Aus der Klinik für

Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Rainald Knecht

Stellenwert der Routinepanendoskopie im Rahmen der Nachsorge von Kopf-Hals-Tumorpatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

im Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jegane Taleh

aus Hamburg

2013

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
15.04.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. R. Knecht

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. S. Tribius

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:
Prof. Dr. M. Hess

Inhaltsverzeichnis:

1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....1

2. Einleitung.....2

2.1 Epidemiologie.....7

2.2 Ätiologie.....10

2.3 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren.....12

2.4 TNM-Klassifikation.....13

2.5 UICC-Klassifikation.....17

2.6 Tumornachsorge.....18

3. Material und Methoden.....21

3.1 Patientengut.....21

3.2 Methodik.....22

3.3 Datenerhebung.....23

3.4 Statistische Analyse.....24

4. Ergebnisse.....27

4.1 Ergebnisse der deskriptiven Statistik.....27

4.1.1 Patientengut.....27

4.1.2 Lokalisation des Primärtumors.....29

4.1.3 Tumorverteilung nach TNM und UICC.....30

4.1.4 Computertomografie 38

4.1.5 Klinische Untersuchung.....40

4.1.6 Patientenangabe.....42

4.2 Ergebnisse der non-deskriptiven Statistik.....44

5. Diskussion.....48

5.1 Verhältnis Männer zu Frauen.....49

5.2 Lokalisation des Primärtumors.....50

5.3 TNM-/UICC-Klassifikation und der Plattenepithelkarzinome.....50

5.4 Routine-Panendoskopie.....51

5.5 CT im Vergleich zur Panendoskopie.....55

5.6 Patientenangabe und klinische Untersuchung.....58

6. Zusammenfassung.....60

7. Literaturverzeichnis.....62

8. Danksagung.....75

9. Lebenslauf.....76

10. Eidesstattliche Erklärung.....77

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, die Relevanz der routinemäßigen Panendoskopie in Narkose bei asymptomatischen Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen (HNSCC) im Rahmen der Tumornachsorge zu überprüfen. Hierbei soll der Frage nachgegangen werden, ob auf eine Routinepanendoskopie im Rahmen der Nachsorge verzichtet werden kann.

Anhand der vorliegenden klinischen Daten von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren soll zunächst geklärt werden, wie hoch die Detektionsrate von Tumorrezidiven, metachronen Zweittumoren oder dysplastischen Schleimhautveränderungen mithilfe der Routinepanendoskopie in der Nachsorge ist. Des Weiteren ist festzustellen, ob diese Veränderungen auch allein durch die ambulante HNO-Nachsorgeuntersuchung, kombiniert mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert werden können. Diese Fragestellung ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass eine Panendoskopie in Narkose eine stationäre Therapie des Patienten bedeutet und zudem mit Risiken einhergeht, zu denen auch postinterventionelle Beschwerden zählen. Ein Verzicht auf den Einsatz der Routinepanendoskopie darf jedoch nicht die Sensitivität und Spezifität der Nachsorge kompromittieren. Aus diesem Grund ist abzuklären, ob auf die Routinepanendoskopie verzichtet werden kann, ohne dass dies nachteilige Folgen für den Patienten hat.

Zu folgenden grundlegenden Fragen soll in dieser Studie Stellung bezogen werden:

Ist die Routinepanendoskopie bei (symptomlosen) Patienten in der Tumornachsorge eine verzichtbare Untersuchungsmethode und kann sie durch die Kombination von Eigenanamnese, HNO-Untersuchung und bildgebenden Modalitäten ersetzt werden?

Welche Bedeutung haben klinische Untersuchung, Patientenangabe, radiologische Diagnostik (CT) und Panendoskopie in der Nachsorge von Kopf-Hals-Tumorpatienten?

Ist der aktuelle Standard, in dem auf eine Routinepanendoskopie verzichtet wird, ohne Einschränkung bezüglich der Sensitivität und Spezifität anwendbar?

2. Einleitung

Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) fasst man Tumoren im Bereich der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx sowie des Kehlkopfes zusammen. Über 90% der Kopf-Hals-Tumoren sind Plattenepithelkarzinome (Strupp und Volkes 2003, Forastiere et al. 2003), gefolgt von Adenokarzinomen und Sarkomen. Kopf-Hals-Tumoren stehen weltweit an sechster Stelle der bösartigen Krebserkrankungen (Sahu und Grandis 2011, Jemal et al. 2009).

Sie stellen ein großes gesundheitliches Problem dar, da sie eine schlechte Prognose haben und es in den vergangenen drei Jahrzehnten keine signifikante Verbesserung der 5-Jahres Überlebensrate der Erkrankten gab (Vokes et al. 1993).

Dennoch wurden in diesem Zeitraum Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren gemacht (Adelstein 2012). Trotz besserer therapeutischer Möglichkeiten bleibt die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren angesichts der angesprochenen Probleme eine große Herausforderung (Thomas und Grandis 2009).

Die Wahl der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hängt entscheidend von der Lokalisation des Karzinoms, dem Tumorstadium, der Patientenmorbidität und den möglichen Aus- und Nebenwirkungen der Therapie ab. Zudem muss der mögliche Organ- und Funktionserhalt in die Entscheidung mit einfließen. Die Diagnose und die Prognose von Kopf-Hals-Tumoren basieren größtenteils auf der klinisch-histopathologischen Klassifikation der Tumorgröße bzw. des Tumorvolumens und hängen vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen (TNM-/UICC-Stadium) ab. Das Staging umfasst die klinische und die radiologische Beurteilung des Primärtumors, der regionären (cervikalen) Metastasierungswege sowie der Fernmetastasierung. Darüber hinaus fließen der Status der Resektionsränder postoperativ, die histologische Morphologie und der Differenzierungsgrad, die extrakapsuläre Ausdehnung eventuell vorhandener Lymphknotenmetastasen (ECE), die perineurale Invasion (Pn) oder Lymphinvasion (Ln) in die multimodalen Therapiekonzepte ein.

Bis heute gilt die Panendoskopie als „Goldstandard“ unter den Untersuchungsmethoden; traditionell wird sie zum Staging und zur Nachsorge bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt (Bhandari 2006).

Die Diagnose des Tumors oder eines Rezidivs nach Therapie in frühen Stadien ist essenziell für die Prognose. Zudem können früh entdeckte Kopf-Hals-Tumoren bzw. Rezidive oft gut mit einer einzelnen Therapieform behandelt werden. Dies kann dann entweder chirurgisch oder strahlentherapeutisch erfolgen.

Wird die Diagnose des Primärtumors bei einem Patienten mit einem (metastasierten) Kopf-Hals-Tumor versäumt, so stellt dies eine große Herausforderung in der klinischen Praxis dar, die den Verlauf der Behandlung (Pattani et al. 2011, Ramos et al. 2010), die Krankheitsprognose und die Lebensqualität des Patienten entscheidend beeinflusst.

Bei der Prognose von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich spielt unter anderem die Tumorlokalisation eine entscheidende Rolle. Während die Prognose für Tumoren im Hypopharynx als schlecht einzustufen ist, haben Tumoren der Mundhöhle und Oropharynx eine bessere Prognose, da diese oft in früheren Stadien diagnostiziert werden und aufgrund unterschiedlicher Ätiogenese (HPV) eine bessere Prognose besitzen.

Auch Fernmetastasen und Zweitkarzinome der oberen Luft- und Speisewege stellen einen wesentlichen prognostischen Faktor für die Lebenserwartung betroffener Patienten dar.
Das Auftreten von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes hat wesentliche Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Prognose der betroffenen Patienten. Die Inzidenz schwankt je nach Literaturangabe zwischen 5 und 30% (Schwager et al. 2000).

Trotz vieler Fortschritte bei den Behandlungsmöglichkeiten haben sich die Überlebensraten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in den letzten 30 Jahren nicht signifikant verbessert. Die Ursache hierfür ist in der primären lokoregionären Metastasierung bei 50-60% der Patienten mit resektablen Tumoren zu sehen. Zudem entwickeln etwa 10% der Patienten Fernmetastasen oder Zweitmalignome (Link 2009).

Daher gehört die Früherkennung lokaler und regionärer Rezidive in einem gut behandelbaren Stadium zu den Hauptzielen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen (Tesche et al. 2006). Die Tumornachsorge bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich beginnt nach dem Abschluss der Primärtherapie.

Die Nachsorgeuntersuchung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wird in den behandelnden Zentren unterschiedlich gehandhabt. Als fester Bestandteil sind neben Anamnese und Untersuchung inklusive der flexiblen Endoskopie auch die radiologische Kontrolle (CT) und

die Panendoskopie in Narkose üblich. Die Panendoskopie ist ein äußerst zuverlässiges Verfahren zur Früherkennung von unbekannten Zweittumoren und stellt damit für viele Untersucher das Verfahren der Wahl dar (Buchbender et al. 2012, Di Martino et al. 2000, Leipzig et al. 1985, Gluckman 1979).

Insgesamt ist allerdings zu beobachten, dass die in Vollnarkose durchgeführte Panendoskopie als Routineuntersuchung in den letzten Jahren immer mehr in den Hintergrund getreten ist. Kopf-Hals-Onkologen setzen in der Nachsorge anstelle oder zusätzlich zur Routinepanendoskopie zunehmend verschiedene gezielte Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Kernspintomographie (MRI) oder auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein.

In der Literatur finden sich viele Publikationen über den Wert der Panendoskopie im prätherapeutischen Staging (Guardiola et al. 2004, Di Martino et al. 2000) und beim Nachweis von synchronen Tumoren in der Primärdiagnostik (Kerawala et al. 2009, Davidson et al. 2000). In der Nachsorgeuntersuchung gibt es laut Neuchrist et. al (2008) noch keine Evidenz, ob die Panendoskopie in der Nachsorgeuntersuchung bei klinisch symptomlosen Patienten von Nutzen ist. Ihrer Meinung nach soll die Panendoskopie in Intubationsnarkose im Einzelfall entschieden werden.

Laut Tesche et al. (2006) ist die Verbesserung der Gesamtüberlebensrate für Patienten mit Tumoren im Kopf -und Halsbereich bisher weder für die regelmäßig durchgeführte

Panendoskopie noch für eine optimierte Bildgebung des Thorax nachgewiesen.

Daher ist es das Ziel dieser Studie, die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit, das Kosten-Nutzenverhältnis, die Komplikationsrate und den prädiktiven Wert der Routinepanendoskopie mit einem Nachsorgeschema zu vergleichen, indem auf die Kontrolle mittels der Panendoskopie in Vollnarkose verzichtet wird.

2.1 Epidemiologie

Die Übersicht einer Krebsstatistik hat ergeben, dass die Inzidenz von Tumoren des Kopfes und Halses weltweit an sechster Stelle steht (Sahu und Grandis 2011, Jemal et al. 2009). Es lassen sich deutliche geografische Unterschiede erkennen (Clauditz et al. 2012, Elango et al. 2006, 2011, Thomas und Grandis 2009). Sie sind auf die unterschiedlichen Alkohol- und Nikotingewohnheiten der Menschen zurückzuführen. Interessanterweise war in den USA die Inzidenzrate der schwarzen Bevölkerung doppelt so hoch wie die der weißen Bevölkerung (Barnes et al. 2005). Die Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren unterscheidet sich weltweit erheblich. In Industrieländern wie zum Beispiel den USA beträgt die Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren an allen Krebsarten 3%, während sie in Entwicklungsländern wie Indien bei 30% aller Krebsarten liegt (Elango 2011).

Die gemeldete Inzidenz von unbekannten Primärtumoren reicht von 1 – 9% an allen Kopf-Hals-Tumoren (Stoeckli et al. 2003, Regelink et al. 2002, Miller et al. 2005).

In den Industrieländern hat die Inzidenz von Karzinomen des oberen Aerodigestivtrakts während der letzten Jahrzehnte stetig zugenommen (Schwager et al. 2000). Eine steigende Inzidenz ist auch mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden. Die Statistik zeigt, dass weltweit jedes Jahr rund 560.000 Fälle von Kopf-Hals-Tumoren erfasst werden. Dies ergibt in etwa 300.000 Todesfälle pro Jahr (Parkin et al. 2005).

In Europa stehen maligne Tumoren der Mundhöhle und des Rachens an 7. Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Im Jahre 2006 erkrankten 101.600 Menschen in Europa (3,2% der Bevölkerung) an diesen Tumoren. Die Mortalität für 2006 wird mit circa 2,5% angegeben. Europaweit versterben etwa 42.400 Menschen an Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (Ferlay et al. 2007).

Die Rohinzidenz von Kopf-Hals-Tumoren betrug im Jahr 2002 in Europa 36 von 100.000/Jahr für Männer und 7 von 100.000/Jahr für Frauen (Ramos et al. 2010).

Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) lag die Inzidenz an Krebs der Mundhöhle und des Rachens in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2006 bei Frauen bei etwa 2930 Fällen. Bei den Männern lag sie bei circa 7930 Fällen pro Jahr, das sind mehr als doppelt so viele.

Die Erkrankungshäufigkeit von Krebserkrankungen der Mundhöhle

und des Pharynx stellt mit 3,5% bei Männern die siebthäufigste Krebserkrankung in Deutschland dar.
Mit 1,6% liegt sie bei Frauen an 16. Stelle. Frauen erkranken durchschnittlich im Alter von 64 Jahren an Krebs der Mundhöhle und des Rachens, Männer im Mittel im Alter von 60 Jahren. Die Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Erkrankungsrate der Larynxkarzinome zeigen, dass auch hier häufiger Männer erkranken. In Deutschland erkrankten im Jahr 2006 3430 Männer und 460 Frauen an Kehlkopfkrebs. Frauen und Männer erkranken durchschnittlich im Alter von 64 Jahren an Kehlkopfkrebs. Somit erkranken jährlich circa 15.000 Menschen in Deutschland an einem malignen Tumor des Kopf-Hals-Bereichs und über 6000 Menschen versterben jährlich daran (Robert Koch-Institut 2010).

