,3 Jahren im Schnitt 5 Jahre früher als die Männer mit 62 Jahren. Eine der Patientinnen war nur Raucherin und eine Patientin gab an weder zu rauchen, noch Alkohol zu konsumieren. Bei 2 Patientinnen konnten keine verlässlichen Angaben erhoben werden.

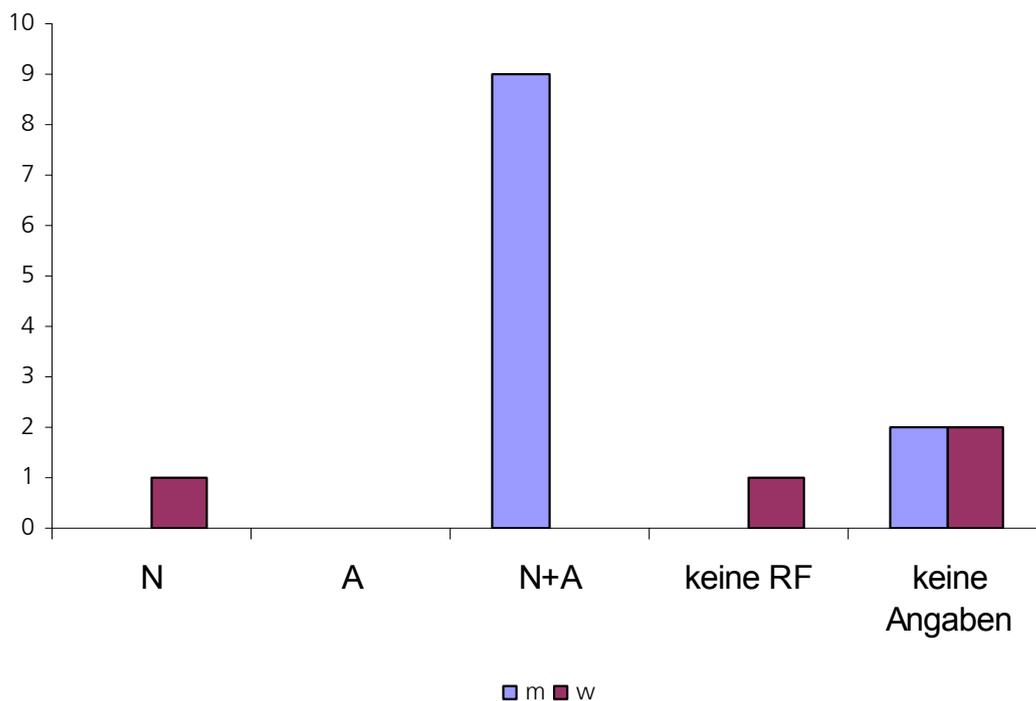


Abbildung 8 Verteilung der Zweittumoren im GIT und Konsum von Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Geschlecht

Laryngo-tracheobronchoskopie

Die Tracheobronchoskopie ergab bei 4,11% (n= 9) von 219 bronchoskopierten Patienten einen Zweittumor. In Bezug auf die Gesamtzahl der Patienten entspricht dies einem Prozentsatz von 3,8%. Das Durchschnittsalter lag bei 58,7 Jahren.

Von den 9 Patienten waren 8 männlichen Geschlechts, was 88,89 % entspricht. Das Durchschnittsalter bei den Männern betrug 61,4 Jahre. Der jüngste Patient war bei Diagnose des Sekundärkarzinoms 47 Jahre alt, der Älteste 75 Jahre alt. Bei lediglich einer Frau, d.h. 11,11% wurde ein Tumor im Tracheobronchialsystem entdeckt. Die weibliche Patientin war 56 Jahre alt. Alle in der Studie diagnostizierten Patienten mit einem ZT im Tracheobronchialtrakt konsumierten regelmäßig Nikotin und Alkohol.

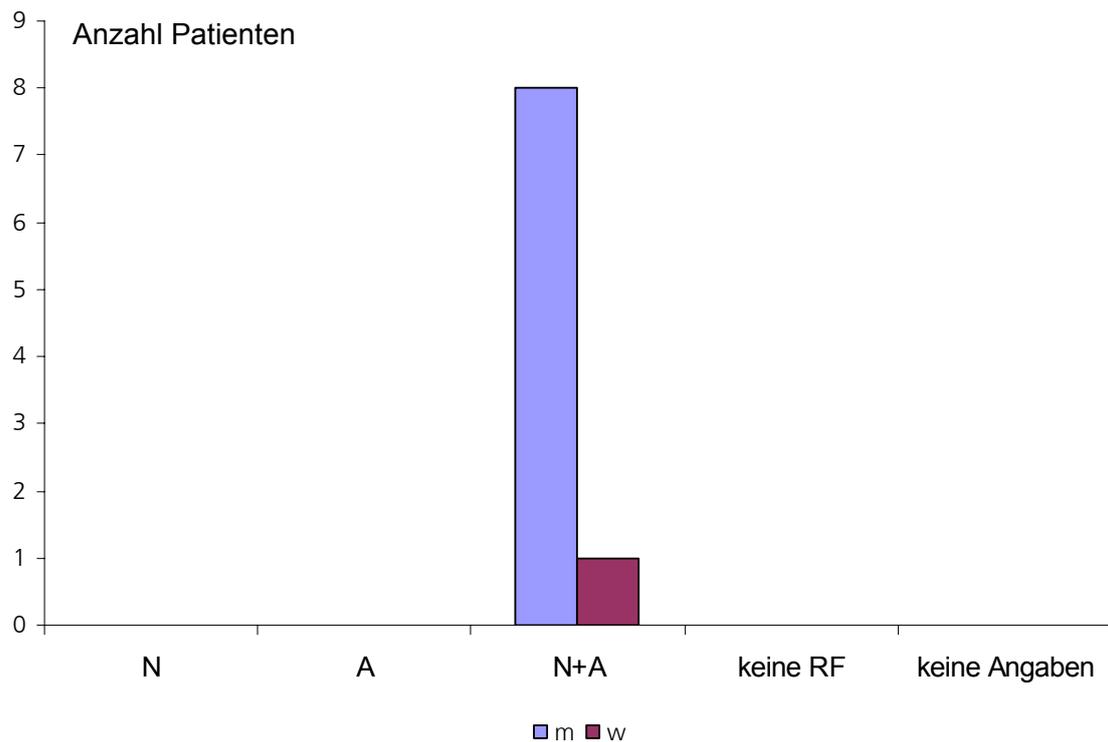


Abbildung 9 Darstellung des Alters und Geschlecht der ZT Patienten im Tracheobronchialtrakt.

5.4 Begleitbefunde bei der Gastroskopie

Insgesamt wurde bei 239 Patienten eine Gastroduodenoskopie durchgeführt, die Anzahl der Untersuchungen liegt allerdings höher, da bei einigen Patienten im Zeitraum von 1997-2001 mehr als eine Untersuchung durchgeführt wurden. Ein Patient wurde 4-mal endoskopisch untersucht, bei 3 Patienten wurde 3-mal in diesem Zeitraum eine ÖGD durchgeführt. 15 der Patienten wurden 2-mal untersucht. Insgesamt wurden somit 263 Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle11 Anzahl der durchgeführten ÖGD verteilt auf die Anzahl der Patienten

Anzahl der Gastroskopien/Patient	Anzahl der Patienten
1	220
2	15
3	3
4	1

Im Rahmen der ÖGD wurde eine Vielzahl von Nebenbefunden erhoben. Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die Art und Häufigkeit der diagnostizierten Begleiterkrankungen. Diese werden im Folgenden dann genauer aufgeschlüsselt werden.

Tabelle 12 Überblick über die diagnostizierten Begleitbefunde im Rahmen der ÖGD

Art der Veränderung	Anzahl Patienten	Prozentualer Anteil
unauffälliger GIT	54	23%
entzündliche Veränderungen	199	83%
Ulcera	47	19,7%
Varizen	31	13%
Sonstiges	53	22,2%

5.4.1 Entzündliche Veränderungen

Bei allen 239 Patienten wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Dabei wurden bei 199 Patienten entzündliche Veränderungen im GIT diagnostiziert. Dies entspricht einem Prozentsatz von 83%. 54 Patienten, d.h. 23% wiesen einen unauffälligen GIT auf.

Eine Ösophagitis wurde bei 13,8% der Patienten diagnostiziert (n=33), dabei wurde bei 9 Patienten eine Ösophagitis im Stadium I festgestellt, bei 13 Patienten fiel eine Ösophagitis im Stadium II auf, und 11 Patienten wiesen eine Ösophagitis im Stadium III auf.

66,5% aller untersuchten Patienten wiesen eine Gastritis auf, davon wurde diese bei 43 Patienten (18%) laut Befundbericht der pathohistologischen Untersuchung als ausgeprägt klassifiziert. 31,8% (n= 76) Patienten hatten eine mäßige Gastritis und bei 40 (16,7%) Patienten wurde eine leichte Gastritis diagnostiziert.

Eine Duodenitis wurde bei 14,22% der Patienten diagnostiziert. (n=34).

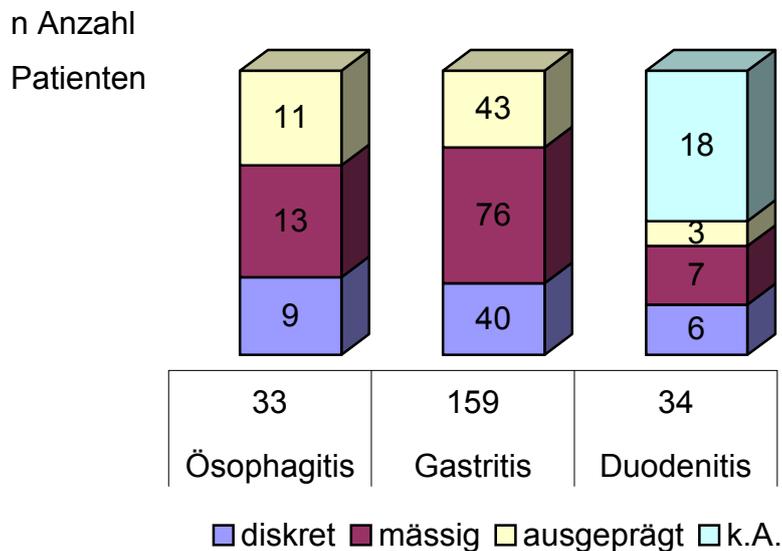


Abbildung 10 schematische Darstellung des Ausprägungsgrades der entzündlichen Veränderungen des GIT

5.4.2 Ulcera

Ein Ulcus oder mehrere Ulcera hatten 47 von den 239, d.h. 19,7% untersuchten Patienten, davon wurden 2 mit FI klassifiziert, 5 waren im Stadium FII und 29 wiesen Stadium FIII auf. Bei 11 Patienten fehlte eine Angabe zur Klassifikation.

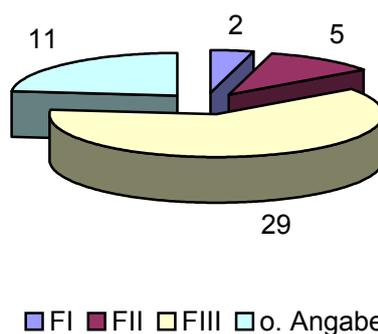


Abbildung 11 Ausprägungsgrad der diagnostizierten Ulcera im GIT

5.4.3 Barrett-Ösophagus

Von den 239 untersuchten Patienten hatten 7 Patienten einen Barrett-Ösophagus. Dies entspricht einem Prozentsatz von 2,9 %.

5.4.4 Varizen

31 Patienten (12%) wiesen Varizen im Bereich des Ösophagus oder Magenfundus auf.

5.4.5 Sonstige Befunde:

Im Rahmen der Gastroskopie wurden folgende weitere Diagnosen gestellt.

- Ein Leiomyom,
- 4 Pseudopolypen des Magens,
- ein Mallory-Weiss Syndrom (MWS)
- ein Hämangiom im Bereich der Magenhinterwand.

5.5 Begleitbefunde bei der Laryngotracheobronchoskopie

Im Verlauf der Studie wurden 219 Patienten bronchoskopiert.

Tabelle 13 Überblick über die diagnostizierten Begleitbefunde im Rahmen der Tracheobronchoskopie

Art der Veränderung	Prozentualer	
	Anzahl	Anteil
Unauffälliger TBT	120	54,70%
Entzündliche Veränderungen	95	43,28%
Tracheitis	53	24,20%
chronische Bronchitis	92	42%
sonstiges	46	21%

5.5.1 Begleitbefunde

120 Patienten, d.h. 54,7% wiesen eine unauffällige Tracheobronchoskopie auf. Bei 42% (n=92) der untersuchten Patienten wurde eine chronisch-inflammatorische Veränderung der Bronchialschleimhaut diagnostiziert. 53 Patienten hatten eine Tracheitis, und 46 Patienten wiesen weitere Veränderungen wie Fibrome, Leukoplakien und Schleimretentionszysten auf. Insgesamt wurde bei 43,28% der untersuchten Patienten eine entzündliche

Veränderung im Bereich der Schleimhäute der Atemwege festgestellt. Die Abbildung zeigt, dass die Mehrzahl der Patienten mit entzündlicher Schleimhautveränderung eine Entzündung im Bereich der Trachea und eine entzündlich veränderte Schleimhaut im Bereich der Bronchien hatte.

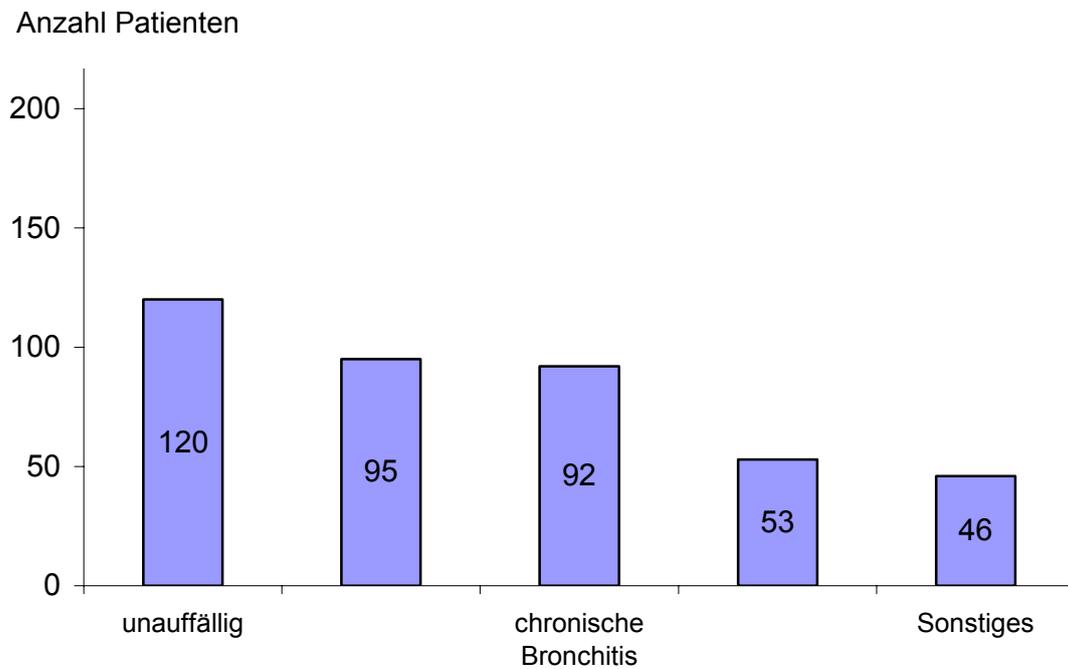


Abbildung 12

Diagnostizierte Begleitbefunde im Rahmen der TBK

6 Diskussion

6.1 Die Rolle der Panendoskopie im Allgemeinen

Seit der Einführung der Panendoskopie als prätherapeutische Stagingmethode bei Kopf-Hals-Tumoren in den 70er Jahren nahm die Zahl von synchronen Zweittumoren ab, da viel mehr Mehrfachtumoren bereits als simultane Tumoren entdeckt wurden. Zur Zeit von Vrabec et al. im Jahre 1979³⁶ waren übliche Untersuchungstechniken vor Therapie des Primärtumors eine Laryngoskopie, der Bariumbreischluck und ein Röntgen-Thorax. Vrabec forderte, wegen der vielen synchronen Mehrfachtumoren bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, ein intensiviertes prätherapeutisches Staging. Er führte an, dass diese Tumoren schon simultan zum Ersttumor bestanden haben müssen, aber mit der prätherapeutischen Diagnostik nicht entdeckt wurden. Daher führte er zusätzlich zu den üblichen Methoden bei allen Patienten eine Laryngoskopie, eine ÖGD und eine TBK ein. Das Ergebnis der intensivierten Suche ergab 12 von insgesamt 31 Zweittumoren im oberen Aerodigestivtrakt, die nur mit der Endoskopie diagnostiziert wurden. Vrabec forderte deshalb ausdrücklich, die Panendoskopie als Routineuntersuchung im prätherapeutischen Staging einzusetzen.

Ein erster Effekt der Panendoskopie wurde schon bald nach gezieltem Einsatz dieser diagnostischen Untersuchungsmethode von verschiedenen Autoren bemerkt. Sie verglichen die Mehrfachtumorinzidenz ohne Endoskopie mit der Inzidenz bei einem gezielten Einsatz von Panendoskopie in prospektiven Studien. Haughey et al. wiesen in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 1992 eine 2,5-fach verbesserte Diagnose von Mehrfachkarzinomen mit gezieltem Einsatz der Panendoskopie nach.⁵² Dieses Ergebnis spricht für einen deutlichen Effekt der routinemäßig eingesetzten Panendoskopie in der spezifischen Früherkennung von Zweittumoren.

6.1.1 Effektivität

Einige Autoren sehen in der Panendoskopie eine zu wenig effektive Untersuchungstechnik für den routinemäßigen Einsatz. Hordjik¹⁰¹ untersuchte in

seiner Studie an einer Population holländischer Patienten die Panendoskopie als Methode zur Früherkennung von synchronen ZT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor. In seiner Untersuchung lag die Inzidenz von panendoskopisch diagnostizierten ZT unter 2%. Trotz anschließender Einteilung der Patienten in Risikogruppen nach Größe, Histologie des Index Tumors und Risikofaktoren, lag die Entdeckungsrate der ZT weiterhin nur bei 2%. Hordjik folgert daraus eine, zum Routineeinsatz zu geringe Effektivität dieses Instrumentariums, und fordert, die Panendoskopie nur in prospektiven Studien mit spezieller Fragestellung einzusetzen. Da die Effektivität einer endoskopischen Untersuchung wesentlich von der Art der Durchführung und der Erfahrung des Untersuchers abhängt, ist ein so allgemeines Urteil, wie das von Hordjik schwierig. Die Ergebnisse von Hordjik et al. stehen zudem eindeutig im Gegensatz zur Mehrzahl der veröffentlichten Studien, die einen grundsätzlichen Einsatz der Panendoskopie bei Patienten mit Risiko für die Bildung von Mehrfachtumoren befürworten.^{2,56,57,102}

Stöckli beschreibt in seiner Studie eine Gesamtrate von 16,2% Zweittumoren von insgesamt 358 Patienten. 6,4% der Tumoren waren synchrone Tumoren und 9,8% waren metachrone Tumoren. Stöckli schildert 3,1% der Zweittumoren als klinisch silent und nur mit Panendoskopie entdeckt. Trotz dieser niedrigen Rate empfiehlt er den Routineeinsatz von Panendoskopie. Als einer der Gründe wird das „Training“ für den ausführenden Arzt dieser angeführt. Je besser ein Arzt diese Untersuchung beherrscht, desto effektiver sei sie.⁶⁰ Mit dieser Aussage unterstreicht er die Forderung nach erfahrenen Untersuchern. Diese Forderung wird auch von anderen Autoren erhoben.¹⁰³ Hoch qualifizierte, erfahrene Untersucher steigern die Effektivität der Untersuchung. Hier ist die interdisziplinäre Vorgehensweise der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie mit der Klinik für Chirurgische Endoskopie des Universitätsklinikums Tübingen ein Beispiel, wie diese Forderung auf eine ideale Art und Weise erfüllt werden kann. Die Durchführung der endoskopischen Untersuchung in der Klinik für Chirurgische Endoskopie gewährleistet hoch spezialisierte, erfahrene, qualifizierte Untersucher. Risiken der Untersuchung werden so auf ein Minimum reduziert und gleichzeitig die Effektivität auf ein Maximum gesteigert.

6.1.2 Symptomorientierter Einsatz der Panendoskopie

Manche Autoren schlagen vor, eine endoskopische Untersuchung nur bei Auffälligkeiten in der konventionellen Röntgenaufnahme oder beim Auftreten von Symptomen einzusetzen.^{46,104} Zum Routinestaging empfehlen sie stattdessen Pharyngolaryngoskopie und Röntgen-Thorax. Eine Bronchoskopie soll nur bei Patienten mit pathologischer Röntgen Aufnahme durchgeführt werden, ein Bariumbreischluck bei Patienten mit Symptomen wie z.B. Dysphagie. Benninger et al.¹⁰⁴ publizierten ihre Studie im Jahre 1993. In deren Studie wurde kein ZT mit der Panendoskopie diagnostiziert, der nicht auch mit alternativen Untersuchungstechniken wie Röntgen-Thorax und Bariumbreischluck gefunden wurde. Der Forderung nach „symptomorientierter Panendoskopie“ widersprechen viele andere Studien. Mc Guirt et al. kamen im Jahre 1982 zu einem ähnlichen Ergebnis wie schon Vrabec im Jahre 1979. 6 von 17 gefunden Zweittumoren wären ohne Panendoskopie nicht entdeckt worden. Sie waren klinisch asymptomatisch.³⁵ Bei Leipzig et al. wurden 1985 58% aller gefunden Zweittumoren nur mit der Panendoskopie entdeckt.⁴⁴ Auch Panosetti et al. propagieren 1989 und 1990 die Panendoskopie als notwendiges diagnostisches Verfahren bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich^{33,50}.

Eine der häufigsten Lokalisationen von Zweittumoren im oberen Aerodigestivtrakt ist der Ösophagus. Symptome sind beispielsweise zunehmende Dysphagie und ein rasch fortschreitender Gewichtsverlust. Dysphagie tritt auf, wenn mehr als 60% des Ösophagusumfangs durch den Tumor infiltriert sind. Ist ein Tumor groß genug, dass er Symptome verursacht, dann kann er mit einer Röntgenkontrastaufnahme diagnostiziert werden. In diesem Stadium sind die Tumoren nicht mehr kurativ therapierbar. Genau diese Situation befürwortet Benninger in seiner Studie.¹⁰⁴ Kleinere, potentiell resezierbare Tumoren und Tumorstufen sind dabei, trotz technisch einwandfrei durchgeführter Ösophagogramme, nicht, oder nur sehr schwer darstellbar. Die einzige Möglichkeit, in diesem frühen Stadium einen Tumor zu diagnostizieren, ist die Ösophagoskopie mit multiplen Biopsien und histopathologischer Untersuchung. Diese Tatsache bestätigen die Studien von Leipzig 1985⁴⁴, Maisel³⁸ und Vermeersch 1981. Leipzig beschreibt in seiner

Studie, dass das Ösophagogramm von 7 Patienten mit ZT im oberen GIT bei 3 Patienten keinen Befund ergab, 3 weitere Patienten waren asymptomatisch. Lediglich einer von 7 Patienten hatte Symptome und ein positives Ösophagogramm. Ähnliches zeigt die Studie von Maisel et al.: 2 von 4 Patienten mit ZT hatten ein positives Ösophagogramm.³⁸ Diese Ergebnisse widersprechen somit eindeutig der Aussage von Beninnger et al.¹⁰⁴, der erst beim Auftreten von Symptomen eine Untersuchung des Ösophagus fordert.

Zahlreiche Autoren halten eine Routinebronchoskopie des oberen Atemtraktes für wenig sinnvoll. In der Studie von Dammer et al. im Jahre 1999 wurde kein einziger pulmonaler ZT diagnostiziert. Er fordert daher, dass die Bronchoskopie nur bei pathologischem Röntgenbefund eingesetzt werden solle.⁵⁶ Dhooge² beschreibt eine zu hohen Komplikationsrate mit starren Bronchoskopen. Sie beschreibt bessere Ergebnisse und geringere Komplikationsraten beim Einsatz von flexiblen Bronchoskopen und fordert „weitere Studien“, bevor ein „endgültiges Urteil“ über den Wert der flexiblen Bronchoskopie gefällt wird. Zwei Jahre später erklärt sie eine jährliche Röntgen-Thorax Aufnahme als Nachsorge ungenügend. Sechs von sieben PEC der Lunge wurden in ihrer zweiten Studie in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Sie gibt zu, dass diese Tumoren mit einem früheren Einsatz der Endoskopie hätten entdeckt werden können.²

Mehrfachtumore sind im Frühstadium meist asymptomatisch. Im Hinblick auf Überlebenszeit und Lebensqualität des Patienten ist es allerdings wichtig, Mehrfachtumoren im Frühstadium zu entdecken. Nur so besteht die Option auf kurative Therapiemaßnahmen. Panosetti et al. diagnostizierten Mehrfachtumoren mit der Panendoskopie. 26,9% der entdeckten Mehrfachtumoren präsentierten sich klinisch asymptomatisch.⁵⁰ Auch Ferri et al sprechen sich aus diesem Grunde für einen Einsatz der Panendoskopie aus. In ihrer Studie an 300 Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich wurden 9 ZT in einem frühen, asymptomatischen Stadium nur durch Endoskopie entdeckt.¹⁰⁵ Auch in anderen Fachgebieten der Medizin kommen endoskopische Untersuchungen bei Verdacht auf „Schleimhautveränderungen“ des TB und GIT

regelmäßig zum Einsatz. Bei Patienten mit einem PEC im Kopf-Hals-Bereich besteht dringend Verdacht auf eine zusätzliche Veränderung der Schleimhaut des TB und GIT. Diese Patienten gehören somit zu einer Gruppe Patienten, bei denen die Durchführung einer endoskopischen Diagnostik gerechtfertigt ist. Spezielle Verfahren wie Fluoreszenzdiagnostik und Vergrößerungsoptiken können den Anteil der frühdiagnostizierten Karzinome steigern.¹⁰⁶ Mit Hilfe von Biopsien und Abstrichen können Epithelveränderungen im Verlauf der Karzinogenese, d.h. noch vor Manifestation eines invasiven Karzinoms diagnostiziert werden. So kann eine frühzeitige Therapie erfolgen.