Obwohl Tumore des Kopf-Hals-Bereichs gewöhnlich bei Patienten über 60 Jahre auftreten, wurden in den letzten 50 Jahren aus verschiedenen Teilen der Welt, einschließlich der USA, Chinas, Indiens und einiger europäischer Länder, auch jüngere Altersgruppen gemeldet (Gupta 1999, Llewellyn et al. 2001, Schantz und Yu 2002, Llewellyn et al. 2003, Toner und O'Regan 2009, Mafi et al. 2012).

2.2 Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung von Karzinomen im Kopf- Hals-Bereich sind multifaktoriell. Sowohl endogene und exogene Noxen als auch die genetische Determination spielen eine Rolle. Besonders Tumoren der Schleimhäute der Mundhöhle, des Pharynx, Larynx und des Ösophagus werden überwiegend durch exogene Noxen hervorgerufen, Tabak ist hierbei der wichtigste Risikofaktor. Dazu zählen das Rauchen von Zigaretten, Zigarren und Pfeife sowie der Gebrauch von Kautabak. Das Rauchen von Marihuana gilt ebenfalls als Risikofaktor (St Guily et al. 2010, Macfarlane et al. 1995, Castellsague 2004, Davidson et al. 2000). Als zweitwichtigster Risikofaktor ist der Alkoholkonsum von hochprozentigen Spirituosen zu nennen. Alkohol und Tabak führen zu einem synkanzerogenen Effekt. Etwa 80-90% der Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts sind auf Tabak- und/oder Alkoholkonsum zurückzuführen (Rousseau und Badoual 2011, St Guily et al. 2010).

In nichtwestlichen Staaten sind weitere gemeinsame Risikofaktoren für Hals-Kopf-Tumoren unter anderem schlechte sozioökonomische Bedingungen sowie die Kombination von verschiedenen Rauchtabak-Produkten, zum Beispiel Zigaretten und/oder Bidi, mit beispielsweise Kautabak (Betelnuss) und Alkoholkonsum (Elango 2011, Takiar et al. 2010). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) prognostiziert, dass die jährlichen Todesfälle durch Tabakkonsum in Indien bis 2020 1,5 Millionen überschreiten werden (Murray und Lopez 1996).

Die Ernährung spielt in der Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren ebenfalls eine wichtige Rolle, vor allem der geringe Verzehr von Ballaststoffen und Vitaminen in Form von Obst und Gemüse (Macfarlane et al. 1995). Umgekehrt wird der Konsum von Obst und Gemüse mit einen reduzierten Risiko von Kopf-Hals-Tumoren assoziiert (Pavia et al. 2006). Vermehrte Aufnahmen von Folat bei der Vorbehandlung wurden als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert, welcher mit verbesserten klinischen Ergebnissen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einherging (Kawakita et al. 2012).

Weitere exogene Faktoren sind virale Infektionen mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV) oder dem Epstein-Barr–Virus (EBV). In den letzten Jahren ist ein bedeutender Anstieg der Inzidenz von HNSCC assoziiert mit HPV zu verzeichnen. Mehrere Studien heben die zunehmende Rolle des sexuell übertragbaren HPV in der Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren hervor (Jégu et al. 2012, Mafi et al. 2012, O' Rorke et al. 2012, Westra 2012). Der Anteil von HPV bei Kopf-Hals-Tumoren variiert abhängig vom Ort des Tumors (Deng et al. 2012, St Guily et al. 2010, Goon et al. 2009, D'Souza et al. 2007, Kreimer et al. 2005, Gillison 2004).

Eine schlechte Mundhygiene, chronische mechanische Traumen beispielsweise durch Zahnersatz, UV- und Strahlenexposition, Immunsuppression, schlechte Ernährung, submuköse Fibrose, Magen-Darm-Reflux, verschiedene vererbte Syndrome und chronische Eisenmangelanämie wurden in verschiedenen Studien

als Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren dargestellt (Toner und O'Regan 2009, Llewellyn et al. 2004, Sturgis und Wei 2002, Sturgis et al. 2004, Maier et al. 1994). Es existieren auch einige Studien, die genetische Faktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren beschreiben (Rothenberg und Ellisen 2012, Kostrzewska et al. 2012, Pfeiffer et al. 2011). Laut Link (2009) besteht bei Verwandten ersten Grades der Patienten ein zwei- bis vierfach höheres Risiko, ein Kopf-Hals-Karzinom zu entwickeln, als bei Personen ohne familiäre Disposition.

2.3 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Es gibt verschiedene multimodale Therapieformen für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen (HNSCC); man unterscheidet die chirurgische, strahlentherapeutische und chemotherapeutische Therapie und deren Kombinationen. Für die Therapieentscheidung ist eine präoperative Diagnostik unerlässlich. Dazu gehören endoskopische und bildgebende Untersuchungen für das Staging. Die Therapie richtet sich nach dem im Staging ermittelten Stadium unter Berücksichtigung des Organ- und Funktionserhalts. Das heißt, bei der Entscheidungsfindung für die geeignete Therapie werden die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sowie das Vorhandensein von Zweittumoren, regionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen berücksichtigt. Die Entscheidung für die durchzuführende Therapie berücksichtigt außerdem den Gesundheitszustand und individuelle Wünsche des Patienten.

Bei der chirurgischen Therapie von malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs ist es das Ziel, eine vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen mit anschließender Rekonstruktion zu erreichen. Bei der Strahlen-/Chemotherapie ist das Ziel die primäre funktions- und organerhaltende Therapie oder im Anschluss an eine Operation die adjuvante Therapie.

2.4 TNM-Klassifikation

Das TNM-System dient der Klassifikation maligner Tumoren und dient als Ergebnis des Tumorstagings als Grundlage für die Therapieentscheidung.

Die Einteilung erfolgt heute nach dem TNM-System der UICC (Union internationale contre le cancer), die sich 1953 auf eine Klassifikation nach der anatomischen Ausbreitung des Tumors einigte.

Das TNM-System bezieht sich auf die Größe des Primärtumors (T), das Ausmaß der regionären Lymphknotenmetastasierung (N) sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Das TNM-System der UICC für maligne Tumoren der Lippe und der Mundhöhle gliedert sich folgendermaßen (Tabelle 1 – 6):

Tabelle 1

	Lippe und Mundhöhle:
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 – 4 cm
T3	> 4 cm
T4	Lippe: durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Haut Mundhöhle: durch kortikalen Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut
T4b	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna
N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm
N2a	Ipsilateral solitär > 3 – 6 cm
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm
N2c	≤ 6 cm
N3	> 6 cm
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: Die TNM-Klassifikation für Karzinome der Lippe und der Mundhöhle

Tabelle 2

	Oropharynx
T1	≤ 2 cm
T2	>2 – 4 cm
T3	>4 cm
T4a	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen
T4b	M. pterygoides lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis

Tabelle 2 : T-Klassifikation für maligne Tumoren des Oropharynx

Tabelle 3

	Hypopharynx
T1	≤ 2 cm und auf einen Unterbezirk beschränkt
T2	> 2 – 4 cm oder mehr als ein Unterbezirk
T3	> 4 cm oder mit Hemilarynxfixation
T4a	Infiltration von Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentralen Halsweichteilen
T4b	Infiltration von Prävertebraler Faszie, A. carotis interna, mediastinalen Strukturen

Tabelle 3 : T-Klassifikation für maligne Tumoren des Hypopharynx

Tabelle 4

	Oropharynx und Hypopharynx
N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm
N2a	Ipsilateral solitär > 3 – 6cm
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm
N2c	Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Tabelle 4 : N-Klassifikation für maligne Tumoren des Hypopharynx und Oropharynx

Zur weiteren Klassifikation von Tumoren dienen die R-Klassifikation sowie das histologische Grading. Bei der R-Klassifikation (R= residual tumor after treatment) wird das Fehlen bzw. das Vorhandensein von Residualtumoren nach der Therapie beschrieben. Das Grading beschreibt das Wachstumsverhalten und die Aggressivität eines Tumors auf histologischer Ebene.

Tabelle 5

	R-Klassifikation
RX	Das Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 5: R-Klassifikation

Tabelle 6

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

Tabelle 6: Histopathologisches Grading

* Gilt für alle Kopf- und Halslokalisationen, ausgenommen die Schilddrüse und das maligne Melanom der Schleimhäute.

2.5 UICC-Klassifikation

Die UICC-Klassifikation (Union internationale contre le cancer) besteht aus 5 Stadien. Die Stadien werden unterteilt in Stadium 0 – IV. Jedes Stadium wird laut der TNM-Klassifizierung beschrieben und zusammengefasst (Tabelle 7).

Tabelle 7

Sta-dium	Primär-tumor	Lymph-knoten	Fern-metas-tasen
0	Tis	N0	N0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3 T1 – T3	N0 N1	M0 M0
IV	T4 T1 – 4 T1 – 4	N0 – 1 N2 – 3 N0 – 3	M0 M0 M1

Tabelle 7: Stadieneinteilung nach UICC

2.6 Tumornachsorge

Die Tumornachsorge bei HNSCC-Patienten dient vor allem zur Früherkennung von lokalen und lokoregionären Rezidiven sowie der Erkennung von Zweittumoren und Fernmetastasen. Zudem sollen in der Nachsorge Toxizitäten therapiert werden. Dazu gehören beispielsweise postradiogene Lymphödeme, Xerostomie und Mukositis. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Tumornachsorge ist die Durchführung und Überwachung sozialer, psychischer und körperlicher Rehabilitationsmaßnahmen. Zudem werden im Rahmen der Tumornachsorge Verlaufsdaten erhoben, die zur Kontrolle der Therapieeffizienz dienen. Sie sind somit sowohl für die Qualitätssicherung als auch für die onkologische Epidemiologie von Relevanz.

In der Literatur findet man verschiedene Nachsorgeschemata, allerdings gab es bisher keine Studie, die den Nutzen, die Sensitivität und Spezifität ausreichend belegen konnte (Virgo et al. 2002, Paniello et al. 1999, Tesche et al. 2006).

Die Art und der Umfang der Nachsorgekonzepte variieren von Klinik zu Klinik. Die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, der Kopf- und Halschirurgie sowie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in der Fassung vom Oktober 2003 fassen die folgenden Nachsorgeintervalle und Untersuchungen in der Tabelle 8 zusammen.

Tabelle 8

1. Jahr alle 3 Monate
2. Jahr alle 4 – 6 Monate
3. – 5. Jahr alle 6 Monate
Ab 6. Jahr jährlich, individuell weitere Kontrollen

Tabelle 8: Nachsorgeintervalle der oben genannten Gesellschaften

In den ersten zwei Jahren treten im Kopf-Hals-Bereich mehr als zwei Drittel der lokoregionären oder lokalen Rezidive auf. Nach 5 Jahren Rezidivfreiheit geht man von einer Heilung aus. Dies muss bei der Dauer und Frequenz der Nachsorgeintervalle berücksichtigt werden. Einige Autoren empfehlen, das ursprüngliche Tumorstadium als weiteres Kriterium für die Tumornachsorge hinzuzuziehen. Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium, das heißt T1 und T2 sowie N0, sollen engmaschiger kontrolliert werden, um den Erfolg eines kurativen Therapieansatzes beim Auftreten eines Rezidivs zu erhöhen (Snow 1992, Werner 2002).

Die Nachsorgeuntersuchung umfasst neben der Anamnese die klinische Untersuchung mithilfe von klassischen Spiegeluntersuchungen und/oder endoskopischen Verfahren sowie die Palpation des Halses. Empfohlen wird auch die regelmäßige Sonographie des Halses. Weitere Untersuchungen sind in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko durchzuführen. Eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie sollte nach 3 Monaten (Restaging) zur Kontrolle durchgeführt und jährlich

wiederholt werden. Die Durchführung eines jährlichen Röntgenthorax zum Ausschluss von Fernmetastasen oder Zweittumoren ist umstritten, zumal die CT des Thoraxes der konventionellen Röntgentechnik überlegen ist. Des Weiteren wird in der Nachsorge die Panendoskopie zum Ausschluss von Zweittumoren und Metastasen eingesetzt. Dabei wird die Oberfläche des oberen Aerodigestivtrakts fast vollständig („pan“) dargestellt. Die Untersuchung erfolgt in Allgemeinnarkose und umfasst die Pharyngoskopie, Mikrolaryngoskopie, Tracheoskopie, Bronchoskopie und Ösophagoskopie. Werden dabei suspekte Bereiche entdeckt, so erfolgt eine Probeentnahme. In unserer Institution wurde die Panendoskopie routinemäßig bis 2008 in der Nachsorgeuntersuchung durchgeführt und es erfolgte eine Probeentnahme.

3. Material und Methoden

3.1 Patientengut

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 265 Patienten erfasst, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Onkologie im Zeitraum von 2004 bis 2007 aufgrund eines histologisch gesicherten (Biopsie) Primärtumors im Bereich der Mundhöhle des Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx therapiert und nach Abschluss der Primärtherapie in das Tumornachsorgeprogramm aufgenommen wurden. Die Therapie wurde chirurgisch, strahlentherapeutisch mit und ohne Chemotherapie oder kombiniert durchgeführt.

Ausgeschlossen waren Patienten, welche die Nachsorge nicht (regelmäßig) wahrnahmen.