6.1.3 Kosten als Argument gegen den routinemäßigen Einsatz der Panendoskopie

Manche Autoren lehnen den Routineeinsatz von Panendoskopie wegen der hohen Kosten ab. Saha et al stellen im Jahre 1988 die Panendoskopie als Routinediagnostikum in Frage. Sie sehen eine geringe Effizienz im Verhältnis zu den hohen Kosten. In ihrer Studie waren klinische Untersuchung, Röntgen-Thorax und Bariumbreischluck „ausreichend“ zur Zweittumordiagnostik.³² Ein weiterer Autor, der die zu hohen Kosten anführt, ist Neel 1984. Er bezieht sich auf eine vorausgegangene Studie von Atkins. Dieser hatte in seiner Studie im Jahr 1984 zwar nur 8 von 11 ZT mit Panendoskopie diagnostiziert, befürwortete aber die Panendoskopie dennoch, da alles „Menschenmögliche“ für den Patienten getan werden solle, um sein Überleben zu verlängern.⁴² Neel antwortete hierauf, dass die Kosten nicht im Verhältnis zum Ergebnis stünden und über „das Phänomen der Zweittumoren noch mehr Ursachenforschung betrieben werden müsse“. Er halte die endoskopische Untersuchung für nicht effizient genug. Eine Routinepanendoskopie sei aus diesen Gründen „nicht gerechtfertigt“.¹⁰⁷

Zur Zeit der beschriebenen Studien wurde im amerikanischen Raum die Panendoskopie ausschließlich mit starren Endoskopen, in Vollnarkose durchgeführt. Außerdem wurden die Untersuchungen des Larynx, des GIT und des TB in 3 getrennten Eingriffen durchgeführt. Die Durchführung der Panendoskopie wird heutzutage mit hoch auflösenden, flexiblen

Standardendoskopen in einer Sitzung durchgeführt. Die Untersuchung findet daher ambulant im Klinikum oder bei niedergelassenen Spezialisten statt. Es ist kein kostenintensiver stationärer Aufenthalt notwendig.

Die Laryngoskopie wird außerdem als Methode im prätherapeutischen Staging und in der Nachsorge einstimmig gefordert. Zusätzlich zur Laryngoskopie noch eine ÖGD und Tracheobronchoskopie anzuschließen, bedeutet einen verhältnismäßig geringen Mehr-, und Kostenaufwand für Patient und Behandler. Genau dieses Argument hat McGuirt im Jahre 1988 gegen eine Veröffentlichung von Parker et al⁴⁶ ebenfalls aus dem Jahre 1988 angeführt.³⁴ Parker et al sprachen sich in ihrer Publikation aufgrund der unverhältnismäßig hohen Kosten der einzelnen endoskopischen Untersuchungen gegen den Einsatz von Panendoskopie, aber für einen Routineeinsatz von Laryngoskopie aus. McGuirt antwortete, dass man bei der Panendoskopie nicht drei unterschiedliche Sitzungen, sondern drei endoskopische Vorgänge in einer Sitzung abrechnen müsse.³⁴

6.2 Die Rolle der Panendoskopie im Vergleich mit alternativen Untersuchungsmethoden

Zur umfassenden Analyse der Rolle der Panendoskopie in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich gehört eine Erörterung der alternativen Untersuchungsmethoden: Röntgen-Thorax, Ösophagogramm, CT/MRT und Positronenemissionstomographie. Die alternativen Untersuchungsmethoden wurden im Kapitel Material und Methoden bereits kurz dargelegt.

6.2.1 Röntgen-Thorax

Die Aufnahme in 2 Ebenen ist kostengünstig, nicht invasiv und überall verfügbar. Die Röntgenaufnahme ist eine so genannte Summationsaufnahme. Viele Strukturen des Thoraxes überlagern sich und machen Verschattungen, die in diesen Arealen liegen, unsichtbar. Ein weiterer Nachteil ist die schlechte Erfassung von kleinen Strukturen. Goldmeier beschrieb diese Tatsache im

Jahre 1965. Er gab an, dass eine Raumforderung mindestens 1 cm Durchmesser haben muss, sollte man diese auf dem Röntgen-Thorax erkennen können.¹⁰⁸ Liegt eine Raumforderung im Bereich des Hauptbronchus oder des mediastinalen und hilären Schattens, so kann man sie unter einer Größe von 2 cm Durchmesser nicht erkennen. Die Strahlenbelastung ist ein weiterer Punkt. Vorteile dieser Untersuchung sind die einfache Durchführbarkeit für den Behandler und den Patienten, und, wie oben angedeutet, die geringen Kosten. Zudem können Bezirke der Lunge und andere Strukturen wie Skelett und Mediastinum beurteilt werden, die mit dem Bronchoskop nicht eingesehen werden können.

6.2.2 Ösophagogramm

Mit dem Bariumbreischluck können Ösophagusläsionen diagnostiziert werden, die groß genug sind, um Beschwerden zu verursachen. Damit ist auch schon der wichtigste Nachteil dieser Untersuchung genannt. Kleine, potentiell resektable Tumoren können mit dieser Untersuchungsmethode nicht nachgewiesen werden. In der Literatur wird empfohlen bei Patienten mit Verdacht auf einen Tumor im Ösophagus grundsätzlich immer eine Ösophagoskopie durchzuführen. Weiterhin wird bei Risikopatienten, d.h. Rauchern und Alkoholikern eine zusätzliche Tracheobronchoskopie und Laryngoskopie empfohlen.¹⁰⁶ Ein anderer Nachteil der Untersuchung ist der, dass mit dem Ösophagogramm nur die Speiseröhre untersucht werden kann. Zur Darstellung des Magen und des Duodenum müssten weitere Doppelkontrastaufnahmen durchgeführt werden. Dies bedeutet zusätzlichen Aufwand, Strahlenbelastung und Kosten.

6.2.3 Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit dem CT kann die Tumorausdehnung, das infiltrative Wachstum und die Destruktion vor allem ossärer Strukturen beurteilt werden. Heutzutage wird das kontrastmittelverstärkte Spiral-CT eingesetzt.

Im Gegensatz zu dem, oft durch Summationseffekte überlagerten Röntgen-Thorax, ist das CT wertvoll zur Beurteilung hilärer und mediastinaler Befunde und bei der Identifikation von Läsionen, die an Thoraxwand oder die Wirbelsäule grenzen. Allerdings ist die Beurteilung von Regionen wie Oropharynx und Speicheldrüsen wegen häufig vorkommender Zahnartefakte eingeschränkt.

Das MRT hat im Kopf-Hals-Bereich im Vergleich zum CT einige wichtige Vorteile. Die dreidimensionale Abbildungseigenschaften und der hohe Weichteilkontrast erlauben eine bessere Beurteilung von Strukturen des Kopf-Hals-Bereichs, vor allem vaskulärer und neurogener Strukturen. Das MRT stellt daher in vielen Bereichen z.B. Tumoren des Nasopharynx, der Speicheldrüsen, Mundhöhle und des Oropharynx die überlegene Untersuchungsmethode dar. Im Bereich der Lungen beschränkt sich der sinnvolle Einsatz des MRT allerdings auf Befunde der Lungenspitze, der Wirbelsäule, auf vaskuläre Befunde und Befunde des thorakoabdominellen Übergangs. Im Bereich des Lungenparenchyms ist der Einsatz eingeschränkt.^{96,106} Eine der beiden Untersuchungsmethoden ist heutzutage für das prätherapeutische Staging bei Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich unerlässlich. Die Wahl CT oder MRT ist von individuellen Faktoren des Patienten und der Lokalisation des Primärtumors abhängig. Auch die Verfügbarkeit in der jeweiligen Klinik spielt eine wichtige Rolle. In der Nachsorge wird jeweils individuell die Notwendigkeit einer solchen Untersuchung erörtert. In den meisten Fällen wird das CT eingesetzt.

6.2.4 Positronenemissionstomographie

Im PET können Tumoren ab einer Größe von 4mm diagnostiziert werden. Eindeutiger Vorteil des PET ist die hohe Sensitivität und Spezifität. Stokkel et al verglichen 1999 das FDG-PET im prätherapeutischen Staging bei Patienten mit Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich mit anderen Untersuchungstechniken, d.h. klinische Untersuchung, CT, Röntgen-Thorax und Sonographie.¹⁰⁹ Die Patienten wurden anschließend über 6 Monate weiter beobachtet, um nicht

entdeckte, synchrone Zweittumoren zu erfassen. Bei 12 von 68 Patienten wurde ein ZT diagnostiziert. Bei 5 von diesen 12 Patienten wäre der ZT auch mit den anderen Untersuchungsmethoden entdeckt worden. 7 von 12 ZT wurden nur mit dem PET erfasst. Im Verlauf der weiteren 6 Monate trat kein neuer ZT auf. In einer weiteren Studie von Schwartz et al im Jahre 2003, der das FDG-PET zur prätherapeutischen Diagnostik einsetzte, um Fernmetastasen und Mehrfachtumoren zu identifizieren, erwies sich das PET als sinnvolle Untersuchungsmethode.¹¹⁰ 7 von 33 untersuchten Patienten zeigten im PET eine Progression, 4 mit Fernmetastasen und 3 mit Mehrfachtumoren. 2 von diesen 7 Patienten wären mit den alternativen Untersuchungsmethoden, d.h. CT, Röntgen-Thorax und Leberfunktionstests unentdeckt geblieben. Schwartz befürwortet daher das PET als sinnvolle Stagingmethode. Gleichzeitig aber fordert er weitere prospektive Studien zum routinemäßigen Einsatz.¹¹⁰ Ähnliche Ergebnisse werden von zahlreichen weiteren Autoren präsentiert.¹¹¹

Ein entscheidender Nachteil des PET, den auch Goerres 2003 in seiner Studie erwähnt, sind die falsch positiven Befunde, die sich als inflammatorische Gewebebezirke, benigne Tumoren oder iatrogen geschädigtes Gewebe herausstellen.¹¹¹ Um dies zu vermeiden fordert Stokkel eine sorgfältige Vorbereitung und ausführliche Information des Untersuchers über vorausgegangene chirurgische Maßnahmen. Findet dies statt, so Stokkel, sei das PET viel besser zu interpretieren. Nur benigne Tumoren könnten so noch falsch positiv erscheinen.¹¹²

Trotz der übereinstimmenden, überwiegend positiven Beurteilung der Positronenemissionstomographie kann sie heute nur eingeschränkt als Routinemethode eingesetzt werden. Dagegen spricht die beschränkte Verfügbarkeit des Gerätes. Meist verfügen nur große Zentren über ein solches Gerät. Der zweite Aspekt sind die vergleichbar hohen Kosten der Untersuchung. Zudem muss bei einem positiven Befund im PET dieser Verdacht trotzdem mit endoskopischen Maßnahmen und anschließender pathohistologischer Untersuchung bestätigt werden. Ein negatives PET kann allerdings ein Rezidiv, Metastasen oder einen ZT mit hoher diagnostischer

Sicherheit ausschließen. Di Martino et al beschreiben in ihrer Studie Ende 2000 das PET als zuverlässigste Methode zur Diagnostik von Rezidiven nach Therapie des Primärtumors.³ Schlussfolgernd ist die Positronen-emissionstomographie eine viel versprechende Methode in der Diagnostik und Nachsorge von Patienten mit Malignom im Kopf-Hals-Bereich, die in Zukunft eine immer größere Rolle spielen wird.⁶⁰

Einen bedeutenden Nachteil haben alle Untersuchungsmethoden. Nur Befunde in voller Ausprägung können diagnostiziert werden. Präkanzerosen und frühe Tumorformen, wie die intraepitheliale Neoplasie können nur durch eine pathohistologische Untersuchung im Rahmen einer Endoskopie gefunden werden. Je früher aber die Diagnostik und Therapie einer Läsion, desto eher besteht die Chance auf ein verlängertes Überleben oder sogar Heilung. Auch Di Martino stimmt zu, dass mit keiner anderen Technik eine Veränderung des betroffenen Epithels in einem solch frühen Stadium entdeckt werden kann, wie mit der Panendoskopie. Alle anderen Untersuchungstechniken fordern eine bestimmte Größe der Veränderung, um diese zu erfassen.^{3,113}

6.3 Die Rolle der Panendoskopie in der Nachsorge

Bei der Erörterung der Panendoskopie in der Nachsorge geht es um die Erörterung von Sekundär-, und Tertiärprävention. Prävention in der Onkologie ist definiert als eine Reduktion der Mortalität über eine Reduktion der Inzidenz der jeweiligen Tumorart. Sekundärprävention soll das Fortschreiten eines Krankheitsstadiums durch frühzeitiges Entdecken und Behandeln verhindern. Tertiärprävention die Vermeidung des Fortschreitens einer bereits manifest gewordenen Erkrankung. Es gibt reichlich Literatur zur Primärdiagnostik von Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor, wenig aber wurde über die adäquate Nachsorge, und damit Sekundärprävention geschrieben.² De Visscher zeigt 1994 in seiner Langzeitstudie eine Verbesserung der Überlebens-, und Heilungschancen von Patienten bei regelmäßiger Nachsorge, d.h. frühzeitigem Entdecken von Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren im Gegensatz zur

beschwerdeorientierten Nachsorge.¹¹⁴ Welche Rolle spielt die Panendoskopie in der Nachsorge?

Das Auftreten von Zweittumoren hat einen wesentlichen Einfluss für die Lebenserwartung der Patienten. Besonders für Patienten im Frühstadium einer Tumorerkrankung bedeutet das Auftreten eines Zweittumors eine massive Verschlechterung der Prognose. Der Zweittumor wird inzwischen als wichtigste Ursache für den tumorabhängigen Tod solcher Patienten verantwortlich gemacht.^{50,115,116} Dies hat, laut Dhooge et al.² folgende Gründe:

- die Prognose von ZT an typischer Lokalisation, d.h. Bronchial-, oder Lungenkarzinom und Ösophaguskarzinom ist an sich schlecht.
- Mehrfachtumore werden häufig in einem fortgeschrittenen, nicht therapierbarem Stadium diagnostiziert. Ein ungenügendes Restaging sei der Grund dafür.
- Eine fehlende, optimale Therapiemethode für die Therapie des ZT. Dies liegt, laut Dhooge, oft an den Therapieeffekten der Primärtumorthherapie.

Dhooge fordert deshalb eine bessere Therapierbarkeit durch frühe Diagnostik von Zweittumoren.² Sie fordert 1998 ein Konzept, mit dem Hochrisikopatienten für eine ZT Entwicklung herausgefiltert, und einer intensiven Nachsorge zugeführt werden können.² Auch Larson et al. fordern in ihrer Studie aus dem Jahre 1990 eine frühzeitige Entdeckung von Mehrfachtumoren.⁴⁹

Im Jahre 2003 haben Dellian et al in ihrer Veröffentlichung definiert, dass sich „Frequenz und Umfang der operativen Kontrolluntersuchungen nach der Wahrscheinlichkeit richten müssen, mit der Aussicht des Patienten auf Heilung oder Überlebensverlängerung besteht, wenn ein Rezidiv oder eine Metastase entdeckt wird.“⁸⁷ Er stellt einen Nachsorgeplan vor, in dem er zwischen Patienten mit hohem und niederem Risiko für eine weitere Progredienz des Tumorleidens unterscheidet.

Folgende Faktoren sind mit dem Auftreten von ZT assoziiert und haben somit einen Einfluss auf Lebensqualität und Überlebenszeit des Patienten.

- ⇒ Das Alter und Geschlecht des Patienten
- ⇒ Risikofaktoren wie Tabak, Alkohol, Mundhygiene und Ernährung
- ⇒ histologische, molekulargenetische und immunologische Faktoren
- ⇒ der Primärtumor, d.h. Histologie und klinisches Stadium
- ⇒ die Lokalisation des Primärtumors
- ⇒ Zeitpunkt des ZT Auftretens nach Diagnose des Primärtumors

Die oben stehenden Faktoren werden mit den Ergebnissen dieser und anderer Studien analysiert. Die Analyse wird dann im Folgenden in einen Algorithmus integriert werden, der Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich in 3 Risikogruppen einteilt. Beschrieben wird das Risiko der Entstehung eines ZT. Die Zuteilung in die Risikogruppe bestimmt dann im 2. Schritt Umfang und Intensität der panendoskopischen Nachsorge.

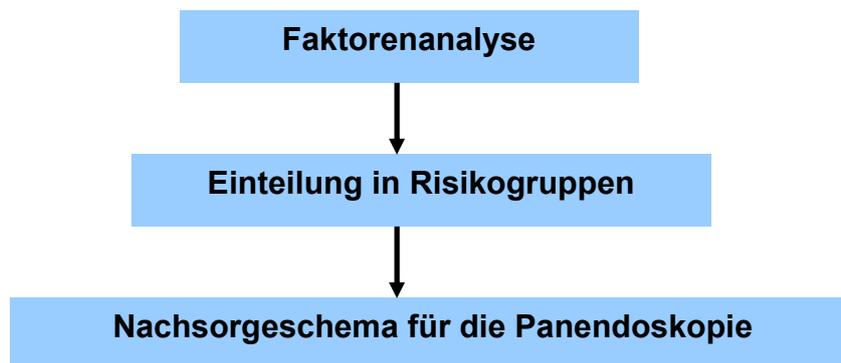


Abbildung 13 Stufenmodell für die Entwicklung eines Nachsorgeschemas für die panendoskopische Nachsorge.

6.3.1 Analyse der allgemeinen Faktoren

6.3.1.1 Alter

Allgemeine, nicht beeinflussbare Faktoren wie Alter und Geschlecht der Patienten geben in Zusammenhang mit anderen Daten Hinweise auf künftige Entwicklungen. Die höchste Erkrankungsrate liegt in dieser Studie bei einem

Lebensalter zwischen 50 und 70 Jahren. Bei den Männern ist ein deutlicher Erkrankungsgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr zu erkennen. Die Frauen zeigten die höchste Erkrankungsrate im Alter von 51-60 Jahren. Auch andere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung bei Schwager et al beträgt z.B. 55,2 Jahre,⁵⁹ bei Di Martino et al 58,7 Jahre.³ Dhooge et al kommen im Jahr 1996 auf die höchste Erkrankungsrate für Männer mit 59 Jahren und Frauen mit 58 Jahren. Das Auftreten von Mehrfachkarzinomen ergibt nahezu dieselbe Altersstruktur. Mit einem Durchschnittsalter von 59,4 Jahren offenbaren sich in unserer Studie Patienten im Alter von 50-70 Jahren besonders gefährdet für das Auftreten von Zweittumoren.

Panosetti et al erhoben in ihrer Studie 1990 ein Durchschnittsalter von 60 Jahren für das Auftreten eines Sekundärtumors.⁵⁰ Es fällt auf, dass das Lebensalter bei Auftreten eines Zweitkarzinoms im Durchschnitt nicht höher ist, als bei Diagnose des Primärtumors. Zu erwarten wäre ein höheres Lebensalter. Die Daten beweisen das Gegenteil. Gerade junge Patienten sind gefährdet für das Auftreten eines Zweitkarzinoms. Schwager bestätigt im Jahr 2000 genau dies in seiner Studie. Bei 10,1% von insgesamt 576 Patienten trat ein Zweittumor auf. Dabei war das Durchschnittsalter bei diesen Patienten mit 50,9 Jahren signifikant niedrig.⁵⁹ Schwager beschreibt also für den jüngeren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens einen weiteren Tumor zu entwickeln.⁵⁹ In der Nachsorge müssen daher besonders Patienten in einem Alter zwischen 40 und 60 Jahren intensiv kontrolliert werden. Bei Patienten über 70 Jahre muss je nach Allgemeinzustand über Zumutbarkeit eines endoskopischen Follow-up entschieden werden. Es muss individuell entschieden werden, ob bei rechtzeitiger Diagnosestellung eine intensive, kurative Therapie mit all ihren Belastungen und Einschränkung der Lebensqualität im Verhältnis zum Nutzen steht.

Geschlecht

Statistisch gesehen ist heutzutage das männliche Geschlecht immer noch ein eindeutiger Risikofaktor für die Entwicklung eines PEC im Kopf-Hals-Bereich.

Dennoch, die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren steigt bei den Frauen stetig an.⁵ Unsere Studie zeigt mit 82% männlichen Patienten im Gegensatz zu 18% weiblichen Patienten einen deutlich höheren Männeranteil. Auch die Inzidenz der Zweittumoren war bei den Männern weitaus höher als beim weiblichen Geschlecht. Die Tatsache dass vor allem Männer betroffen sind, liegt an der deutlich höheren Prävalenz von Alkoholikern und Rauchern als Alkoholikerinnen und Raucherinnen.

Studien wie die von Wisemann et al 2003 zeigen interessanterweise, dass, unabhängig von den Risikofaktoren, Frauen das eigentlich gefährdete Geschlecht für die Entwicklung eines Zweittumors sind.¹¹⁷ Wisemann fand 2003 in seiner Studie heraus, dass bei Patienten ohne Nikotin und Alkoholanamnese typischerweise eher ältere Frauen einen Zweittumor entwickelten, bei denen der Primärtumor vorzugsweise in der Mundhöhle auftrat. 25% seiner untersuchten Patienten entwickelten einen Zweittumor.¹¹⁷ Interessant ist hier anzumerken, dass auch in unserer Studie alle Patienten ohne Nikotin-, und Alkoholanamnese, mit Zweittumor, Frauen sind.

Da die Rolle des Geschlechts stark von weiteren Risikofaktoren abhängig ist, soll das Geschlecht im vorgestellten Nachsorgealgorithmus keine Rolle spielen.

6.3.1.2 Allgemeinzustand

Der gebräuchlichste Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes ist der Karnofsky-Index. Diese Einstufung dient zur Hilfestellung der Bewertung von Zumutbarkeit und Durchführbarkeit von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Anhand des Karnofsky-Index werden im vorgestellten Algorithmus Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand von invasiven diagnostischen Maßnahmen, wie der Panendoskopie ausgelassen.

Tabelle 14 Karnofsky-Index

Index	Beschreibung AZ
100%	AZ gut, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Symptome
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, geringe Symptome
70%	Unfähigkeit zur normalen Aktivität, selbst versorgend
60%	Gelegentliche Unterstützung notwendig, sonst selbstversorgend
50%	Ständige Unterstützung und Pflege, häufig ärztliche Hilfe nötig
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflege nötig
20%	Schwerkrank, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Therapie erforderlich
10%	Moribund

Als Grenze dient ein Karnofsky-Index von 40% oder darunter. Diese Patienten sind in einem fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung. Invasive Diagnostik und Therapie bedeuten eine große Belastung und haben in Bezug auf eine positive Entwicklung der Tumorerkrankung keinen Nutzen. Es gilt daher: so wenig Diagnostik und Therapie wie möglich, aber so viel wie nötig.

6.3.2 Anamnestische Faktoren

6.3.2.1 Tabak und Alkohol

Nikotin, besonders in Kombination mit Alkohol, ist kanzerogen. Die Karenz dieser Noxen kann aber auch zu einer Rückbildung von dysplastischen Epithelveränderungen führen. Macfarlane et al beschreiben orale und oropharyngeale Karzinome als, „die am leichtesten zu verhindernde Krebserkrankung“, da sie in so hohem Maße in Verbindung mit Alkohol und Nikotin stehen.¹¹⁸ L.W Thompson beschreibt in einer Studie die Risikoerhöhung durch Genussgifte Nikotin und Alkohol für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren. So ist beispielsweise das Risiko eines Rauchers um das fünffache

erhöht, ein alkoholabhängiger Raucher hat ein um fünfzehnfach höheres Risiko an einem malignen Tumor im Kopf-Hals-Bereich zu erkranken, als eine Person die weder Nikotin- noch Alkoholabhängig ist.¹¹⁹ Morita et al, Warnakulasuriya et al. und andere Autoren sowie die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diesen Sachverhalt.^{11,28,61} 65% unserer Patienten bedienten sich über lange Zeit wenigstens einer der beiden Noxen Alkohol oder Nikotin. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten betrieb einen Doppelabusus. Nur 22% der Primärtumorpatienten geben an weder regelmäßig Nikotin, noch Alkohol zu konsumieren.

Auch die Entstehung von Mehrfachkarzinomen ist in hohem Maße mit dem dosisabhängigen Abusus von Nikotin und Alkohol assoziiert.^{120,121} Nahezu alle Zweittumorpatienten dieser Studie betrieben auch nach der Primärtumortherapie Doppelabusus. Eine Patientin konsumierte nach eigenen Angaben weder Alkohol noch Nikotin, eine zweite Patientin rauchte nur. Interessant ist hier die oben schon angesprochene Auffälligkeit des weiblichen Geschlechts in der Gruppe der Nichtraucher und Nichtalkoholiker. Morita wies den Zusammenhang von Noxen mit der Entstehung eines Zweitkarzinoms im Jahre 2002 nach.²¹ In einer Studie teilte Morita 114 männliche Patienten mit PEC im Ösophagus in 3 Gruppen ein. Die erste Gruppe hatte ein PEC, die zweite entwickelte ein weiteres PEC im oberen Aerodigestivtrakt, die dritte Gruppe hatte 3 oder mehr Plattenepithelkarzinome. Morita stellt unter Gruppe III die höchste Rate an starken Rauchern und Alkoholikern fest.²¹ Autoren wie z.B. Dammer et al. fordern daher eine intensive Suchttherapie von Patienten mit KHT zur Prävention von Zweittumoren.¹²² Ein wichtiger Ansatz in der Zweittumorprävention sei ganz entscheidend die Karenz von Nikotin und Alkohol.^{22,64} In der Literatur wird ein Senkung des absoluten Kopf-Hals-Tumorrisikos um 50% in den ersten 3-5 Jahren nach Nikotinkarenz angegeben.¹²³ Nach 10 Jahren entspricht das Risiko einen Tumor im Kopf-Hals-Bereich zu entwickeln wieder dem eines Nichtrauchers.¹⁵

Generell gilt, dass Raucher und Alkoholiker immer zur Hochrisikogruppe für die Entstehung von Zweittumoren gehören. Eine regelmäßige endoskopische

Nachsorge von Prädilektionsstellen zur Früherkennung von Veränderungen ist notwendig.