Das Patientenkollektiv reduzierte sich dadurch auf 204 Patienten. Somit erfolgte eine retrospektive Analyse der internen Tumornachsorge an 204 Patienten.

Die Aufnahme der Patienten in diese Studie erfolgte nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki wurden in dieser Studie befolgt.

3.2 Methodik

Die Nachsorgeuntersuchung wurde am UKE in den ersten 30 Monaten alle 3 Monate und in den folgenden 30 Monaten alle 6 Monate durchgeführt. Nach Abschluss der 5 Jahre wurden den Patienten weitere jährliche Untersuchungen angeboten (Tabelle 9).

Tabelle 9

1. – 2,5. Jahr alle 3 Monate
2,5. – 5. Jahr alle 6 Monate

Tabelle 9: Frequenz in der Tumornachsorge

Da in dieser Studie auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Larynx, Oropharynx und Hypopharynx eingegangen wurde, wird nachfolgend die Nachsorge dieser Tumoren behandelt.

Beim Restaging nach Abschluss der Primärtherapie wurden eine klinische Untersuchung, eine Panendoskopie unter Narkose und eine CT/MRT durchgeführt. Nach dem Restaging wurden in einem Zeitraum bis zu 30 Monaten alle 3 Monate und danach alle 6 Monate bis zum 5. Jahr folgende Untersuchungen in der Tumornachsorge durchgeführt: Klinische Untersuchung, (Video) Endoskopie, Ultraschall des Halses, jährliche Routinepanendoskopie und jährliche Bildgebung (CT/MRT).

Das Nachsorgeschema diente als Orientierung; kam es beispielsweise zwischen den Nachsorgeterminen zu Veränderungen oder Beschwerden, wurden weitere Untersuchungen vorgenommen. Bei jedem Patienten wurden die individuellen und tumorspezifischen Faktoren berücksichtigt und die Therapie wurde entsprechend individualisiert.

2008 wurde in unserer Klinik das Nachsorgeschema angepasst und auf die jährlichen Kontrollendoskopien verzichtet. Eine Intervention in Narkose fand letztlich nur noch bei klinisch/radiologischem Rezidivverdacht oder bei Angabe in der Nachsorge nach dem Re-staging statt.

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung der 204 Patienten erfolgte anhand der Krankenakten, die Information wurde prospektiv in einer elektronischen Datenbank erfasst. Zunächst wurden allgemeine Informationen des Patienten, das heißt Geschlecht, Alter, Tumorstadium sowie die Lokalisation, Histologie und Behandlung des Primärtumors erfasst. Anschließend wurden die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen der Patienten dokumentiert. Es wurden Rezidive/Residualtumoren, Zweittumoren und Metastasen, die bei der Panendoskopie entdeckt wurden, erfasst sowie Hinweise auf malignes Geschehen bei der klinischen Hals-Nasen-Ohren-Untersuchung, der Computertomographie und der Anamnese wurden aufgenommen. Ebenfalls wurde das Überleben und

Gesamtüberleben (DSF/PSF) dokumentiert.

In der Nachsorgeuntersuchung wurde bei allen Patienten zunächst die Anamnese erhoben, außerdem wurde die Beschwerdesymptomatik sowie der subjektive Zustand des Patienten evaluiert und dokumentiert. Bei jedem Patienten erfolgte die klinische hals-nasen-ohrenärztliche Untersuchung; sie bestand aus der Otoskopie, der Rhinoskopie sowie der Palpation und B-Mode Sonographie der Halsweichteile. Intraoral wurden die Mundschleimhaut, die Zunge und der Rachen inspiziert und eine flexible Endoskopie wurde durchgeführt. Je nach Befund wurden weiterführende diagnostische Maßnahmen wie das Thoraxröntgen, die Halssonographie und/oder die Computertomographie des Halses vor der Panendoskopie angeordnet. Mit den Patienten wurde außerdem ein Termin für die routinemäßige Panendoskopie in Narkose sowie ein neuer Termin für die Tumorsprechstunde festgelegt.

3.4 Statistische Analyse

Die Aufnahme der Daten erfolgte zunächst mit MS Excel 2011, es wurde eine Tabelle angefertigt und für jeden Patienten wurden Geburtsdatum, Geschlecht, TNM-Klassifikation, UICC, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Lokalisation des Primärtumors, alle durchgeführten Panendoskopien, Computertomographien, klinische Untersuchungen sowie das Auftreten von Rezidiven oder Zweittumoren eingetragen.

Die deskriptive Statistik (Chi-Quadrat- und t-Test) wurde verwendet, um die demografischen Unterschiede darzustellen.
Zudem wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht, T-, N-, M-Klassifikation und Tumorlokalisation durchgeführt (Chi-Quadrat- und t-Test).

Aufgrund der im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erfolgten Wiederholungsmessungen (mehrere Panendoskopien/CT bei einem Patienten) wurde ein gemischtes logistisches Regressionsmodell zur Analyse der Daten verwendet. Als Outcome wurde das Vorhandensein eines Rezidivs zu der jeweiligen Nachuntersuchung betrachtet und alle Nachsorgeuntersuchungen eines Patienten wurden als Cluster (Patient als Random-Effekt) modelliert.

Als Prädiktoren wurden die Variablen Zeit seit Erstdiagnose, Geschlecht des Patienten, Alter, Tumorstadium sowie die Daten aus der Nachsorge (Anamnese, CT-Ergebnis, klinische Untersuchung und vorausgegangenes Rezidiv) in das Modell aufgenommen. Zudem wurden in die statistische Analyse alle klinisch relevanten Interaktionen der klinischen Parameter einbezogen. Um die Variable „Rezidivvergangenheit“ sinnvoll abzubilden, wurde diese auf drei verschiedenen Formen modelliert: „Rezidiv in der letzten Nachsorge“, „Gesamtanzahl Rezidive“ bzw. „jemals ein Rezidiv“. Zur Darstellung der Unterschiede zwischen diesen drei Ansätzen wurde die AUC (area under the curve) zum Vergleich verwendet.

Es zeigten sich nur marginale Unterschiede (p=0.3635), sodass sich für das klinisch praktikabelste Modell entschieden wurde.

Mit diesem Modell wurde eine Backward-Elimination mittels Likelihood ratio test durchgeführt, sodass alle nicht signifikanten Variablen ausgeschlossen werden konnten. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Die Effekte des resultierenden statistischen Modells wurden als Odds-Ratio (OR) dargestellt.

95% Konfidenzintervall und p-Wert wurden zur Darstellung der Signifikanz gewählt.

Weiterhin wurden die Sensitivität, Spezifität und die positiven/negativen Vorhersagewerte (npv, npv) für die verschiedenen Cut-offs ermittelt.

Zusätzlich generierten wir eine ROC (receiver operating characteristic) Kurve. Um den Einfluss der verschiedenen Cut-off-Punkte auf die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens zu zeigen.

Die Statistik wurde mittels Stata 12.1, STATA corporation, college station, Texas, US durchgeführt.

4. Ergebnisse

4. 1 Ergebnisse der deskriptiven Statistik

4.1.1 Patientengut

Das Patientenkollektiv besteht aus 204 HNSCC-Patienten, die regelmäßig an der Tumornachsorge teilnahmen. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik zusammengefasst. Von den 204 Patienten waren 76,5% (156) männlich und 23,5% (48) weiblich (Abbildung 1). Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1:3,3.

Abbildung 1

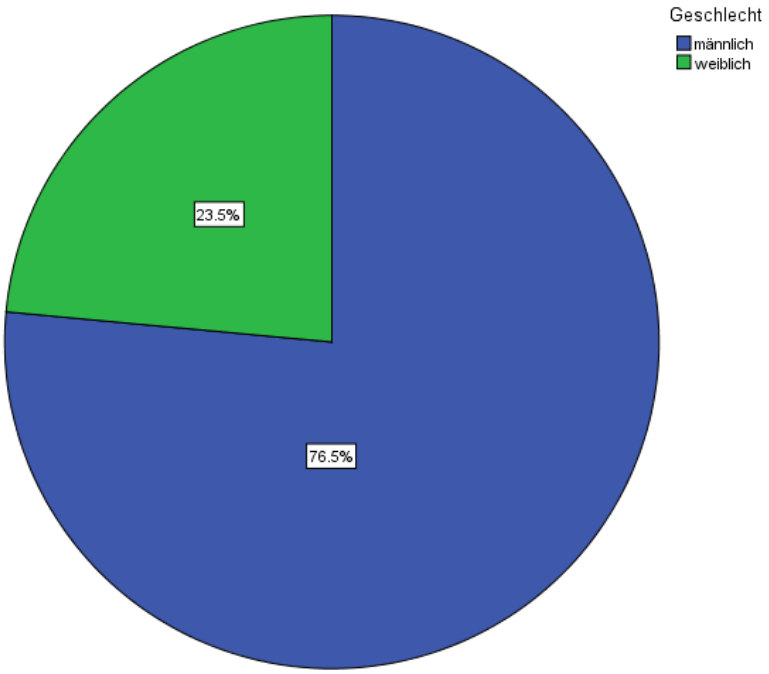

Abbildung 1: Geschlechterverteilung

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag zwischen 39 und 81 Jahren. Sowohl der Altersdurchschnitt des gesamten Patientenkollektivs als auch der geschlechtsgetrennte betrug 59 Jahre. Die Patienten zeigten einen Altersgipfel im Alter von 51 – 60 Jahren (n=77). Es folgt die Altersgruppe von 61 – 70 (n=59) (Tabelle 10/Abbildung 2).

Tabelle 10

Altersgruppen	Anzahl Patienten	%
31 – 40	4	2,0
41 – 50	36	17,6
51 – 60	77	37,7
61 – 70	59	28,9
71 – 80	26	12,7
81 – 90	2	1,0
Gesamt	**204**	**100**

Tabelle 10: Altersverteilung bei Erstdiagnose

Abbildung 2

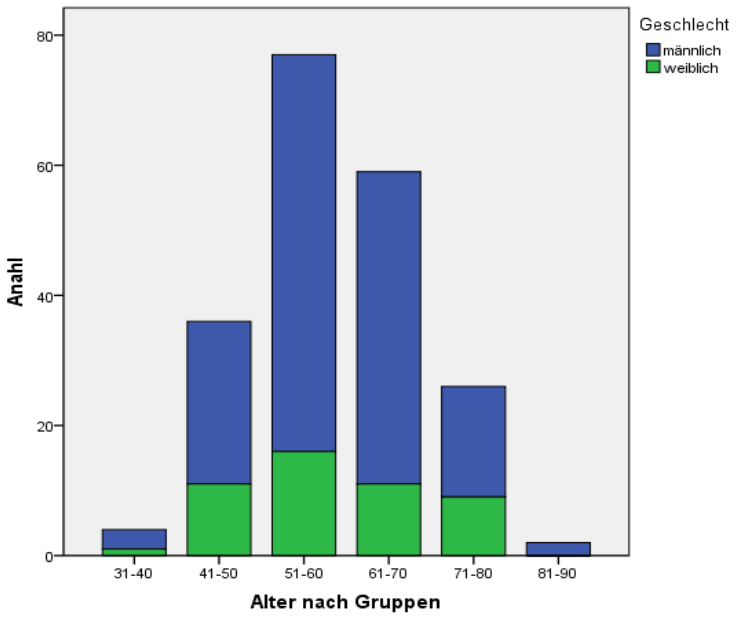

Abbildung 2: Alter nach Gruppen

4.1.2 Lokalisationen des Primärtumors

Tabelle 11 und Abbildung 3 zeigen die Verteilung der Lokalisationen der Primärtumoren.

Die Auswertung ergab, dass die häufigste Lokalisation mit 46,1% (n= 94) der Oropharynx war. Es folgte mit 36,8% (n=75) der Larynx und mit 17,2% (n=35) der Hypopharynx. Der Anteil am gesamten Pharynx betrug 63,3% (n=129). Dies entspricht einem Verhältnis von Pharynx zu Larynx von 1,7:1.

Tabelle 11

Lokalisation	Anzahl Patienten	%
Hypopharynx	35	17,2
Larynx	75	36,8
Oropharynx	94	46,1
Gesamt	**204**	**100**

Tabelle 11: Lokalisation des Primärtumors

Abbildung 3

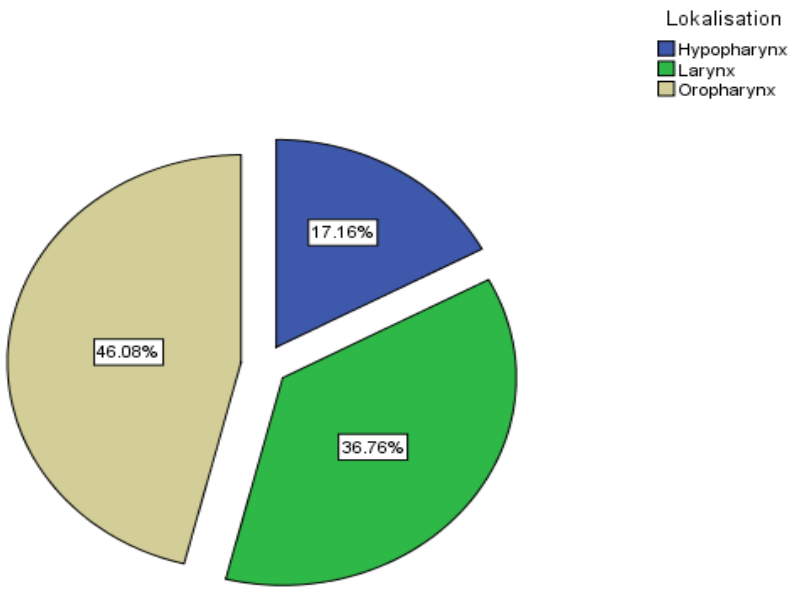

Abbildung 3: Lokalisation des Primärtumors

4.1.3 Tumorverteilung nach TNM und UICC

Alle 204 HNSCC-Patienten wurden durch das TNM-System (Classification of Malignant Tumours) und das der UICC (Union for International Cancer Control) klassifiziert.

T-Klassifikation

Tabelle 12 zeigt, dass 50% (n=102) der Tumoren in einem frühen Stadium, das heißt T1 und T2, diagnostiziert wurden, und die andere Hälfte in einem späten Stadium, das heißt T3 und T4 (Tabelle 12/Abbildung 4).

Tabelle 12

T	Anzahl Patienten	%
T1	45	22,1
T2	57	27,9
T3	48	23,5
T4	54	26,5
Gesamt	**204**	**100**

Tabelle 12: Stadium T1 – T4

Abbildung 4

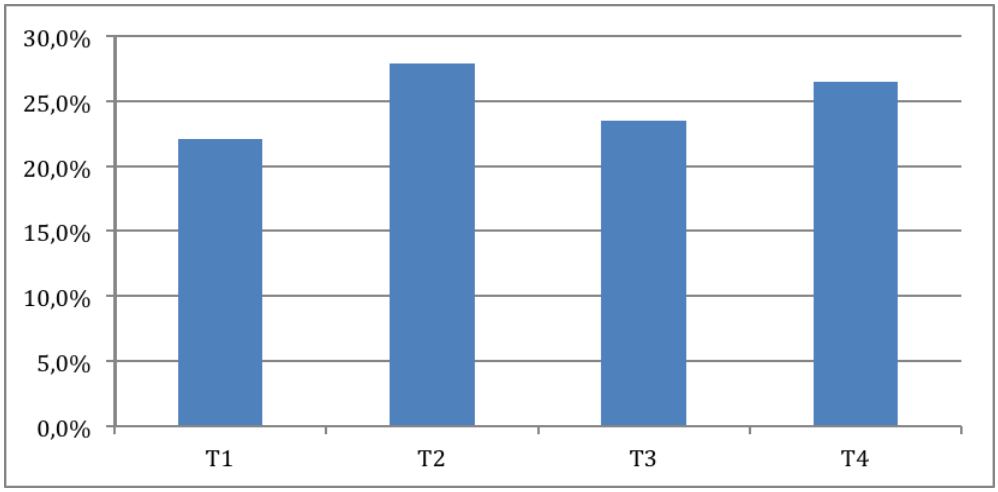

Abbildung 4: Verteilung T1 – T4

N-Klassifikation

Laut Lymphknotenstatus waren die meisten ohne Lymphknotenbefall N0 51,5% (n=105). Es folgt als zweithäufigstes N2 mit 30,9% (n=63). Die prozentuale Verteilung auf N1 betrug 12,7% (n=10) und N3 4,9% (n=10) (Tabelle 13/Abbildung 5).

Tabelle 13

N	Anzahl Patienten	%
N0	105	51,5
N1	26	12,7
N2	63	30,9
N3	10	4,9
Gesamt	**204**	**100**

Tabelle 13: Stadium N0 – N3

Abbildung 5

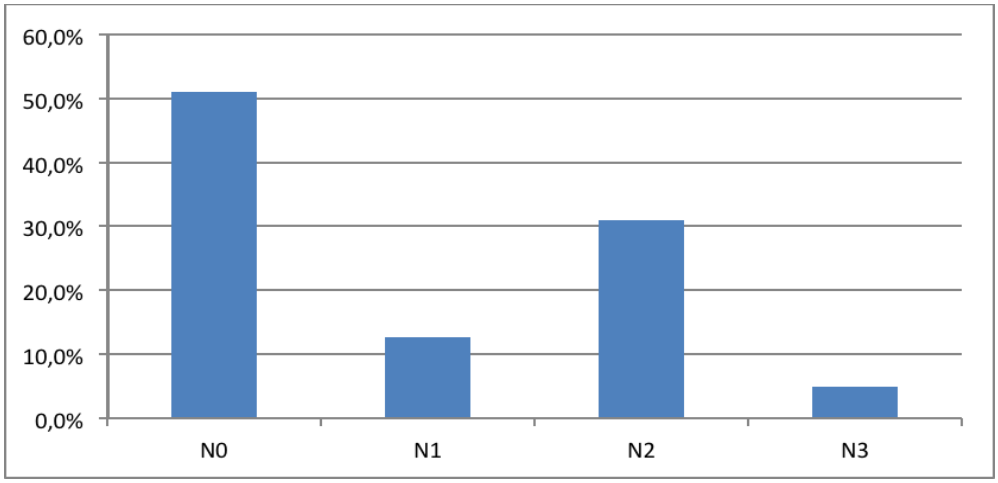

Abbildung 5: N0 – N3

M-Klassifikation

94,1% (n=192) der Patienten hatten keine Fernmetastasen (M0). Fernmetastasen (M1) wurden bei 4,4% (n=9) nachgewiesen. Bei 3 Patienten (1,5%) wurde kein Befund angegeben (Tabelle14/Abbildung 6).

Tabelle 14

M	Anzahl Patienten	%
M0	192	94,1
M1	9	4,4
Keine Angaben	3	1,5
Gesamt	**204**	**100**

Tabelle 14: M0/M1

Abbildung 6

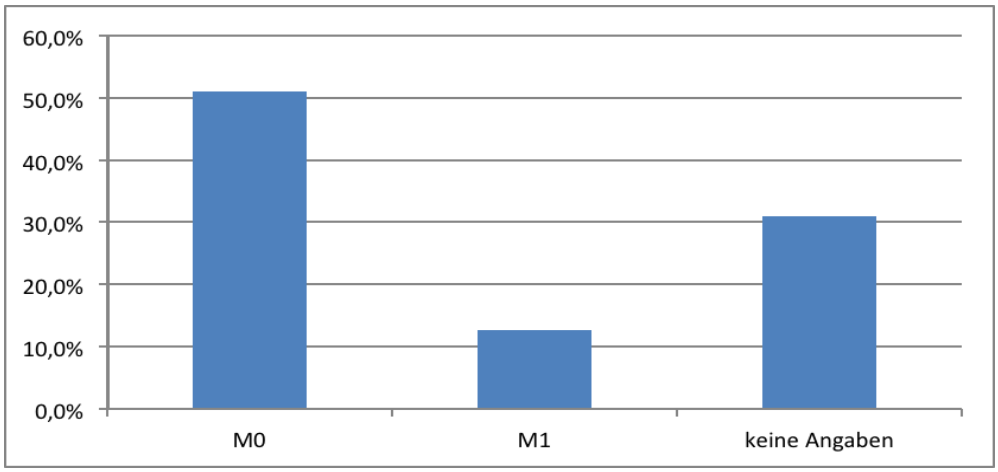

Abbildung 6: Verteilung von M0/M1

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading ergab, dass der Anteil an G2 72,1% (n= 147) betrug. Die prozentualen Anteile am Grading betrugen für G1 4,9 % (n=10), G3 22,5% (n=46) und G4 (1) 0,5% (Tabelle 15 /Abbildung 7).

Tabelle 15

G	Anzahl Patienten	%
G1	10	4,9
G2	147	72,1
G3	46	22,5
G4	1	0,5
Gesamt	**204**	**100**

Tabelle 15 : Grading G1 – G4

Abbildung 7

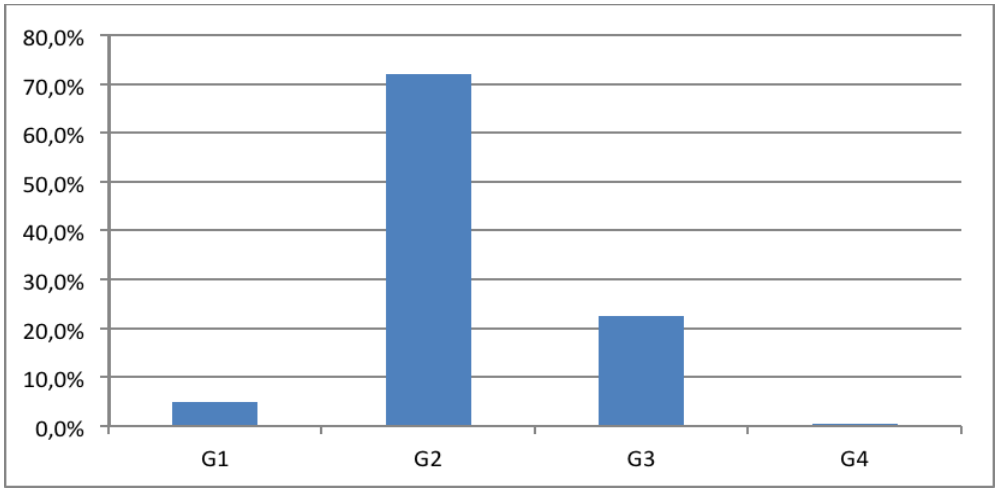

Abbildung 7: Verteilung von G1 – G4

Residualtumor

Bei 167 Patienten (81,9%) war kein Residualtumor nach initialer (chirurgischer) Therapie feststellbar. Die prozentuale Verteilung an R beträgt für R0 81,9%, R1 6,9%, R2 1,5%, RX 9,8%. (Tabelle 16/Abbildung 8).

Tabelle 16

R	Anzahl Patienten	%
R0	167	81,9
R1	14	6,9
R2	3	1,5
RX	**20**	**9,8**

Tabelle 16: R0 – RX

Abbildung 8

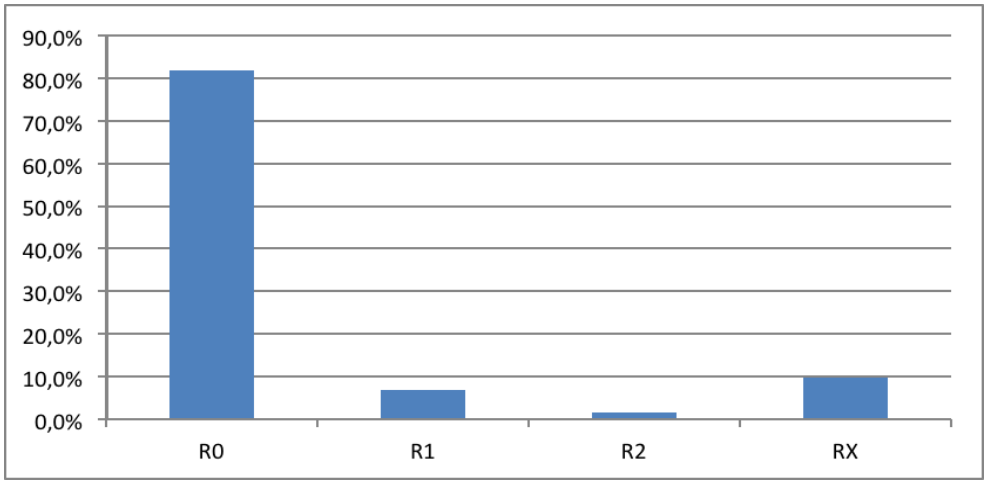

Abbildung 8: R0 – RX

Staging UICC

Das UICC-Stadium IV ist mit 89 Patienten am häufigsten vertreten (43,6%). Das Stadium II ist mit 42 (20,6%) das zweithäufigste, das Stadium III folgt mit 39 Patienten (19,1 %). Dem Stadium I wurden 34 Tumoren (16,7%) zugeordnet.

Abbildung 9

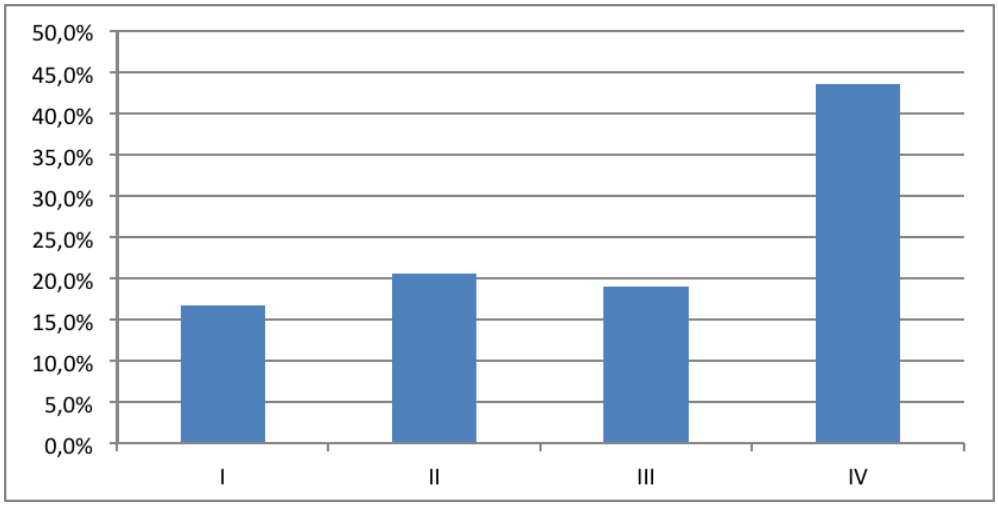

Abbildung 9: Stadium I – IV

Tabelle 17:

Klinische Parameter	Anzahl (%)
Geschlecht (männlich)	156 (76,5%)
Alter	59.3 (9.5)
Lokalisation	
Hypopharynx	35 (17,2%)
Larynx	75 (36,8%)
Oropharynx	94 (46,1%)
T Klassifikation / Original T stage	
T1	45 (22,1%)
T2	57 (27,9%)
T3	48 (23,5%)
T4	54 (26,5%)
N Klassifikation / Original N stage	
N0	105 (51,5%)
N1	26 (12,7%)
N2	63 (30,9%)
N3	10 (4,9%)
M Klassifikation / Original M stage	
M0	192 (94,1%)
M1	9 (4,4%)
No information	3 (1,5%)
UICC	
I	34 (16,7%)
II	42 (20,6%)
III	39 (19,1%)
IV	89 (43,6%)

Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse der deskriptiven Statistik (n=204)

4.1.4 Computertomographie (CT)

Bei den 204 Patienten wurden vom Jahre 2000 bis 2006 insgesamt 190 Computertomographien gemacht. Die Ergebnisse der Computertomographien wurden aus dem Datensatzregister der radiologischen Abteilung entnommen, welches zeigt, dass 116 (61,1%) der CT-Untersuchungen unauffällig waren und 74 auffällig (38,9%) (Abbildung 10).