6.3.2.2 Ernährung und Mundhygiene

Wie im Kapitel 2 beschrieben kann die Ernährung die Kanzerogenese fördern oder verhindern. Dies ist beispielsweise Ursache für die viel höhere Inzidenz von ZT im Ösophagus bei Chinesen und Japanern.^{2,49}

Gute Mundhygiene und engmaschige zahnmedizinische Betreuung des KHT Patienten ist ein wichtiger Stützpfeiler in der Nachsorge des Patienten. Schlechte Mundhygiene verlängert die Einwirkzeit von Alkohol und Nikotin und erhöht so die Konzentration durch Summation von neuen und alten Noxen. Je länger die Kontaminationszeit, desto größer ist die Gefahr einer kanzerogenen Wirkung.¹²⁴ Eine schlechte Mundhygiene muss daher in der Planung der Nachsorge mit berücksichtigt werden. Lässt sich auch mit einer intensiven zahnärztlichen Betreuung keine adäquate Mundhygiene erreichen, ist dies in Zusammenhang mit Alkohol-, und Nikotinkonsum durchaus ein Faktor zur Einstufung in eine gefährdete Gruppe.

6.3.2.3 Pathogenetische Faktoren

Die Karzinogenese von KHT resultiert letzten Endes, wie in der Einleitung beschrieben, aus einer Dysregulation der zellulären Proliferation, Differenzierung und Zelltod. Jede Zelle macht bis zur Ausbildung einer Krebszelle einen mehrstufigen Prozess durch. Zweitkarzinome bei Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich sind Ausdruck der Exposition des gesamten Atem-, und oberen Verdauungstraktes gegenüber denselben Karzinogenen, die bereits das erste Malignom hervorgerufen haben.

Panasetti et al forderten 1990 als Zukunftsmodell für Diagnostik und Therapie von KHT Patienten eine genaue Definition des biologischen und immunologischen Profils von Risikopatienten um dann gezielt prä-, und posttherapeutisch nach Mehrfachkarzinomen zu finden.⁵⁰ Parallel zu akkumulierenden genetischen Veränderungen läuft die Mehrschrittsequenz der

Karzinogenese histologisch von normalem Plattenepithel, über mehrere Zwischenschritte hin zur intraepithelialen Neoplasie, bis zum Karzinom.

Tabor et al. forderten z.B. mit Ihrer Studie aus dem Jahre 2002 eine Unterscheidung von „unabhängigen Zweittumoren“ und Zweittumoren, die von einer „präneoplastischen Läsion“ abstammen.⁶⁶ Tabor et al. haben Schleimhautproben von 10 Patienten mit PEC aus den Resektionsrändern von Primär-, und Sekundärtumor und dazwischen liegenden Bereichen untersucht. Bei 6 von 10 untersuchten Primär-, und Sekundärtumoren fand sich an allen untersuchten Stellen dieselbe genetische Veränderung des Epithels. Der Ersttumor, der Zweittumor und die dazwischen liegende Schleimhaut wiesen identische „Zellschäden“ auf, und lassen daher auf einen gemeinsamen Ursprungsort der kanzerösen Veränderungen schließen.⁶⁶

Weitere pathogenetische Einflüsse wurden im Kapitel 2 beschrieben. der Nachweis von Dysplasien und intraepithelialen Neoplasien im Bereich der makro-, und mikroskopisch gesunden Schleimhaut im oberen Aerodigestivtrakt kann einen prognostischen Wegweiser geben.

Auf Grundlage der Feldkanzerisierungstheorie von Slaughter et al, die bis heute zuhauf bestätigt wurde, kann eindeutig geschlossen werden, dass pathologische Zellveränderungen einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Mehrfachtumoren darstellen. Hochrisikopatienten können zukünftig anhand histologischer, genetischer und molekularer Untersuchungen herausgefiltert werden. Nur mit einer endoskopischen und pathohistologischen Untersuchung können solche Zellveränderungen im Verlauf beurteilt werden. Die Panendoskopie ist aus diesem Grund ein notwendiges Instrument für Klinik und Forschung, mit dem Ziel, einen besseren Einblick in die Karzinomentstehung-, diagnostik-, und therapie erhalten zu können.

6.3.3 Primärtumor

Einen großen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung des Patienten haben der Primärtumor und dessen Therapie. Die Lokalisation, Staging und Grading können Hinweis auf den weiteren Krankheitsverlauf geben.

6.3.3.1 Staging

Bei Nichtvorhandensein eines zweiten Tumors bestimmt in erster Linie das klinische Stadium des Primärtumors die Primärtherapie. Je kleiner der Tumor, desto eher ist, in Abhängigkeit von der Lokalisation und Metastasierung, eine kurative Therapie möglich, und desto länger ist die Überlebenszeit. Mit zunehmender Überlebenszeit erhöht sich das Risiko einen Zweittumor zu erwerben. Allein auf die Tumorgröße bezogen bestätigen auch Mc Guirt und Jones diese These. Ein kleiner Primärtumor birgt das höchste Risiko der Entstehung von ZT.⁵⁵ Mc Guirt et al kommen in ihrer Studie im Jahre 1982 zu dem Ergebnis, dass sowohl der höchste Prozentsatz, als auch die größte absolute Zahl an Patienten mit einem T1 PEC im Kopf-Hals-Bereich Mehrfachtumoren entwickelten.³⁵ Larson et al. kommen in ihrer retrospektiven Studie ebenfalls auf das Ergebnis, dass Zweittumoren am häufigsten bei Patienten mit niedrigem Tumorstadium, d.h. im Stadium I oder II entstehen.⁴⁹ Die überwiegende Zahl der Zweittumorpatienten in unserer Studie weist einen Primärtumor im klinischen Stadium IV auf. Allerdings mit einer eingeschränkten Beobachtungsdauer von 4 Jahren. Es kann somit über die weitere Entwicklung der T1 Tumorpatienten keine Aussage getroffen werden.

Für das vorgestellte Nachsorgeschema hat das klinische Stadium keinen Einfluss. Patienten mit klinischem Primärtumorstadium III und IV, und Patienten mit klinischem Stadium I und II müssen regelmäßig, sorgfältig und dauerhaft nachgesorgt werden.

6.3.3.2 Grading

Wie die Literatur beweist, hat das Grading des Tumors, d.h. der Differenzierungsgrad eine eher untergeordnete Rolle auf den weiteren Verlauf der Erkrankung¹²⁵, steht aber in engem Zusammenhang mit den molekularpathologischen Veränderungen des Epithels und ist damit im nachfolgenden Algorithmus berücksichtigt.

6.3.3.3 Lokalisation

Ein weiterer wichtiger Prädiktor für den Verlauf ist die Lokalisation des Primärtumors. Begründet durch die Theorie der Feldkanzerisierung ergeben sich in der Literatur Hinweise auf die Entstehung von Sekundärkarzinomen auf zwei bestimmten „Tumorachsen“, die digestive Achse und die Atemachse. So entstehen bei Patienten mit Primärtumor im Bereich des Larynx Zweittumoren bevorzugt im Bereich der Lunge und des Bronchialsystems. Bei primärem Herd im Hypopharynx entstehen Sekundärtumoren bevorzugt im Ösophagus. Zu diesem Ergebnis kommen Haughey et al. 1992⁵², Baumann et al. 1996¹²⁶, Schwager et al 2000⁵⁹ und andere.^{31,33,36,41,50} Befindet sich der Indextumor in der Mundhöhle, so neigt er laut Panosetti, Haughey und weiterer Autoren am ehesten zur Bildung eines Zweittumors im Oro-, oder Hypopharynx^{31,50,52,59} In der vorliegenden Studie befinden sich alle Primärtumoren der Patienten mit einem zweiten Tumor in der Mundhöhle. 15 der Zweittumoren liegen im Gastrointestinaltrakt, 13 dieser 15 Tumoren im Ösophagus. Die Schluckstrasse ist somit in dieser Studie die häufigste vorkommende Tumorachse.

Weiterhin zeigen Studien, dass die Zweittumorraten von Patienten mit einem Primärtumor in der Mundhöhle am größten, und mit einem Larynxtumor als Indextumor am geringsten ist.^{55,59,103} Jovanovic et al kamen 1994 auf ein ähnliches Ergebnis. „Das Risiko einen ZT zu erlangen ist für Patienten mit Primärkarzinom in der Mundhöhle um vieles höher als bei der Normalbevölkerung.¹²⁷ Auch Haughey et al fanden 1992 in ihrer Metaanalyse heraus, dass Primärtumoren der Mundhöhle am häufigsten zur Entwicklung von Mehrfachkarzinomen neigen.⁵² Die Lokalisation des Indextumors hat aber nicht nur Auswirkung auf das Risiko und die Lokalisation eines Zweittumors, sondern scheint auch mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ZT Entstehung und der Prognose zu korrelieren. Schwager et al fanden in Ihrer Studie im Jahre 2000 heraus, dass Patienten mit einem Karzinom in der Mundhöhle im Schnitt deutlich früher erkranken als Patienten mit Karzinomen im Oro-, oder Hypopharynx. Larynxkarzinome manifestierten sich bei deutlich älteren Patienten.⁵⁹

Die vorhergehende Ausführung macht deutlich, dass die Lokalisation des Primärtumors wichtige Hinweise auf die Entstehungswahrscheinlichkeit, und den Entstehungsort von ZT geben kann. Diese Informationen sind für einen sinnvollen Einsatz der Panendoskopie in der Nachsorge interessant. Laut vorhergehender Analyse haben Patienten mit Primärtumor in der Mundhöhle das größte Risiko der Zweittumorentstehung. Dieser befindet sich dann meist im Oro-, oder Hypopharynx, d.h. diese Patienten benötigen eine besonders intensive Überwachung des Oro- und Hypopharynx. Mit einem Index tumor im Larynx muss großen Wert auf die Untersuchung des Respirationstraktes gelegt werden. Dasselbe gilt für die zweite Achse, die Schluckstrasse.

6.3.3.4 Zeitpunkt des Auftretens

Wie oben beschrieben teilt man Zweittumoren nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens in synchrone und metachrone Tumoren ein. In dieser Studie wurden 11 der 24 Zweittumoren simultan mit dem Primärtumor entdeckt. 7 Tumoren wurden bei Nachuntersuchungen als metachrone Tumoren diagnostiziert. Allerdings muss hier wiederum der kurze Beobachtungszeitraum angemerkt werden. Die größte Zahl der Patienten wurde außerdem nur einmal prätherapeutisch panendoskopiert.

Nur wenige Autoren beschreiben ein Überwiegen von synchronen Tumoren. Weaver beschreibt 1979 in seiner Studie 16 von 24 Zweittumoren als synchron und nur 8 als metachron.³⁷ Allerdings erstreckte sich sein Beobachtungszeitraum nur über 2 Jahre. Er gab zu, dass mit weiterer Beobachtungszeit auch mit weiteren Tumoren gerechnet werden müsste. Die meisten andere Autoren hingegen beschreiben in ihren Studien ein Überwiegen von metachronen Tumoren.^{52,53,56,60} In der Studie von Fitzpatrick et al hatten 409 Patienten einen metachronen Zweittumor, 209 Patienten hatten einen simultanen oder synchronen Tumor.⁴³ Atkins beschreibt 1984 in seiner Studie 11 simultane ZT, keinen weiteren synchronen aber 22 metachron diagnostizierte Tumoren.⁴² Bei Shikani wurden 46,1% der ZT synchron und 53,1% der ZT metachron diagnostiziert²⁸, Panosetti beschreibt 1989 57,9% seiner gefundenen Zweittumoren als metachron. Außerdem wurden von den

metachronen Tumoren 21,8% in einem Zeitraum von 5 Jahren oder später nach Erstdiagnose des Index Tumors entdeckt. Die Studie soll, laut Panosetti daher zeigen, dass ein langfristiges Nachsorgekonzept notwendig ist.^{33,50}

In der im Jahre 2000 veröffentlichten Studie von Di Martino et al., wurde ein Patientenkollektiv von 843 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren hinweg beobachtet. 7,71% der Patienten hatten einen Zweittumor, davon waren 75,38% der Zweittumoren metachrone Tumoren, 24,6 % der Zweittumoren waren synchrone Tumoren. Das durchschnittliche Entdeckungsintervall betrug 49,7 Monate. 28,5% der Zweittumoren wurden nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren diagnostiziert.³ Andere mittlere Entdeckungsintervalle waren 18 Monate⁴⁹, 31 Monate³³, 36 Monate⁵⁵ und 52 Monate.⁴¹ Absolut gesehen treten also die meisten Zweittumoren in den ersten 2 Jahren nach Primärtumordiagnose auf. Levine gibt 1992 an, dass 40 % aller Zweittumoren in den ersten 2 Jahren auftreten. Er plädiert deshalb für die intensivste Nachsorge in dieser Zeit.¹²⁸ Auch Haughey wies in seiner Studie nach, dass über die Hälfte der entdeckten Mehrfachtumoren in den ersten 2 Jahren nach Primärtumorthherapie diagnostiziert wurden und fordert deshalb eine „Routinepanendoskopie“ in dieser Zeit. Danach soll individuell oder symptomatisch entschieden werden.⁵² Leon et al äußert in seiner Veröffentlichung vom Jahre 2002, dass das jährliche Risiko einen ZT zu entwickeln für Patienten mit KHT zwischen 1,5 und 5,1% liegt. Dieses Risiko bleibe konstant, wie Langzeitstudien gezeigt haben.¹²⁹

Zudem fand Panosetti 1990 heraus, dass die Prognose von metachronen Tumoren „wesentlich besser“ ist, als die Prognose von synchronen Tumoren. So ergibt sich in seiner Studie für Patienten mit synchronen Tumoren eine errechnete 5-Jahres Überlebensrate von lediglich 18%, im Gegensatz zu Patienten mit metachronen Tumoren, die eine 5-Jahres Überlebensrate von 55% aufweisen. Panosetti beschreibt die synchronen Tumoren als solche mit sehr aggressiver multifokaler Kanzerisierung.³³

Schlussfolgernd ist in den ersten 2 Jahren die größte Aufmerksamkeit auf das Auftreten von ZT zu richten, da in dieser Zeit die meisten Tumoren entdeckt werden. Ein relevant großer Anteil der ZT tritt aber später auf, mit guten

Chancen auf kurative Therapie. Es sollte daher eine intensivierete Nachsorge in den ersten 2 Jahren stattfinden, die sich aber über einen zeitlich unbegrenzten Zeitraum fortsetzen muss.