Abbildung 10

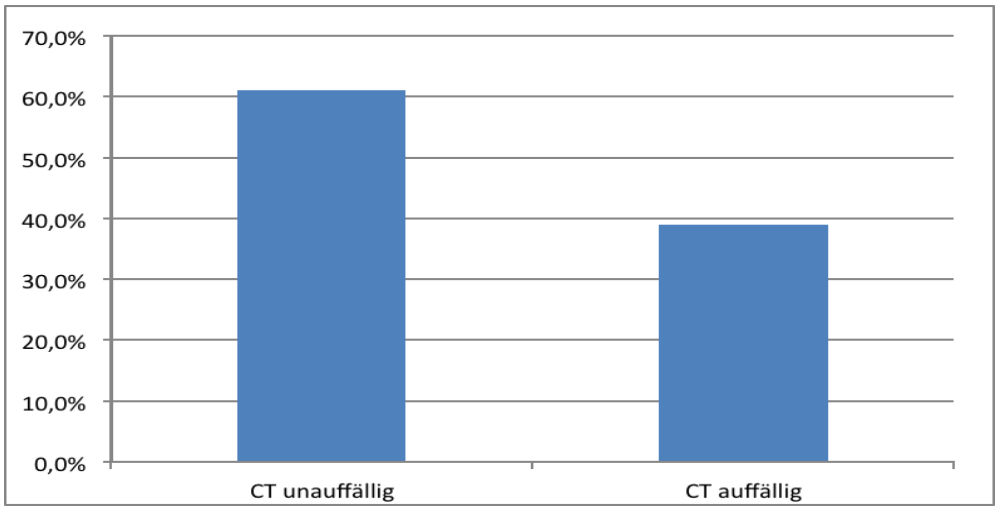

Abbildung 10: CT unauffällig/auffällig

Abbildung 11

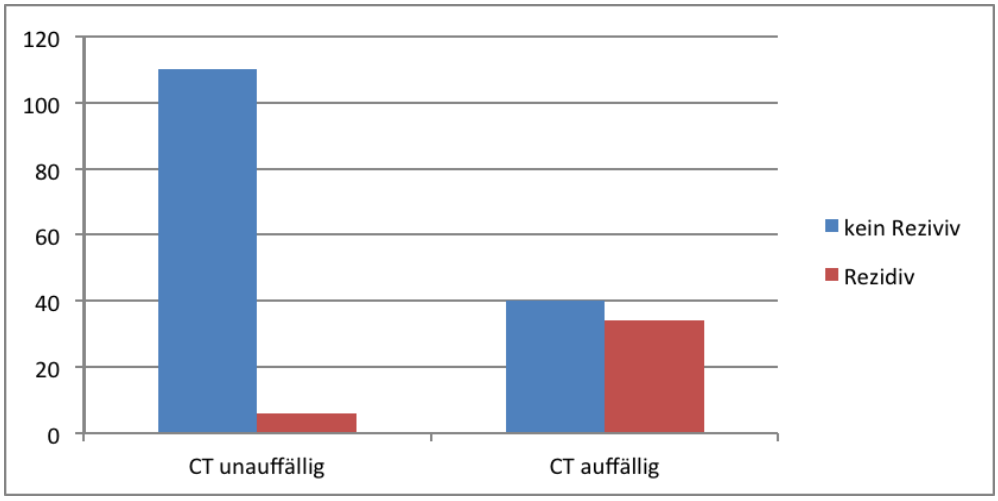

Abbildung 11: Anteil von Rezidiven bei CT unauffällig/auffällig

Von den 116 unauffälligen CT-Untersuchungen waren in der Panendoskopie auch 110 tumorfrei, allerdings wurden durch die Panendoskopien 6 (5,2%) Rezidive entdeckt. Von den 74 auffälligen CT-Untersuchungen wurde bei der Panendoskopie auch in 34 (46%) Fällen ein Rezidiv bestätigt, 40 (54%) Patienten hatten jedoch kein Rezidiv (Abbildung 11 / Tabelle 18).

Tabelle 18

	Rezidiv vorhanden	Rezidiv nicht vorhanden	Gesamt	%
CT auffällig	34	40	74	38,9
CT unauffällig	6	110	116	61,1
Gesamt	**40**	**150**	**190**	**100**

Tabelle 18: CT/Rezidiv (signifikanter Unterschied, chi=62,9, p=0,00)

Die Sensitivität des diagnostischen Tests betrug 85%. Das heißt 85% (n=34) der Rezidive wurden auch tatsächlich in der CT-Untersuchung als Rezidive erkannt. Bei 15% (n=6) der Rezidive zeigte das CT keine Auffälligkeit an. Somit waren 6 der Diagnosen falsch negativ. Die Spezifität betrug 73%, also wurden 73% (n=110) der nicht vorhandenen Rezidive durch die CT-Untersuchung als unauffällig gewertet, mithin als richtig negativ. In 40 Fällen gab es eine falsch positive Diagnose, das

heißt, es waren keine Rezidive vorhanden, das CT war allerdings auffällig. Die Prävalenz betrug 21,1%. Der positive prädiktive Vorhersagewert (PPV) lag bei 45,9% und der NPV (negative prädiktive Vorhersagewert) bei 94,8%.

4.1.5 Klinische Untersuchungen (KU)

Es wurden insgesamt 537 klinische Untersuchungen durchgeführt. Davon waren 3/4, also 403, unauffällig und 134, also ein 1/3, auffällig (Abbildung 12).

Abbildung 12

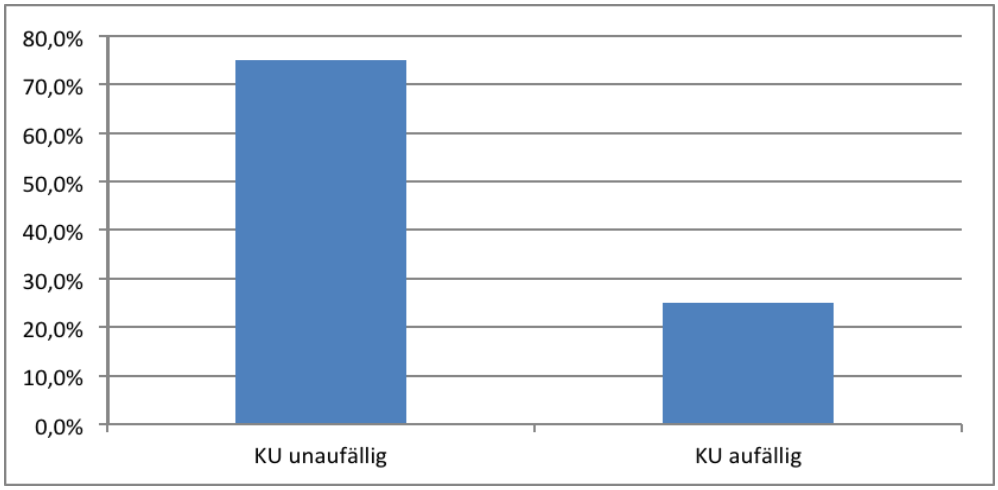

Abbildung 12: KU unauffällig/auffällig

Abbildung 13

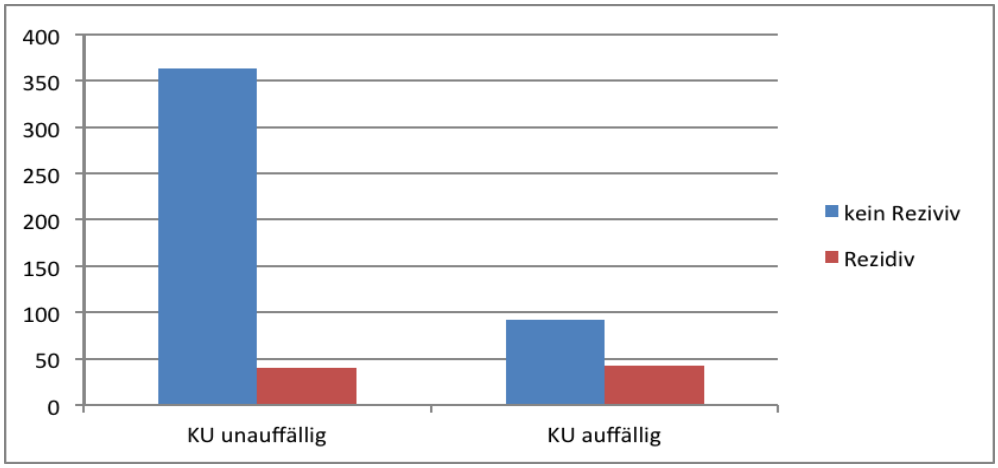

Abbildung 13: Anteil von Rezidiven bei KU unauffällig/auffällig

Von den 403 klinischen Untersuchungen, die unauffällig waren, hatten 40 (9,9%) Patienten ein Rezidiv und 363 (90,1%) kein Rezidiv. Von den 134 auffälligen klinischen Untersuchungen hatten 42 (31,3%) ein Rezidiv und 92 (68,7%) kein Rezidiv (Abbildung 13

Tabelle 19

	Rezidiv vorhanden	Rezidiv nicht vorhanden	Gesamt	%
Klinische Untersuchung auffällig	42	92	134	25
Klinische Untersuchung unauffällig	40	363	403	75
Gesamt	82	455	537	100

Tabelle 19: KU/Rezidiv (signifikanter Unterschied, chi=35,7 p=0,00)

Von 82 Patienten, die ein Rezidiv hatten, wurden 42 der Rezidive durch die klinische Untersuchung erkannt und in der Panendoskopie bestätigt. Die Sensitivität betrug somit 51,2%. 40 von 82 Patienten hatten ein Rezidiv, die klinische Untersuchung war allerdings unauffällig. Das heißt bei 48,8% (n=40) der Patienten war die Diagnose falsch negativ. Die Spezifität betrug 79,8%, das heißt 455 Patienten hatten kein Rezidiv, davon wurden durch die klinische Untersuchung 363 als richtig negativ erkannt. Bei 20,2 % der (n=92) Patienten, die kein Rezidiv hatten, war in der klinischen Untersuchung ein Rezidiv diagnostiziert worden. Die Diagnosen waren somit falsch positiv (Tabelle 19).

4.1.6 Patientenangabe (PA)

Insgesamt wurden die Patienten 537 Mal vor einer Panendoskopie in Narkose anamnestisch befragt. 370 (68,2%) Patienten gaben an, dass sie keine Auffälligkeit entdeckt hatten und beschwerdefrei

waren. Etwa 1/3 der Patienten (31,8%) gab eine Auffälligkeit an (Abbildung 14).

Abbildung 14

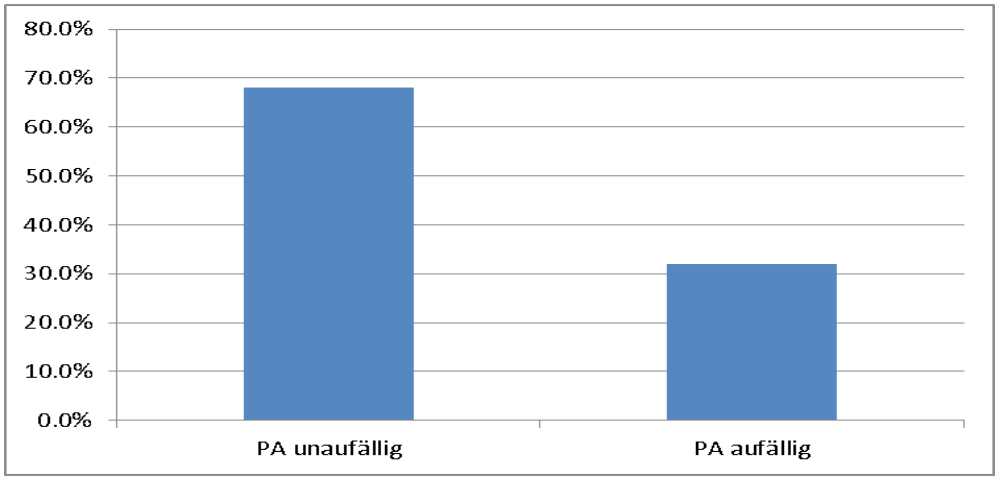

Abbildung 14: PA auffällig/unauffällig

Abbildung 15

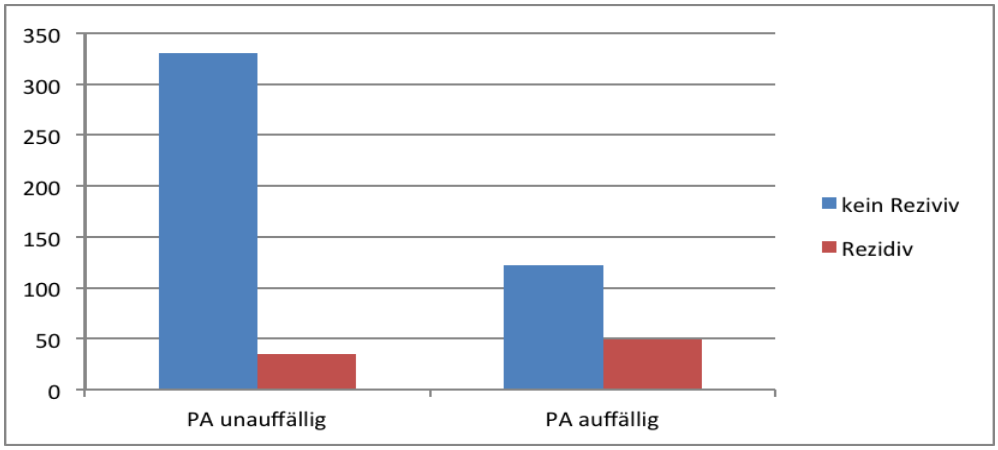

Abbildung 15: Anteil von Rezidiven bei PA auffällig/unauffällig

Von 171 Patienten, die angaben, dass sie eine Auffälligkeit hatten, hatten 49 (28,7%) ein Rezidiv und 122 (71,3%) kein Rezidiv. Von den 366 Patienten ohne Auffälligkeiten hatten 35 (9,6%) ein Rezidiv und 331 (90,4%) kein Rezidiv (Abbildung 15).