6.3.4 Durchführung der Nachsorge

Im Folgenden wird anhand der vorhergehenden Analyse ein Nachsorgeschema zum risikoorientierten Einsatz der Panendoskopie vorgestellt werden. Ziel ist, Zweitumore frühzeitig zu diagnostizieren, um damit die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern, und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Vorteile:

Die Behandlung von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich erfordert eine ausgeprägte multidisziplinäre Zusammenarbeit verschiedenster Fachrichtungen. Ein allgemein gültiges und interdisziplinäres Nachsorgekonzept vermeidet „Überdiagnostik“ des Patienten und damit eine unnötige körperliche und psychische Belastung des Erkrankten.

Ein konsequent durchgeführtes, sinnvolles Nachsorgekonzept stellt langfristig auch ökonomisch einen großen Nutzen für ein funktionierendes Gesundheitssystem dar. Durch Einhalten des Konzeptes werden unnötige Diagnostik und damit Kosten vermieden. Durch frühzeitiges Handeln kann eine progrediente Verschlechterung der Patientensituation, und damit hohe Therapie-, und Versorgungskosten eingespart werden.

Voraussetzungen

Generelle Voraussetzung für das Funktionieren eines solchen Konzeptes ist die Information aller beteiligten Ärzte. Eine intensive Kommunikation der Behandler und der Patienten untereinander und miteinander ist unabdinglich. Die im Kapitel 2 beschriebenen Tumorboards sind ein Beispiel.

Eine weitere Voraussetzung für ein solches Nachsorgekonzept ist die Compliance des Patienten. In einem intensiven Gespräch mit dem Patienten muss dieser zu allen Zeiten, in den weiteren diagnostischen und therapeutischen Verlauf mit eingebunden werden.

6.3.4.1 Algorithmus

In einem ersten Schritt werden die Tumorpatienten, anhand eines individuellen Risikoprofils im vorliegenden Algorithmus, einer von 3 Risikogruppen zugeteilt. Es wird unterschieden zwischen einem hohen, mäßigen und geringem Risiko der Entwicklung eines Zweittumors. Die Patienten werden anhand der vorhergehenden Analyse der Risikofaktoren einer der 3 Gruppen zugeteilt. Generelle Voraussetzung für eine weitere Nachsorge mit Einsatz der Panendoskopie, sind der Allgemeinzustand und das Alter. Diese beiden Faktoren werden in den ersten beiden Schritten des vorliegenden Algorithmus berücksichtigt. Nur Patienten, die über einem Karnofsky Index von 40% liegen, wird die invasive endoskopische Nachsorge zugemutet. Außerdem muss beim Alter der Patienten individuell entschieden werden. Grundsätzlich kann ein Patient jeden Alters mit gutem AZ endoskopisch untersucht werden. Es muss allerdings berücksichtigt werden, ob der endoskopische Befund Relevanz in Bezug auf den Therapieentscheid hat. Der erste Schritt des Algorithmus ist daher, die Patienten für die Nachsorge nach Nutzen Risiko auszuwählen. Das Nachsorgekonzept gilt daher in aller erster Linie für Patienten nach kurativer Primärtherapie zum Follow up.

Patient nach kurativer Primärtumorthherapie zum Follow-up

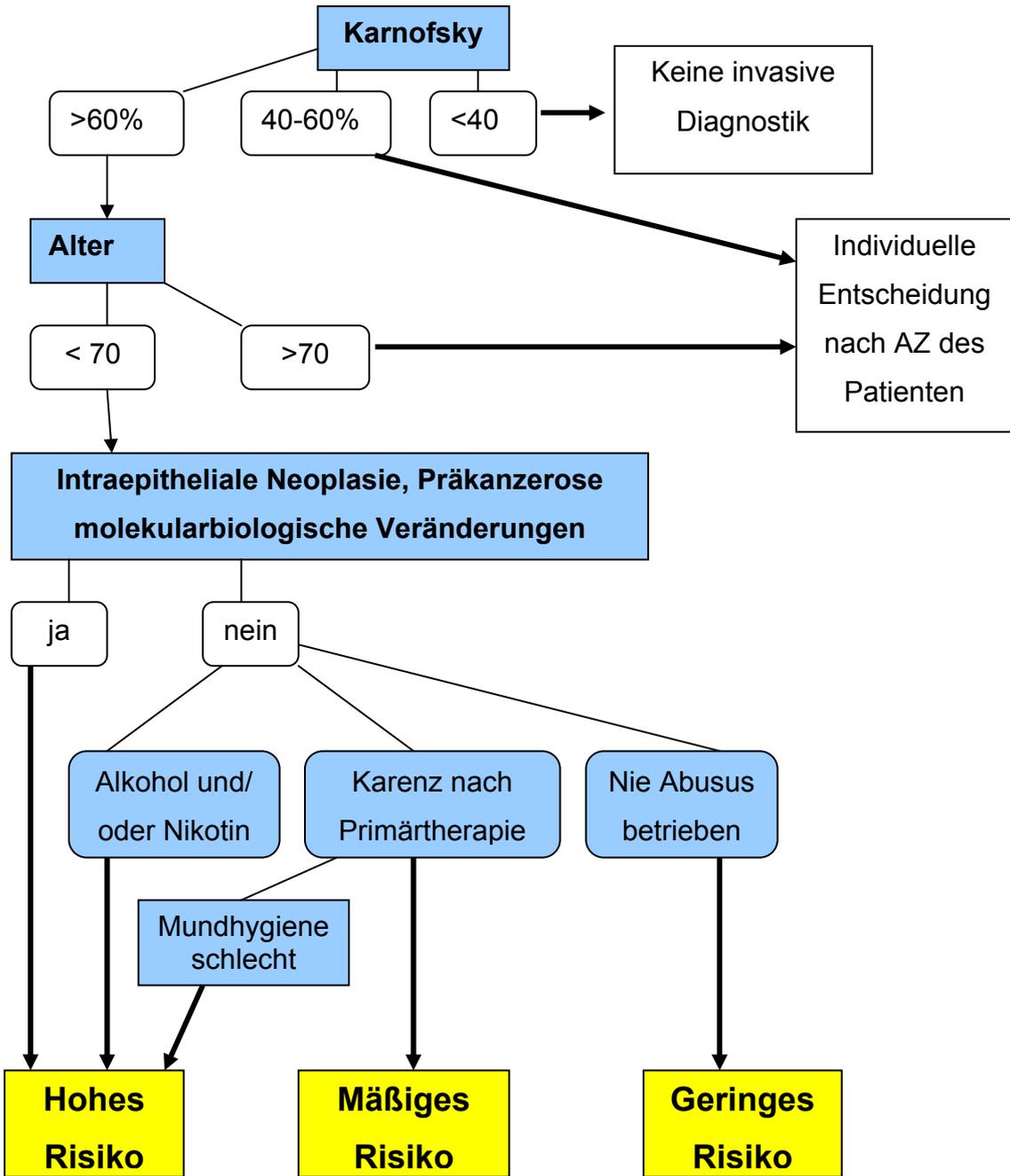


Abbildung 14

Algorithmus. Einordnung der Patienten in Risikogruppen

6.3.4.2 Nachsorgeschemata

Im nächsten Schritt wird für die jeweilige Risikogruppe das dazugehörige Nachsorgeschema dargestellt. Es unterscheidet sich vor allem in der Frequenz der endoskopischen Intervalle. Andere diagnostische Mittel wie z.B. Sonographie sind nicht Thema dieser Arbeit und wurden nur der Vollständigkeit halber aus den üblichen Nachsorgeschemata der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen, der Publikation von M. Dellian und der Leitlinie des Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitskreise ergänzt.^{4,87} Die Nachsorge wird mit klinischer Untersuchung im ersten Jahr monatlich, im zweiten Jahr jeden 2. Monat und im dritten Jahr vierteljährlich durchgeführt. Im 4. Jahr erfolgen die Abstände halbjährlich und ab dem 5. Jahr jährlich.

Tabelle 15 Darstellung der durchzuführenden bildgebenden Verfahren eines üblichen Nachsorgeschemas bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

Art der Untersuchung	1. Jahr	2. Jahr	3.-5. Jahr	Ab 5. Jahr
Sonographie Hals	vierteljährlich	halbjährlich	halbjährlich	jährlich
Abdomen Sonographie	halbjährlich	jährlich	jährlich	jährlich
Labor	halbjährlich	jährlich	jährlich	jährlich
Röntgen-Thorax		bei	Bedarf	
Laryngoskopie	halbjährlich	jährlich	jährlich	jährlich

In den ersten 2 Jahren nach Diagnostik und Therapie des Primärtumors wird zusätzlich ein Kontroll CT oder MRT pro Jahr durchgeführt. Andere bildgebende Verfahren wie das PET werden je nach Ausrüstung der Klinik und Verlauf der Erkrankung zusätzlich eingesetzt.

Wie mit dieser Arbeit gezeigt ist die endoskopische Untersuchung eine Untersuchung, die in jedem Fall nicht nur in das prätherapeutische Staging, sondern routinemäßig in die Nachsorge von Patienten mit Kopf-Hals-Tumor

integriert werden muss. Im Folgenden werden endoskopische Nachsorgeintervalle vorgeschlagen werden. Sie richten sich nach der vorhergehenden Einteilung der Patienten in Risikogruppen, außerdem nach der Lokalisation des Primärtumors.

Hochrisikopatienten sind laut vorgestelltem Algorithmus Patienten mit nachgewiesener Epithelveränderung und, oder, nikotin-, und alkoholabhängige Patienten mit schlechter Mundhygiene. Patienten, bei denen keine Dysplasien oder Präkanzerosen nachgewiesen wurden, und die nach Therapie des Primärtumors den Abusus von Nikotin und Alkohol beendet haben, gehören der Gruppe mit mäßigem Risiko an.

Patienten, die weder Nikotin noch Alkohol konsumieren und keine epitheliale Veränderung aufweisen, gehören zur Gruppe der Patienten mit geringem Risiko, einen weiteren Tumor zu entwickeln. Wie oben analysiert, hat die Lokalisation des Primärtumors einen erheblichen Einfluss darauf, ob und wo ein weiteres Karzinom entstehen kann.

Die folgenden endoskopischen Nachsorgeintervalle werden, wie vorher analysiert, anhand der Lokalisation des Primärtumors eingeteilt. Für jede Primärtumorlokalisation unterscheiden sich aber die Nachsorgeintervalle für Patienten mit hohem, mäßigem und niedrigem Risiko.

Mundhöhle

Wie oben gezeigt wurde, ist das Risiko einer Zweittumorentstehung beim Primärtumor in der Mundhöhle am größten. Der bevorzugte Ort ist der Hypo-, und Oropharynx. Besonderen Wert muss daher auf die Laryngoskopie gelegt werden, die in Tabelle 15 mit berücksichtigt ist

Tabelle 16 Darstellung der Panendoskopie Nachsorgeintervalle beim Primärtumor in der Mundhöhle

Mundhöhle / Oropharynx			
Hochrisikopatienten	1. und 2. Jahr	3.-5. Jahr	Ab 5. Jahr
ÖGD	Halbjährlich	Jährlich	Alle 2 Jahre
TBK	Halbjährlich	Jährlich	Alle 2 Jahre
Mäßiges Risiko			
ÖGD	Jährlich	Alle 2 Jahre	Alle 3 Jahre
TBK	Jährlich	Alle 2 Jahre	Alle 3 Jahre
Geringes Risiko			
ÖGD	Alle 2 Jahre	Alle 2 Jahre	Alle 3-5 Jahre
TBK	Alle 2 Jahre	Alle 2 Jahre	Alle 3-5 Jahre

ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie
TBK = Tracheobronchoskopie

Pharynx

Der Primärtumor im Pharynx neigt, wie oben analysiert, am ehesten zur Bildung von Zweittumoren im Bereich der Schluckstrasse. Die ÖGDK ist daher in der Nachsorge eine der Schlüsseluntersuchungen.

Tabelle 17 Darstellung der panendoskopischen Nachsorgeintervalle beim Primärtumor im Pharynx

Pharynx			
Hochrisikopatienten	1. und 2. Jahr	3.-5. Jahr	Ab 5. Jahr
ÖGD	Alle 6 Monate	Jährlich	Alle 2 Jahre
TBK	Jährlich	Alle 2 Jahre	Alle 3 Jahre
Mäßiges Risiko			
ÖGD	Jährlich	Alle 2 Jahre	Alle 3 Jahre
TBK	Jährlich	Alle 2 Jahre	Alle 3 Jahre
Geringes Risiko			
ÖGD	Alle 2 Jahre	Alle 2 Jahre	Alle 3-5 Jahre
TBK	Alle 2 Jahre	Alle 2 Jahre	Alle 3-5 Jahre

ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie
TBK = Tracheobronchoskopie

6.4 Begleitbefunde

Ein weiteres, bisher wenig beachtetes Argument für den prä-, und posttherapeutischen Einsatz der Panendoskopie, sind die Begleitbefunde, die während der endoskopischen Untersuchung diagnostiziert werden.

Wie die vorliegende Studie zeigt wurde bei 83% der Patienten eine entzündliche Begleiterkrankung im Gastrointestinaltrakt diagnostiziert. Im Tracheobronchialtrakt wiesen 43% der Patienten eine inflammatorische Veränderung auf. Die hohe Prävalenz der inflammatorischen Prozesse steht in engem Zusammenhang mit dem Abusus von Nikotin und Alkohol. Relevant sind die Befunde insofern, dass viele Veränderungen die unmittelbare Vorstufe einer malignen Zelltransformation oder ein begünstigender Faktor dieser sind. Eine regelmäßige endoskopische Kontrolle für Patienten mit Veränderung des Epithels ist daher unabdingbar.

6.4.1 Ösophagogastroduodenaltrakt

Weit über die Hälfte der Patienten (83%) wies eine entzündliche Veränderung des GIT auf. Darunter fielen Ösophagitiden, Gastritiden und Duodenitiden. Die Mehrzahl, d.h. 66,5% der entzündlichen Veränderungen waren Gastritiden, von denen wiederum der größte Anteil mäßiger oder gar ausgeprägter Natur war. Das Risiko einer dysplastischen Transformation des Epithels ist bei Patienten mit hochfrequentem Noxenkontakt Nikotin und Alkohol hoch.

19,7% der untersuchten Patienten hatte ein Ulkus bzw. mehrere Ulcera im GIT. Interessanterweise ist ein Zusammenhang von chronischen Lungenerkrankungen mit einer Ulkuserkrankung bei Nikotinanamnese beschrieben.¹⁰⁶

Bei 7 von 239, d.h. 2,9% untersuchten Patienten fand sich ein Barrett-Ösophagus. Für die Nachsorge eines Barrett-Ösophagus gibt es zahlreiche Empfehlungen. Eine der wichtigsten Leitlinien ist die, des American-College of Gastroenterology.¹³⁰ Relevant ist das Vorhandensein einer dysplastischen Epithelveränderung und der Grad der Dysplasie. Man unterscheidet Low-, und High-Grade-Dysplasien. Für Patienten mit nachgewiesener Dysplasie werden

engmaschige endoskopische Kontrollen empfohlen. Die Entstehung eines Adenokarzinoms muss frühzeitig erfasst werden. Liegt eine High-Grade-Dysplasie vor, werden 3-monatige endoskopische Kontrollen mit histopathologischer Kontrolle vorgeschlagen, bei Vorliegen einer Low-Grade-Dysplasie 6-12-monatige Kontrollen. Für Patienten ohne nachgewiesene Dysplasie werden alle 2-3 Jahre endoskopische Kontrollen empfohlen.

Bei immerhin 12% der untersuchten Patienten wurden Ösophagusvarizen gefunden. Diese sind ein Zeichen für eine massive portale Hypertension und haben wie im Kapitel 3 beschrieben ein 30% Blutungsrisiko. Die Diagnose und anschließende Therapie der Varizen ist daher von besonderer Bedeutung im Hinblick auf Lebensqualität und Mortalität des Patienten.

6.4.2 Laryngotracheobronchialtrakt

Die Mehrzahl der Patienten mit Kopf-Hals-Tumor ist nikotinabhängig. Unsere Studie hat gezeigt, dass 43% der Patienten zusätzlich zum Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich an einer inflammatorischen Erkrankung des Tracheobronchialtraktes leiden. Auch hier besteht eine enge Assoziation von Nikotin und chronisch entzündlicher Veränderung des Tracheobronchialtraktes bis hin zum Bronchialkarzinom. Eine adäquate Therapie und Kontrolle der entzündlichen Veränderungen steigert die Lebensqualität und senkt die Mortalität.

Aus der Analyse der Begleitbefunde resultieren folgende Überlegungen. Patienten mit einem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich sind zu einem großen Teil einem speziellen Patientengut zuzuordnen. Wie in unserer Studie mit über 65% sind diese Patienten zum Grossteil nikotin-, und, oder alkoholabhängig. Dies erhöht nicht nur das Risiko an einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich zu erkranken, sondern auch das Risiko für zahlreiche, mit Nikotin und Alkohol assoziierten Erkrankungen. Unsere Auswertung ergab eine große Anzahl von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen und pathologischen Befunden im oberen Gastrointestinaltrakt. Patienten mit Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich müssen im prätherapeutischen Staging auch auf diese

Begleitbefunde hin untersucht werden. Diese müssen dann konsequent kontrolliert und therapiert werden. Die Therapie verhindert eine weitere Progredienz und eventuelle maligne Transformation und trägt zu einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten bei. Die endoskopischen und pathohistologischen Kontrollen von pathologischen Veränderungen des GIT und TB können in einer Sitzung mit der Suche nach Zweittumoren durchgeführt werden.

7 Zusammenfassung

Die Panendoskopie ist ein essentieller Teil des prä-, und posttherapeutischen Tumorstagings. Wie der Vergleich mit alternativen Untersuchungsmethoden aufgezeigt hat, ist die Panendoskopie das einzige diagnostische Verfahren, bei dem kleine, tumorverdächtige Bezirke untersucht werden können. Bei Verdacht auf eine Veränderung der Schleimhaut kann eine Biopsie entnommen und das Gewebe histopathologisch untersucht werden. Diese Tatsache macht die Panendoskopie auch im Hinblick auf Wissenschaft und Forschung in Bezug auf Tumorfrüherkennung unentbehrlich. Nur mit Gewebeprobe können Zellveränderungen in einem sehr frühen Stadium erkannt, und damit Informationen über die Entstehung von Tumoren gewonnen werden. Klinisch kann so, durch frühzeitige Therapie, eine Tumormanifestation verhindert werden. Alle anderen zur Verfügung stehenden diagnostischen Alternativen zeigen erst das manifeste Karzinom, das dann meist zu groß für eine kurative Therapie ist.

Wie mit der Arbeit gezeigt ist die Panendoskopie daher auch in der Nachsorge ein unentbehrliches Werkzeug und sollte bei Patienten mit oralen PEC in einen Nachsorgeschema fest integriert sein.

Ein weiterer Nebeneffekt der Panendoskopie ist die Möglichkeit der Diagnostik und Therapie von Begleiterkrankungen, die zu einem hohen Prozentsatz vorkommen und ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen darstellen. Zudem trägt die Therapie von Begleiterkrankungen erheblich zu einer Verbesserung der Lebensqualität der jeweiligen Patienten bei.

Forderungen für einen effektiven und effizienten Einsatz der Panendoskopie sind folgende:

- in der Nachsorge muss die Panendoskopie in ein festes Überwachungskonzept integriert werden. Ein solches wurde mit dieser Arbeit aufgezeigt. Nur mit konsequenter Durchführung kann mit rechtzeitiger Diagnostik auch die entsprechende therapeutische Konsequenz folgen.

- Die Untersuchung muss von erfahrenen, hoch spezialisierten Untersuchern durchgeführt werden, und damit auch die Möglichkeit einer gleichzeitigen, weiterführenden interventionellen Diagnostik und Therapie bieten.

Durch einen Einsatz der Panendoskopie mit der Möglichkeit Gewebe zu gewinnen, können außerdem weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt werden. Neue, viel versprechende Methoden, wie die Autofluoreszenz, oder die Anwendung von Photosensibilisatoren, verbessern die Darstellung von frühen Schleimhautveränderungen, und erhöhen so die Sicherheit in der Nachsorge.

Die Panendoskopie stellt damit ein wichtiges Instrument in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit PEC im Kopf-Hals-Bereich dar, welches auch in Zukunft, trotz verbesserter, alternativer Diagnostik unentbehrlich ist.

Literaturverzeichnis

1. Leitlinien A. Onkologie des Kopf Hals Bereiches. In: AWMF online; 2000.
2. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998;108:250-6.
3. Di Martino E, Rieger M, Hassan HA, et al. [Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies]. *Laryngorhinootologie* 2000;79:711-8.
4. Bootz F HH. Onkologie des Kopf- Hals Bereiches, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für HNO Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie. In: AWMF online Leitlinie, Informationszentrum für Standards in der Onkologie. Köln; 1999.
5. Deutschland ABKi. Krebs in Deutschland. In: Institut RK, editor. Saarbrücken: Bundesministerium für Gesundheit; 2002. p. 104.
6. Institute NC. Chapter I Descriptive Epidemiology. In: *Oral Cancer background Papers*; 1998. p. 1-12.
7. Miller BA KL, Bernstein L, Young Jr JL, Swanson GM, West D, Key CR, Liff JM, Glover CS, Alexander GA et al. Racial and ethnic patterns of Cancer in the United States 1988-1992. In: Institute NC, editor. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996.
8. Schmoll H.J. HK, Possinger K. Kompendium internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie. Berlin: Springer Verlag; 1999.
9. T. Lenarz AL-S. Ethische Probleme bei der Behandlung von Kopf Hals Tumoren. *Ethik in der Medizin* 2004, 10: 77-83
10. Choy AT, van Hasselt CA, Chisholm EM, et al. Multiple primary cancers in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head or neck. *Cancer* 1992;70: 815-20.
11. Busquets JM, Garcia HA, Trinidad-Pinedo J, et al. Clinicopathologic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma in Puerto Ricans. *P R Health Sci J* 2003;22:259-64.
12. Seeber S SJ. *Therapiekonzepte Onkologie*. Berlin: Springer Verlag; 2003.
13. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncology* 1994:281-88.
14. Society AC. *Cancer. Facts and Figures in 2003*. In: American Cancer Society; 2003.
15. Blot WJ MAJ, Winn DM et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48: 3282 - 87.
16. Fierth NA. Marijuana use and oral cancer, a review. *Oral Oncol* 1997;33:398-401.
17. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:184-94.

18. Andreasson A BG, Korsgaard R, Mattiasson I, Trelle E. Karzinome und Leukoplakien im Mundhöhlenbereich im Verhältnis zur AHH Induktion, Rauchen und Zahnstatus. HNO 1984;112-14.
19. Ockhuizen T PJ, Veltri R, Arlen M, Fundenberg H. Immunoglobulin allotypes in Patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1985;2021- 24.
20. Scheppach W KH. Die Bedeutung von Ernährungsfaktoren für die Entstehung gastrointestinaler Tumoren. Dtsch med Wochenschr 1988;306-10.
21. Morita M, Araki K, Saeki H, et al. Risk factors for multicentric occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract-analysis with a serial histologic evaluation of the whole resected-esophagus including carcinoma. J Surg Oncol 2003;83:216-21.
22. Day GL BW, Shore RE et al. Second cancer following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. J National Cancer Inst 1994;68:131 - 37.
23. Homann N, Tillonen J, Rintamaki H, et al. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. Oral Oncol 2001;37:153-8.
24. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. Swed Dent J Suppl 2005:1-66.
25. Jones AS HD, Beasley NJP, Husband DJ,. Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s. Con Otolaryngol 1998;23:319-25.
26. Brennan J OBJ, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, Couch MJ, Forastiere AA, Sidransky D. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell- carcinoma of the head and neck. New England Journal of Medicine 1995;332:712-7.
27. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. Eur J Cancer Prev 2003;12:25-33.
28. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, et al. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986;112:1172-9.
29. Billroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 15 Vorlesungen. Ein Handbuch für Studierende und Ärzte. Berlin: G. Riemeier; 1889. p. 908.
30. Warren S GO. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and statistical study. American J Cancer 1932:1358-414.
31. Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO. Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Head Neck Surg 1980;3:90-6.
32. Shaha A, Hoover E, Marti J, et al. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? Am J Surg 1988;155:750-3.

33. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, et al. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope* 1989;99:1267-73.
34. McGuirt WF. Panendoscopy. *Laryngoscope* 1988;98:688.
35. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopic study. *Cancer* 1982;50:1195-9.
36. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:846-54.
37. Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, et al. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer. *Surgery* 1979;86:493-6.
38. Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:460-4.
39. Atkinson D, Fleming S, Weaver A. Triple endoscopy. A valuable procedure in head and neck surgery. *Am J Surg* 1982;144:416-9.
40. Grossman TW, Toohill RJ, Lehman RH, et al. Role of esophagoscopy in the evaluation of patients with head and neck carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:369-72.
41. Lamprecht J, Lamprecht A, Morgenstern C. Multiple tumors in the upper aerodigestive tract--a retrospective study. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983;62:499-501.
42. Atkins JP, Jr., Keane WM, Young KA, et al. Value of panendoscopy in determination of second primary cancer. A study of 451 cases of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 1984;110:533-4.
43. Fitzpatrick PJ, Tepperman BS, deBoer G. Multiple primary squamous cell carcinomas in the upper digestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:2273-9.
44. Leipzig B. Bronchoscopy in the staging and evaluation of head and neck carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:373-6.
45. Shons AR, McQuarrie DG. Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Surg* 1985;120:1007-9.
46. Parker JT, Hill JH. Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope* 1988;98:147-9.
47. Poppendieck J, Schrader M. Improved diagnosis of second carcinomas by routine panendoscopy. *Adv Otorhinolaryngol* 1988;39:111-9.
48. Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al. Multiple primary malignant neoplasms of the head and neck. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1989;24:957-65.
49. Larson JT, Adams GL, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:14-24.
50. Panosetti E, Arnold W, Muller W. [Site and incidence of multiple cancers in patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract]. *Laryngorhinootologie* 1990;69:449-53.
51. Saikawa M, Ebihara S, Yoshizumi T, et al. Multiple primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:40-5.

52. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, et al. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:105-12.
53. Benninger MS, Shariff A, Blazoff K. Symptom-directed selective endoscopy: long-term efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:770-3.
54. Jovanovic A, van der Tol IG, Kostense PJ, et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:225-9.
55. Jones AS, Morar P, Phillips DE, et al. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75:1343-53.
56. Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, et al. [Early detection of multiple tumors in primary diagnosis of oral carcinomas using panendoscopy]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999;3:61-6.
57. Popella C, Bodeker R, Glanz H, et al. [Multiple carcinomas in the upper aerodigestive tract. 1. Oral cavity and oropharynx]. *Laryngorhinootologie* 1999;78:671-8.
58. Davidson J, Gilbert R, Irish J, et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head Neck* 2000;22:449-54; discussion 54-5.
59. Schwager K, Nebel A, Baier G, et al. [Second primary carcinomas in the upper aerodigestive tract in different locations and age groups]. *Laryngorhinootologie* 2000;79:599-603.
60. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:411-6.
61. Warnakulasuriya KA, Robinson D, Evans H. Multiple primary tumours following head and neck cancer in southern England during 1961-98. *J Oral Pathol Med* 2003;32:443-9.
62. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
63. Slaughter DP SH, Smejkal W. Field cancerization in Oral Stratified Squamous Epithelium . Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer* 1953:963 - 68.
64. C. M. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. A continuing study. *JAMA* 1971;218:553 - 58.
65. Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:363-9.
66. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol* 2002;161:1051-60.
67. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727-30.
68. Hofmann AM. Nachweis der Feldkanzerisierung im oberen Aerodigestivtrakts mit Hilfe des Mikrokerntests. In: Medizinische Fakultät. Halle- Wittenberg: Martin- Luther Universität Halle Wittenberg; 2000.

69. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2001;7:1523-32.
70. A. Weber AT. Prognosefaktoren bei Kopf- Hals Tumoren. *HNO* 2002:35-42.
71. Marcus B, Arenberg D, Lee J, et al. Prognostic factors in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:2779-87.
72. Latif F FM, Glenn G, et al. Chromosome 3p deletions in head neck carcinomas. A statistical asertainment of allelic loss. *Cancer Res* 1992:1451 - 56.
73. Raju B, Mehrotra R, Oijordsbakken G, et al. Expression of p53, cyclin D1 and Ki-67 in pre-malignant and malignant oral lesions: association with clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2005;25:4699-706.
74. Goessel G, Quante M, Hahn WC, et al. Creating oral squamous cancer cells: a cellular model of oral-esophageal carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:15599-604.
75. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1024-30.
76. Christian DC. Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002;133:357-62.
77. Leuwer RM, Westhofen M, Schade G. Color duplex echography in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 1997;18:254-7.
78. Lyon ST, Holinger LD. Endoscopic evaluation of the patient with head and neck cancer. *Clin Plast Surg* 1985;12:331-41.
79. Bootz F HH. Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts. In: AWMF online Leitlinie, Informationszentrum für Standards in der Onkologie Köln; 2003.
80. Klug C, Wutzl A, Kermer C, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages II-IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:143-8.
81. Shin DM DN, Perez-Soler R et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2001:1204- 13.
82. Burtness BA LY, Flood W, Mattar BI, Forastiere AA. Phase III trial comparing cisplatin + placebo to cisplatin + anti-epidermal growth factor antibody C225 in patients with metastatic head neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002:226a.
83. von Zandwijk N DO, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A und N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000:977-86.
84. Benner SE, Lippman SM, Hong WK. Chemoprevention strategies for lung and upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Res* 1992;52:2758s-63s.
85. Heyne KE, Lippman SM, Hong WK. Chemoprevention in head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:783-95.

86. Kuriakose MA, Loree TR, Rubenfeld A, et al. Simultaneously presenting head and neck and lung cancer: a diagnostic and treatment dilemma. *Laryngoscope* 2002;112:120-3.
87. M. Dellian GM, F. Zimmermann. Nachsorgeempfehlungen bei malignen Tumoren im Kopf Hals Bereich. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2003. p. 123-27.
88. Classen M. DV, Kochsiek K. Innere Medizin. München: Urban und Fischer; 1998.
89. Grund KE, Lange V. [Value of flexible endoscopy in surgery. I]. *Chirurg* 2000;71:1179-90.
90. C J. The internist in the Management of head and neck cancer. *Ann Int Med* 1990:771 - 78.
91. Darouiche RO ea. Oropharyngeal and Esophageal candidiasis in immunocompromised patients: Treatment issues. *Clin Infect Dis* 1998:259-74.
92. Adler G BC, Manns MP. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel, 1. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2000.
93. Caspary WF AR, Bayerdorffer E et al. Diagnostik und Therapie der Helicobacter -pylori- Infektion- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterologie* 1996:392-401.
94. Vieth M, Stolte M. Pathology of early upper GI cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:857-69.
95. Bergman JJ. Endoscopic treatment of high-grade intraepithelial neoplasia and early cancer in Barrett oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:889-907.
96. Scriba PC PA. Taschenbuch der medizinisch- klinischen Diagnostik, 2. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag; 2000.
97. Sieg A H-EU, Heisenbach TH, . How safe is conscious sedation for ambulatory gastrointestinal endoscopy in Germany. *DMW* 2000;125:1288-93.
98. Nakhosteen JA IR. Atlas und Lehrbuch der thorakalen Endoskopie (Bronchoskopie - Thorakoskopie). Berlin: Springer Verlag; 1994.
99. Sigg MB, Steinert H, Gratz K, et al. Staging of head and neck tumors: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1022-9.
100. Reicherts M HS, Kainz M, Howaldt HP. 10. Projektbericht. In: Zentralregister des Deutsch- Österreichisch- Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Mund- Kiefer- Gesichtsbereich. Giessen; 2000.
101. Hordijk GJ, Bruggink T, Ravasz LA. Panendoscopy: a valuable procedure? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;101:426-8.
102. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, et al. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:325-33.
103. Khuri FR KE, Lee JJ et al. The impact of smoking status, diseases stage and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor

- recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:823 - 29.
104. Benninger MS, Enrique RR, Nichols RD. Symptom-directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head and neck cancer. *Head Neck* 1993;15:532-6.
 105. Ferri T, Bacchi G, Cantoni E, et al. [Panendoscopy in the research of multiple malignant synchronous occult tumors in patients with cancer of the upper aero-digestive tract]. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1996;16:47-51.
 106. Harrison T.R. RWRea. Harrison's Principles of Internal Medicine, Deutsche Ausgabe, 15. Auflage ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2001.
 107. Neel HB, 3rd. Routine panendoscopy--is it necessary every time? *Arch Otolaryngol* 1984;110:531-2.
 108. E. G. Limits of visibility of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1965:232.
 109. Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, et al. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:2370-7.
 110. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1173-8.
 111. Goerres GW, Schmid DT, Gratz KW, et al. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2003;39:547-51.
 112. Stokkel MP, Bongers V, Hordijk GJ, et al. FDG positron emission tomography in head and neck cancer: pitfall or pathology? *Clin Nucl Med* 1999;24:950-4.
 113. Hujala K, Sipila J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:17-20.
 114. de Visscher AV MJ. Routine Long term follow up in patients treated with a curative intend for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994:934-39.
 115. GR O. Second malignant tumors in head and neck cancer. *Brit Med J* 1991:193 - 94.
 116. Lippman SM HW. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989:691 - 94.
 117. Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol* 2003;10:551-7.
 118. Macfarlane GJ MM, Coates M. Patterns of oral and pharyngeal cancer incidence in New South Wales, Australia. *J Oral Pathol Med* 1994:241-45.

119. Thompson LW. Head and neck cancer: early detection. *Semin Surg Oncol* 1989;5:168-75.
120. Cianfriglia F DGD, Manieri A. Multiple primary tumors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 1981;35:157 - 63.
121. Wynder EI MM, Spivak JC. Tobacco and Alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977;40:1872 - 278.
122. Dammer R NH, Friesenecker J, Fleischmann H, Herrmann J. Withdrawal therapy of patients with alcoholism and nicotine dependence with carcinomas in the area of head and neck. *Luxus or necessity? Mund Kiefer Gesichtschirurg* 1998:78-84.
123. JM S. The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am* 1992;76:399 - 414.
124. Wittekind C WA, Weidenbach H. Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- Hals Bereiches. *Der Onkologe* 2001:498-504.
125. Jäckel MC RH. Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt. *HNO* 1999:38-44.
126. Baumann I, Plinkert PK. [Panendoscopy. Reliable routine method for staging squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract?]. *Hno* 1996;44:489-91.
127. Jovanovic A, van der Tol IG, Schulten EA, et al. Risk of multiple primary tumors following oral squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1994;56:320-3.
128. Levine B, Nielsen EW. The justifications and controversies of panendoscopy--a review. *Ear Nose Throat J* 1992;71:335-40, 43.
129. Leon X. FA, Myer III Ch, Saffiotti U. et al. Second Primary Tumors in Head and Neck Cancer Patients. *Acta Otolaryngology* 2002;122:765 - 78.
130. Sampliner RE. Practice parameters of the Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barretts Esophagus. *Am Journal of Gastroenterology* 1998:1028 - 32.

Danksagung:

Für die Vergabe der Arbeit, die Betreuung und die Geduld möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Dr. Hoffmann bedanken, ebenso bei Herrn Prof. Dr. Grund für die Möglichkeit der Hospitation in der Abteilung für Chirurgische Endoskopie.

Herrn Professor Dr. Dr. Grätz danke ich für die fachlichen Ratschläge und Hilfe bei der Korrektur und meiner Mutter für die grammatikalische Kritik.

CURRICULUM VITAE

Christine Dannemann

Schumannweg 51

73614 Schorndorf

Tel: 07181 72006

E-mail: tinedannemann@web.de

Geboren am 22.01.1977 in Schorndorf

Ledig

Ausbildung

06/96	Abitur am Max-Planck Gymnasium in Schorndorf
10/96	Beginn Zahnmedizinstudium an der Universität Tübingen
04/97	Beginn Humanmedizinstudium an der Universität Tübingen
04/99	Physikum Humanmedizin
10/99	Physikum Zahnmedizin
09/00	1. Staatsexamen Humanmedizin
17.06.2002	Staatsexamen Zahnmedizin, Approbation
10/03	2. Staatsexamen Humanmedizin
11/04	3. Staatsexamen Humanmedizin, Approbation

Praktische Erfahrung

02/97–03/97	Praktikum in der Abteilung für Unfallchirurgie, Kreiskrankenhauses Schorndorf
10/98-02/99	Anatomisches Institut Tübingen, Wissenschaftliche Hilfskraft, Tutor im Präparierkurs
08/99	Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Schorndorf
10/99-12/01	Nachtwachen im Wachzimmer der HTG- Chirurgie, Universitätsklinikum Tübingen
04/00	Famulatur in der Abteilung für Allergologie, Pulmonologie Hochgebirgsklinik Davos- Wolfgang, Schweiz
03/01	Famulatur in der Abteilung für Orthopädie, Military Hospital, University of Peking, China

08/01	Famulatur in der Abteilung für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie im Marienhospital Stuttgart
10/03–02/04	1. Abschnitt des Praktischen Jahres in der Abteilung für Innere Medizin ,Marienhospital Stuttgart
02/04–04/04	2. Abschnitt des Praktischen Jahres im Craniofacial Team des Department for Plastic Surgery, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
04/04–06/04	2. Abschnitt des Praktischen Jahres, Department for Surgery, Queen Elizabeth Hospital, University of West Indies, Barbados
06/04 – 09/04	3. Abschnitt des Praktischen Jahres in der Abteilung für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

berufliche Tätigkeiten

07/02 – 04/03	Assistenz Zahnärztin in der Abteilung für Prothetik und Propädeutik, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universität Tübingen
Seit 01/05	Assistenzärztin in der Klinik für Kiefer-Gesichtschirurgie Universitätsspital Zürich

Sonstiges

10/98 - 06/02	Mitarbeit in der Fachschaft Zahnmedizin
10/00 - 09/01	1. Vorsitzende der Fachschaft Zahnmedizin
10/99 - 06/02	„Local Exchange Officer“ (LEO) des Zahnärztlichen Austauschdienstes (Deutscher Akademischer Austausch Dienst)

Zusatzqualifikationen

02/01-03/01	Ausbildung im „International Training Center of Acupuncture“ der Universität Peking, China
Sprachen	Englisch, Französisch, Kurs in Medical English im Deutsch-Amerikanischen Institut, Tübingen
EDV Kenntnisse	Standardsoftware (MS Office)