Tabelle 20

	Rezidiv vorhan-den	Rezidiv nicht vorhan-den	Gesamt	Ge-samt
Patientenangabe auffällig	49	122	171	31,8
Patientenangabe unauffällig	35	331	366	68,2
Gesamt	**84**	**453**	**537**	**100**

Tabelle 20: PA/Rezidiv (signifikanter Unterschied, chi=32,2 p=0.00)

Von 84 vorhandenen Rezidiven waren durch die Patienten 58% (n=49) richtig angegeben worden, also als auffällig. Die Sensitivität betrug somit 58%. 35 der 84 Patienten hatten ein Rezidiv, hatten jedoch angegeben, dass sie keine Auffälligkeiten hatten. Der Anteil an den falsch negativen Angaben beträgt also 41,7% (n=35). Die Panendoskopie ergab bei 73% (n=331) Patienten kein Rezidiv, diese Patienten hatten vorher auch keine Auffälligkeit angegeben. Die Spezifität beträgt somit 73%. 26% (n=122) der Angaben waren falsch positiv, das heißt der Patient hatte eine Auffälligkeit angegeben, aber es wurde kein Rezidiv festgestellt (Tabelle 20).

4.2 Ergebnisse der non-deskriptiven Statistik

Mithilfe der Daten wurde ausgewertet, inwiefern die Patientenangabe (PA), die klinische Untersuchung (KU), die Computertomographie (CT) sowie die Rezidivvergangenheit des Patienten als Prädiktoren für das Auftreten eines Rezidivs geeignet sind. Trat bei einem

Patienten eine Auffälligkeit bei einem der oben genannten Parameter auf, so wurde zum definitiven Ausschluss eines Rezidivs eine Panendoskopie durchgeführt.

Die Ergebnisse der Backward-Elimination zeigen, dass die Patientencharakteristika wie Geschlecht und Alter, Tumorstadium und Zeit seit der Erstdiagnose keinen signifikanten Einfluss auf die Entdeckung eines Rezidivs haben.

Nur die Parameter Patientenanamnese (PA), Computertomographie (CT), Rezidivvergangenheit und die klinische Untersuchung (KU) hatten einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs. Auch Wechselwirkungsterme zwischen den Patientencharakteristika und diesen Parametern hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs.

Im Vergleich von auffälligen versus unauffälligen CTs wurde eine fast 13-fach höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs (OR 12.74; 95%-CI: 4.22, 38.48; $p<0.001$) interpretiert.

Patientenanamnese (OR: 3.56; 95%-CI: 1.53, 8.27; $p=0.003$), klinische Untersuchung (OR: 6.22; 95%-CI: 2.73, 14.17; $p<0.001$) und Rezidivvergangenheit (OR: 4.33; 95%-CI: 1.38, 13.61; $p=0.012$) waren ebenfalls signifikante Prädiktoren für ein Rezidiv (Abbildung 16).

Vergleicht man die drei Ansätze für die Rezidivvergangenheit („Rezidiv in der letzten Nachsorge", „Anzahl aller Rezidive" und

„jemals ein Rezidiv”), so ergab sich beim letzten Modell eine nicht signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für „jemals ein Rezidiv” (AUC= 0.85; 95%-CI: 0.80, 0.90), bei „Anzahl aller Rezidive” (AUC= 0.84; 95%-CI: 0.79, 0.90) und „Rezidiv in der letzten Nachsorge” (AUC= 0.83; 95%-CI: 0.78, 0.89).

Die obigen Ergebnisse beziehen sich auf das Modell mit der Rezidivvergangenheit „jemals ein Rezidiv". Für dieses Modell ist die resultierende ROC-Kurve mit einigen klinisch relevanten Cut-Off-Punkten in Abbildung 17 dargestellt. Entsprechende Cut-Off-Punkte, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Abbildung 16

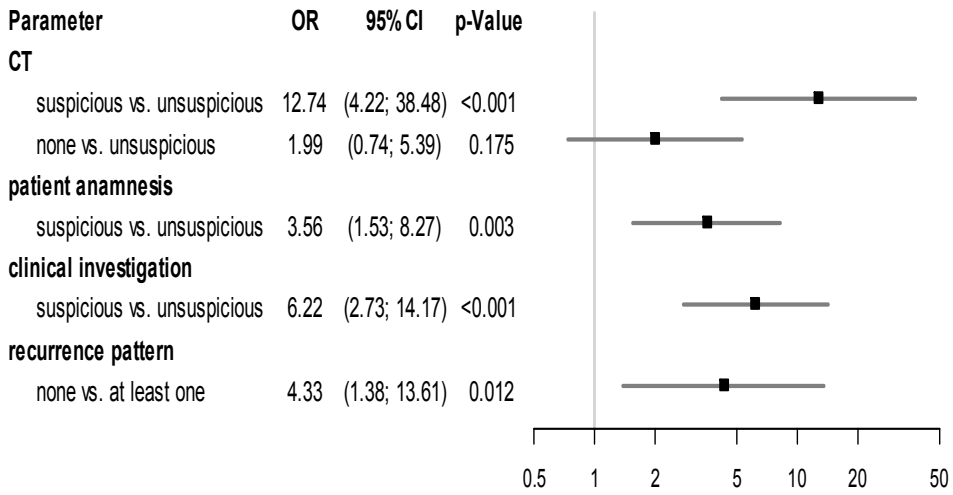

Abbildung 16: Odds-Ratio für klinische Parameter

Abbildung 17

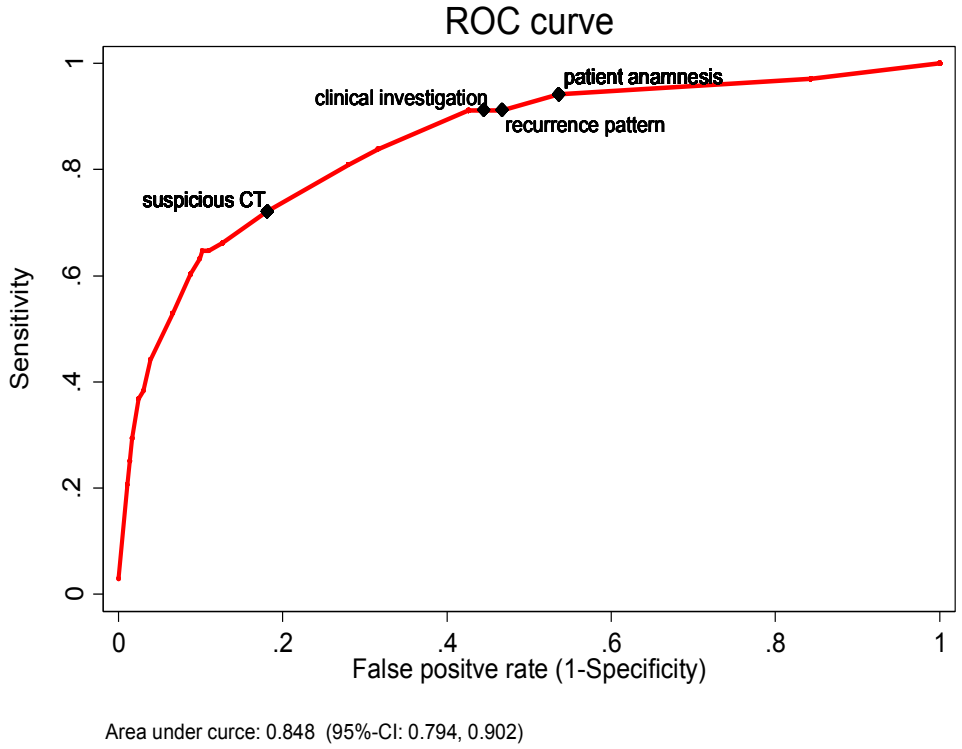

Abbildung 17: ROC-Kurve

Tabelle 21:

Cut-offs	Sensi-tivity	Speci-tifity	# of nega-tive tests	# of false nega-tives (1-npv)	# of posi-tive tests	# of true posi-tives (ppv)
patient anamnesis	94.1%	46.4%	173	4 (2.3%)	259	64 (24.7%)
recurrence pattern	91.2%	53.3%	200	6 (3.0%)	232	62 (26.7%)
clinical investi-gation	91.2%	55.5%	208	6 (2.9%)	224	62 (27.7%)
suspicious CT	72.1%	81.9%	317	19 (6.0%)	115	49 (42.6%)

432 panendoscopies with 68 recurrence patterns (prevalence: 15.7%)

Tabelle 21: PPV/NPV

5. Diskussion

Trotz Fortschritten in der Therapie von HNSCC ist die Überlebensrate für Kopf-Hals-Tumor-Patienten weiterhin gering. Sie beträgt nach 5 Jahren circa 55%. Es wird berichtet, dass 25% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose an einem Zweittumor erkranken (Song et al. 2010, Cooper et al. 2009, Pisani et al. 2002). Weltweit beträgt der Anteil von Kopf-Hals-Tumoren 6% an allen neuen Krebsfällen und 5,2% an allen Todesfällen durch Krebs (Patel und Shah 2009). Die Früherkennung und rechtzeitige Behandlung ist für die Patienten deshalb entscheidend.

Zunächst sollen die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dieser Studie diskutiert werden, das Verhältnis von Männern zu Frauen, die Lokalisation des Primärtumors und die TNM-Klassifikation. Anschließend soll anhand der Ergebnisse diskutiert werden, ob die routinemäßig durchgeführte Panendoskopie in der Nachsorge zur Entdeckung von Malignitäten bei symptomlosen Patienten sinnvoll ist oder ob sie durch die Computertomographie, die klinische Untersuchung inklusive der flexiblen Endoskopie, die Anamnese und den Parameter Rezidivvergangenheit ersetzt werden kann.

5.1 Verhältnis Männer zu Frauen

In dieser Studie erkrankten mehr Männer als Frauen an Kopf-Hals-Tumoren; das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 3:1. Am häufigsten waren Patienten mittleren bis höheren Alters betroffen. Dies ist in Übereinstimmung mit den meisten anderen Studien (Stoeckli et al. 2003, Hojgaard und Specht 2007, Llewellyn et al. 2003). Einige neuere Studien haben eine erhöhte Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren unter jungen Erwachsenen festgestellt; in unserer Untersuchung ist jedoch die Häufigkeit von jungen Patienten (n = 40, <50 Jahre alt, 19,6%) mit Kopf-Hals-Tumoren niedriger als die von älteren Patienten (n = 164, > 50 Jahre, 80,4%), (Llewellyn et al. 2003, Schantz und Yu 2002). In unserer Studie waren nur 2% der Patienten (n=4) mit Kopf-Hals-Tumoren ≤ 40 Jahre alt. Dies steht im Einklang mit den jüngsten Ergebnissen einer analytischen Querschnittstudie in der iranischen Bevölkerung. Dort wurde auch festgestellt wurde, dass nur 5,7% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ≤ 40 Jahre alt sind (Mafi et al. 2012). Auf der anderen Seite variiert der Prozentsatz jüngerer und älterer Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren stark, je nachdem wie die Alterspanne definiert wurde (Llewellyn et al. 2001). Wenn als „jung“ alle Patienten unter 45 Jahren definiert wurden, betrug die relative Häufigkeit der an Kopf-Hals-Tumoren erkrankten jungen Erwachsenen in unserer Untersuchung 17,6%, im Vergleich zu 2%, wenn die Definition von „jung“ bei jünger als 40 Jahre lag. Llewellyn et al. (2001) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In ihrer Studie war die relative Häufigkeit

junger Erkrankter 6,7% bei einer Altersklassifizierung von „jung“ als ≤ 45 Jahre, im Vergleich zu 0,4-3,6%, wenn das Alter „jung“ ≤ 40 Jahre definiert wurde.

5.2 Lokalisation des Primärtumors (Indextumors)

Die Panendoskopie, die in der Kopf-Hals-Chirurgie und Onkologie der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), in Deutschland von 2000 bis 2006 durchgeführt wurde, um die Lokalisation eines primären Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx oder des Larynx festzustellen, ergab, dass die meisten Tumoren im Oropharynx lokalisiert waren (46%). Dies ist in Übereinstimmung mit Stoeckli et al. (2001) und Haas et al. (2001). Anderseits fanden Hujala et al. (2005) sowie Hordijk et al. (1989) heraus, dass der Primärtumor häufiger im Larynx lokalisiert ist.

5.3 TNM-/UICC-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome

Die Einteilung der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs erfolgte nach der TNM-Klassifikation (Classification of Malignant Tumours) und der UICC-Klassifikation (Union for International Cancer Control). Nach UICC ist in dieser Studie das Stadium IV mit 89 Patienten am häufigsten vertreten (43,6%). Das Stadium II ist mit 42 Patienten (20,6%) das zweithäufigste und es folgt das Stadium III mit 39 Patienten (19,1%). Stadium I wurden 34 Tumoren (16,7%)

zugeordnet. Stoeckli et al. (2001) kamen zu ähnlichen Ergebnissen; Stadium IV war am häufigsten, Stadium II am zweithäufigsten vertreten, danach folgten Stadium I und III. Bei Haas et al. (2001) war Stadium IV auch am häufigsten vertreten, Stadium II jedoch am geringsten.

Nach der TNM-Klassifikation wurden in 50% der Fälle die Karzinome als T1 oder T2 (frühzeitig) eingestuft und bei der anderen Hälfte (50%) als T3 oder T4. Interessanterweise zeigten die Ergebnisse unserer Studie eine etwa gleichmäßige Verteilung der T1 – T4-Tumoren (Tabelle 12). Dies steht im Gegensatz zu den vorhergehenden Studien von Rodriguez-Bruno et al. (2011) und Haas et al. (2001). In unserer Studie hatte fast die Hälfte der Patienten keine Lymphknotenmetastasierung (N0) und die meisten hatten keine Fernmetastasen M0 (Tabelle 14), dies wiederum stimmt mit den Ergebnissen von Rodriguez-Bruno et al. (2011) und Haas et al. (2001) überein.

5.4 Routine- Panendoskopie

In den vergangenen drei Jahrzehnten wurden Innovationen in der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eingeführt, um die Qualität der Behandlung und das Überleben der Patienten zu verbessern. Trotz allem haben sich die Überlebensraten nicht wesentlich verbessert. Kopf-Hals-Tumoren haben aufgrund ihrer anatomischen Lage große Auswirkungen auf lebenswichtige Funktionen (Ramos et al. 2010). Daher ist die rechtzeitige

Erkennung von Kopf-Hals-Tumoren und die Optimierung therapeutischer Strategien unabdingbar für eine erfolgreiche Patientenbehandlung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Panendoskopie zur Entdeckung von Rezidiven und Zweittumoren relevant ist und ein wichtiges diagnostisches Untersuchungsmittel darstellt. Allerdings zeigt diese Studie auch, dass man viele Routine-Panendoskopien vermeiden kann, wenn die Panendoskopie nur bei Auffälligkeit bestimmter diagnostischer Parameter (Prädiktoren) durchgeführt wird. Als diagnostische Parameter (Prädiktoren) wurden die radiologische Diagnostik (CT), die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie die bisherige Rezidivvergangenheit gewertet. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie besteht in der Erkenntnis, dass Patienten, bei denen eine Auffälligkeit im CT gesehen wurde, im Vergleich zu Patienten, bei denen das CT unauffällig war, ein etwa 13-fach höheres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs hatten. War die klinische Untersuchung auffällig, so hatten die Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne Auffälligkeit in der klinischen Untersuchung ein 6-fach höheres Risiko eines Rezidivs. Bei Patienten mit anamnestischen Beschwerden lag im Vergleich zu den Patienten ohne Angabe von Beschwerden ein etwa 4-fach höheres Rezidivrisiko vor. Hatte eine Patient bereits ein Rezidiv in der Vorgeschichte, stieg sein Risiko um etwa das 4- fache an, erneut ein Rezidiv zu entwickeln im Vergleich zu einem Patienten, der bisher rezidivfrei war. Würde man die Panendoskopie nur dann

durchführen, wenn einer der Prädiktoren auffällig ist, das heißt die klinische Untersuchung, die CT oder die Patientenangabe, dann hätte man eine Sensitivität von 94,1% bei einer Spezifität von 46,4% in unserer Studie. Dieses Ergebnis rechtfertigt, bei Patienten eine Panendoskopie nur dann durchzuführen, wenn einer der diagnostischen Parameter auffällig ist. Also wenn in der klinischen Untersuchung oder dem CT ein Verdacht auf ein Rezidiv festgestellt wird beziehungsweise wenn die Patienten selbst Auffälligkeiten beobachten oder wenn der Patient aufgrund eines vorangegangenen Rezidivs ein erhöhtes Risiko hat. Man könnte hier anmerken, dass bei diesem Vorgehen nicht symptomatische frühe Rezidive unentdeckt bleiben könnten. Geht man von dem obigen Ansatz aus, hätte man in unserer Studie 4 von 68 (5,9%) Rezidiven übersehen. Es stellt sich die Frage, ob eine in dieser Weise symptomorientierte Panendoskopie nicht dazu führen könnte, dass viele Rezidive unentdeckt blieben. Schaut man in die Literatur, kommen die meisten Autoren zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz von synchronen Primärtumoren, welche durch die Panendoskopie entdeckt werden, gering und die Verbesserung des Gesamtüberlebens nicht nachgewiesen ist (Shaha et al. 1988).

Parker und Hill (1988) haben postoperativ eine Inzidenz von 7,2% synchroner Primärtumoren bei 208 Patienten gefunden. Durch die Panendoskopie wurden nur 1,9% der Tumoren entdeckt, die vorher durch die klinische Untersuchung und durch einfache radiologische Untersuchungen nicht festgestellt werden konnten. Hordijk et al. (1989) stellten die Nutzung der Panendoskopie aufgrund der

geringeren Inzidenz von synchronen Primärtumoren (1,6%) infrage, die sie bei ihrer Studie erfasst hatten. Davidson et al. (2000) gelangten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sie eine geringe Inzidenz von synchronen Zweittumoren in ihrer Studie nachweisen konnten, und folgerten daraus, dass die Panendoskopie wenig Gewinn bei Patienten mit Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich bringt. In einer anderen Studie stellten die Autoren die Rolle der Bronchoskopie und Ösophagoskopie in Gegenwart eines normalen thorakalen CT infrage aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl von zweiten ösophagealen und/oder Primärtumoren der Lunge (Guardiola et al. 2004).

Hordijk et al. (1989) fanden in ihrer Studie heraus, dass durch die Panendoskopie nur 1 – 2% synchrone Tumoren entdeckt wurden. Laut diesen Autoren sollte die Rechtfertigung für die Durchführung dieses zeitaufwendigen Verfahrens daher ständig infrage gestellt werden.

Demnach ist ein Rückgang der routinemäßigen Panendoskopie in der Untersuchung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu beobachten. Dieser therapeutische Trend wurde auch in einer britischen Studie festgestellt (Kerawala et al. 2009). Dort wurde eine allmähliche Abkehr von der routinemäßigen Untersuchung unter Narkose bei der Beurteilung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx beobachtet. Nach Meinung von Kerawala et al. (2009) sind die in

diesen anatomischen Bereichen vorkommenden Erkrankungen durch eine Biopsie in örtlicher Betäubung zugänglich.

Die Nachteile, die in unserer Klinik wie auch in anderen Kliniken auf der ganzen Welt bezüglich der routinemäßigen Panendoskopie beobachtet wurden, waren die Anwendung starrer Instrumente und die damit verbundenen posttherapeutischen Nebenwirkungen, der Zeitaufwand und die Kosten. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Pattani et al. (2011), Hordijk et al. (1989) und Levine und Nielsen (1992).

Die Komplikationsrate der Panendoskopie in dieser Patientengruppe betrug 0 von 432. Keine Komplikationen (0 von 224) wurden auch von Davidson et al. (2000) bemerkt. Während des Zeitraums der aktuellen Studie gab es keine Morbidität. Ähnliche Beobachtungen machten auch Hordijk et al. (1989).

CT im Vergleich zur Panendoskopie

Bis heute ist die Panendoskopie für viele HNO-Ärzte die Untersuchungsmodalität der Wahl (Goldstandard), (Rennemo et al. 2011, Rodriguez-Bruno et al 2011, Guardiola et al 2006, Hujala et al. 2005, Levine und Nielsen 1992, McGuirt et al. 1985, Leipzig et al. 1985). Die Verbesserung der bildgebenden Verfahren hat die Indikationen für die Panendoskopie jedoch reduziert. Hervorzuheben sind die positiven Eigenschaften dieser Modalitäten:

Wirtschaftlichkeit, Effizienz, Genauigkeit der Rekonstruktion anatomischer Strukturen und Bereitstellung von detaillierten anatomischen Informationen ohne Komplikationen. Es ist anzumerken, dass all diese Modalitäten auch ihre diagnostischen Grenzen erreichen. Die radiologischen Modalitäten unterscheiden sich von der Panendoskopie laut Levine und Nielsen (1992) bezüglich der Kosten, was ein wichtiger Faktor sei.

Ihre Untersuchung hat gezeigt, dass Veränderungen an der Schleimhaut in einem sehr frühen Stadium mit beiden Untersuchungsmethoden, sowohl der Panendoskopie als auch der CT-Untersuchung, diagnostiziert werden können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der Ansatz, eine Panendoskopie bei einer Auffälligkeit in einem der klinischen Parameter durchzuführen, einen günstigen Einfluss auf die Behandlung der Patienten hätte, denn in 173 von 432 Fällen (40%) könnten unnötige invasive Eingriffe (Panendoskopie unter Vollnarkose) theoretisch vermieden werden. Zusätzlich könnte die Panendoskopie bei Patienten unterlassen werden, bei denen die diagnostischen Parameter zufriedenstellend waren, beispielsweise wenn die CT-Untersuchung keine klinischen Anzeichen auf ein Rezidiv zeigte.

In einer retrospektiven Studie aus Frankreich fand man heraus, dass die PET (Positronen-Emissions-Tomographie)/CT eine direkte Auswirkung auf die Patientenbehandlung hat, da in 8 von14 Fällen (57%) unnötige Panendoskopien vermieden werden konnten (Fakhry et al. 2007). In ähnlicher Weise hat eine aktuelle Studie gezeigt, dass

die PET/CT die Detektion eines Primärtumors von 25% bis 55% erhöht (5 vs. 11 Probanden), (Rudmik et al. 2011).

Pattani et al. (2011) berichten in ihrer retrospektiven Studie, dass die PET/CT bei 12 von 23 Patienten einen unbekannten Primärtumor identifiziert hat (52%), und dass dies in allen 12 Fällen durch eine Panendoskopie bestätigt wurde. Von den verbliebenen 11 Patienten wurde durch die Panendoskopie jedoch nur in einem Fall (9%) der Primärtumor entdeckt. Auf der anderen Seite lag die Erkennungsrate eines Primärtumors mit der CT-Untersuchung bei etwa 22% (Pavlidis und Plataniotis 2011).

Insgesamt hat das CT gegenüber der Routinepanendoskopie einige Vorteile. Für das CT spricht unter anderem, dass die Wartezeit für die Patienten kürzer ist. Dies stellt für die Patienten und für die Behandlung einen positiven Aspekt dar. Außerdem vermeidet die Computertomographie, dass die Patienten postoperativ unter Mundtrockenheit, Schmerzen, Sprach- und Schluckstörungen leiden. Viele Patienten mit Kopf- und Halstumoren haben Schwierigkeiten mit der Atmung, dem Schlucken, dem Flachliegen und Stillhalten. Die Computertomographie ist die einzige bildgebende Methode, die in diesen Fällen toleriert werden kann (Lewis-Jones und Colley 2011). Dies ist ein Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren.

Im Staging von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes fanden wir heraus, dass die CT im Vergleich zur Panendoskopie eine ähnliche Genauigkeit anzeigt.

Mit den neuen Technologien im Bereich des CT (modern multi-slice

CT) können in wenigen Expositionssekunden große Mengen an Daten generiert werden und aus diesen können Bilder mit einer hohen Auflösung in allen Ebenen erzeugt werden (Lewis-Jones und Colley 2011). Ein Nachteil der CT ist die Strahlenbelastung des Patienten. Ein weiterer Vorteil ist jedoch, dass die CT im Vergleich zur Panendoskopie eine kostengünstige Behandlung ist. Allerdings gibt es zu dieser Thematik sehr wenig Literatur. Davidson et al. (2000) zeigten auch in einem theoretischen Modell, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass die Routinepanendoskopie kostengünstiger sein könnte.

5.6 Patientenangabe und klinische Untersuchung

In der Literatur wurde oftmals die Relevanz der Patientenangabe diskutiert. Benninger et al. (2001) beschrieben 1993 die symptomorientierte, selektive Endoskopie als effizientes und kosteneffektives Verfahren, um Patienten mit synchronen Primärneubildungen zu evaluieren. In ihrer Studie aus dem Jahr 2001 kamen sie zu dem Ergebnis, dass die symptomorientierte, selektive Endoskopie eine effektive Alternative zur routinemäßigen Panendoskopie in der Entdeckung von synchronen Primärtumoren darstellt. In ihrer retrospektiven Studie kommen Flynn et al. (2010) zu dem Ergebnis, dass regionale und Fernmetastasen nur in 20% der Fälle vom Kliniker entdeckt wurden, dagegen in 66% der Fälle durch die Patienten selbst.

Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass trotz regelmäßiger

Nachkontrollen im Rahmen der Tumornachsorge etwa 50% aller Rezidive oder Metastasen erst durch richtungsweisende Beschwerden entdeckt werden und nicht frühzeitig im asymptomatischen Stadium (Wolfensberger 1988, Bier 1999).

Ritoe et al. (2004) kamen zu dem Ergebnis, dass nur in 2% aller Routineuntersuchungen ein asymptomatisches Rezidiv entdeckt wurde.

Somit sind die Angaben des Patienten, wie auch in dieser Studie bestätigt wurde, ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen von Rezidivgeschehen.

Boysen et al. (1992) zeigten in ihrer Studie, dass 61% der Rezidive durch Symptome und Zeichen der Patienten diagnostiziert wurden und nur 39% durch die klinische Untersuchung. Er schlägt vor, dass die Patienten über die möglichen Zeichen eines Rezidivs am Hals informiert und instruiert werden sollten. Snow (1992) wiederum lehnt dies ab, da es nach seiner Auffassung heutzutage Methoden gibt, die eine frühe Entdeckung von Lymphknotenmetastasen erlauben und genauer sind als die Palpation durch einen Untersucher beziehungsweise den Patienten selbst.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Auffassung, dass die Patientenangabe und die klinische Untersuchung wichtige Hinweise auf das Vorliegen von Rezidiven bieten.

Rivelli et al. (2011) untersuchten, ob Rezidive und Lymphknotenmetastasen erst durch die klinische Untersuchung oder

bei der Computertomographie entdeckt werden. Ihre Ergebnisse zeigten, dass bei 32 von 294 Patienten mit Lymphknotenmetastasen 25 erst klinisch entdeckt wurden und 7 bei der routinemäßigen CT-Untersuchung. Bei den Rezidiven, die bei 36 von 294 Patienten auftraten, wurden 32 klinisch entdeckt und 4 bei den routinemäßigen CT-Untersuchungen. Sie kommen daher zu dem Ergebnis, dass die klinische Untersuchung die diagnostische Grundlage bildet und die routinemäßige CT-Aufnahme für die Entdeckung von Lymphknotenmetastasen und Rezidiven indiziert sei.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, dass zur geeigneten Nachsorge von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) die frühzeitige Entdeckung und Behandlung von Tumorrezidiven sehr wichtig ist. Diese Studie unterstützt den Routineeinsatz radiologischer Verfahren (CT) anstelle der Routinepanendoskopie bei asymptomatischen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Ausgehend von der Fragestellung, ob die routinemäßige Panendoskopie von Relevanz ist, kann man aus dieser Studie schließen, dass auf ebendiese bei symptomlosen Patienten verzichtet werden kann. Die Daten zeigen, dass Patienten, die anamnestisch (Patientenangabe) unauffällig waren, in der klinischen und/oder radiologischen Untersuchung keinen suspekten Befund aufwiesen und keine Rezidivvergangenheit vorzuweisen hatten, meist auch bei der Routinepanendoskopie kein Rezidiv gefunden

werden konnte.

Verfolgt man diesen Ansatz, entlastet man die Patienten von einem operativen Eingriff in Narkose. Dies würde den Patienten helfen, indem postoperative Beschwerden und anästhesiologisch bedingte Nebenwirkungen verringert werden. Nach unseren Daten kann man auf die Panendoskopie bei in oben genannten Parametern asymptomatischen Patienten in unserem Nachsorgeverfahren verzichten. Die Nachsorge von HNSCC Patienten verliert durch den Verzicht auf eine Routinepanendoskopie nicht an Sensitivität und Spezifität. Schränkt man die Indikation für die Panendoskopie ein, so erfolgt die Nachsorge individueller und die (Nachsorge-) Untersuchungen können im Hinblick auf die klinischen und radiologischen Untersuchungen intensiviert werden. Allerdings sollte bei Auffälligkeiten in einem der Parameter (CT, klinische Untersuchung, Anamnese oder Rezidivvergangenheit) auf die Panendoskopie zurückgegriffen werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ. (2012) Clinical trial design in head and neck cancer: what has the oncologist learned? Lancet Oncol. 13(7):318-23.
2. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. (2005) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press.
3. Benninger MS, Shariff A, Blazoff K. (2001) Symptom-directed selective endoscopy: Long-term efficacy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 127(7):770-
4. Bhandari T. (2006) The role of panendoscopy in the staging of high risk head & neck squamous cell carcinoma prior to therapy: Is it of value? In: ASCO Annual Meeting; 2006.
5. Bier H, Schultze M, Ganzer U. (1993) References for after-care of tumour patients. [Article in German] HNO. 41(1):47-54.
6. Billroth T (1889) Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 15 Vorlesungen: Ein Handbuch für Studierende und Ärzte 14. Riemer, Berlin, 980.
7. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther F. (1992) The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 28(2-3):426-430.
8. Buchbender C, Treffert J, Lehnerdt G, et al. (2012) Virtual 3-D (1)(8)F-FDG PET/CT panendoscopy for assessment of the upper airways of head and neck cancer patients: a feasibility study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 39(9):1435-40.

9. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, et al. (2004) The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer. 108(5):741-9.
10. Clauditz TS, Wang CJ, Gontarewicz A, et al. (2012) Expression of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 in squamous cell carcinomas of the head and neck. J Oral Pathol Med. 42(2):125-32.
11. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. (2009) National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. Head Neck. 31(6):748-58.
12. Craig DM, Triedman LJ (1986) Four primary malignant neoplasms in a single patient. J Surg Oncol. 32(1): 8-10.
13. Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, Freeman J, Gullane P. (2000) The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. Head Neck. 22(5):449-54.
14. Deng Z, Hasegawa M, Yamashita Y, et al. (2012) Prognostic value of human papillomavirus and squamous cell carcinoma antigen in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 103(12):2127-34.
15. De Visscher Av, Manni JJ. (1994) Routine long- term follow up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Surg. 120(9):934-9.
16. De Vries N, Gluckmann NL (1990) Multiply primary tumors in the head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 253: 319-324.
17. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U,

Westhofen M. (2000) Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 126(12):1457-61.

18. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 356(19):1944-56.
19. Elango JK, Gangadharan P, Sumithra S, Kuriakose MA. (2006) Trends of head and neck cancers in urban and rural India. Asian Pac J Cancer Prev. 7(1):108-12.
20. Elango K, Suresh A, Erode E, et al. (2011) Role of Human Papilloma Virus in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. Asian Pacific J Cancer Prev. 12:889-896.
21. Fakhry N, Lussato D, Jacob T, Giorgi R, Giovanni A, Zanaret M. (2007) Comparison between PET and PET/CT in recurrent head and neck cancer and clinical implications. Eur Arch Otorhinolaryngol. 264(5):531-8.
22. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 18(3):581-92.
23. Flynn CJ, Khaouam N, Gardner S, Higgins K, Enepekides D, Balogh J, MacKenzie R, Singh S, Davidson J, Poon I. (2010) The value of periodic follow-up in the detection of recurrences after radical treatment in locally advanced head and neck cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 22(10):868-73.

24. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 349(22):2091-8.
25. Gillison M. (2004) Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. Semin Oncol. 31(6):744-54.
26. Gluckman JL. (1979) Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. Arch Otolaryngol. 105(10):597-8.
27. Goon PK, Stanley MA, Ebmeyer J, et al. (2009) HPV & head and neck cancer: a descriptive update. Head Neck Oncol. 1:36.
28. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. (2006) Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 14(2):85-8.
29. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, Poissonnet G, Marcy PY, Otto J, Poudenx M, Francois E, Bensadoun RJ, Thyss A, Demard F, Schneider M. (2004) Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan. Cancer. 101(9):2028-33.
30. St Guily JL, Borget I, Vainchtock A, Remy V, Takizawa C. (2010) Head and neck cancers in France: an analysis of the hospital medical information system (PMSI) database. Head Neck Oncol. 2:22.
31. Haas I, Hauser U, Ganzer U. (2001) The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 258(4):177-83.

32. Hojgaard L, Specht L. (2007) PET/CT in head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 34(9):1329-33.
33. Hordijk GJ, Bruggink T, Ravasz LA. Panendoscopy: a valuable procedure? (1989) Otolaryngol Head Neck Surg. 101(4):426-8.
34. Jäckel MC, Martin A, Steiner W. Steiner.(2007) Lokale und regionäre Rezidive von laserchirurgisch behandelten Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes . HNO. 55:1001-1008.
35. Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. (2013) Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. Oral Oncol. 49(1):9-14.
36. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. (2009) Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 59(4):225-49.
37. Kawakita D, Matsuo K, Sato F, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Yatabe Y, Hanai N, Hasegawa Y, Tajima K, Murakami S, Tanaka H. (2012) Association between dietary folate intake and clinical outcome in head and neck squamous cell carcinoma. Ann Oncol. 23(1):186-92.
38. Kerawala CJ, Bisase B, Lee J. (2009) The use of examination under anaesthesia and panendoscopy in patients presenting with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 91(7): 609–612.
39. Kerawala CJ, Bisase B, Lee J. (2009) Panendoscopy and simultaneous primary tumours in patients presenting with early carcinoma of the mobile tongue. Br J Oral Maxillofac Surg. 47(5):363-5.
40. Kostrzewska-Poczekaj M, Gawęcki W, Illmer J, et al. (2013)

Polymorphisms of DNA repair genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in young adults. Eur Arch Otorhinolaryngol. 270(1):271-6.

41. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. (2005) Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 14(2):467-75.

42. Krespi YP, Wurster CF, Ossoff RH, Sisson GA (1983) Four separate and simultaneous pharyngolaryngeal squamous cell carcinomas. Otolaryngol Head Neck Surg. 91(6): 704- 708.

43. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D. (1985) The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. A multi-institutional prospective study. Arch Otolaryngol. 111(9):589-94.

44. Levine B, Nielsen E. (1992) The justifications and controversies of panendoscopy--a review. Ear Nose Throat J. 71(8):335-40, 343.

45. Lewis-Jones H, Colley S. (2011) Imaging, Chapter 7. In: Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines, 4th edition, 2011 London: British Association, pp. 35-44.

46. Link H (2009) Fortschritte in der Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren. In: Onkologisch 3/2009. 3, Auflage, Chugai Pharma Marketing Ltd Frankfurt am Main, Springer Medizinverlag Heidelberg (Hrg.), pp 3-4.

47. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. (2003) Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. Oral Oncol. 39(2):106-14.

48. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. (2001) Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. Oral Oncol. 37(5):401-18.
49. Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, et al. (1995) Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. Eur J Cancer B Oral Oncol. 31B(3):181-7.
50. Mafi N, Kadivar M, Hosseini N, Ahmadi S, Zare-Mirzaie A. (2012) Head and neck squamous cell carcinoma in Iranian patients and risk factors in young adults: a fifteen-year study. Asian Pac J Cancer Prev. 13(7):3373-8.
51. Mcguirt WF. (1982) Panendoscopy as a Screening Examination for Simultaneous Primary Tumors in Head and Neck-Cancer - a Prospective Sequential Study and Review of the Literature. Laryngoscope. 92(5):569-576.
52. Merkx MA, van Gulick JJ, Marres HA, Kaanders JH, Bruaset I, Verbeek A, de Wilde PC. (2006) Effectiveness of routine follow-up of patients treated for T1-2N0 oral squamous cell carcinomas of the floor of mouth and tongue. Head Neck. 28(1):1-7.
53. Miller FR, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. (2005) Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 131(7):626-9.
54. Murray C, Lopez A, editors. (1996) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Massachussets: Harvard School of Public Health.

55. Neuchrist C, Formanek M (2008): Follow up in head and neck cancer. Wien Med Wochenschr. 158(9-10):273-7.

56. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J,Anderson LA. (2012) Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 48(12):1191-201.

57. Paniello RC, Virgo KS, Johnson MH, Clemente MF, Johnson FE. (1999) Practice patterns and clinical guidelines for posttreatment follow up of head and neck cancers: a comparison of 2 professional societies. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg, 125(3): 309-313.

58. Parker JT, Hill JH. (1988) Panendoscopy in Screening for Synchronous Primary Malignancies. Laryngoscope. 98(2):147-149.

59. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 55:74-108.

60. Patel JA, Shah FG, Kothari JM, Patel KD (2009) Prevalence of head and neck cancers in Ahmedabad, Gujarat. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 61(Suppl 1):4-10.

61. Pattani KM, Goodier M, Lilien D, Kupferman T, Caldito G, Nathan CO. (2011) Utility of panendoscopy for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients with a negative PET/CT scan. Ear Nose Throat J. 90(8):16-20.

62. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. (2006) Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 83(5):1126-34.

63. Pavlidis N, Plataniotis G. (2011) Cervical Lymph Node Metastases of Squamous Cell Carcinoma from an Unknown Primary Site. In:

Bernier J (editor). Head and Neck Cancer: Multimodality Management. New York, NY : Springer Science+Business Media, LLC, Springer, pp. 547-553.

64. Pfeiffer J, Wiech T, Maier W, Ridder GJ, Laszig R, Birkenhager R. (2011) Head and neck cancer in young adults and nonsmokers: study of cancer susceptibility by genome-wide high-density SNP microarray mapping. Acta Otolaryngol. 131(10):1091-8.

65. Pisani P, Bray F, Parkin DM. (2002) Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Int J Cancer. 97(1):72-81.

66. Ramos M, Benavente S, Giralt J. (2010) Management of squamous cell carcinoma of the head and neck: updated European treatment recommendations. Expert Rev Anticancer Ther. 10(3):339-44.

67. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. (2002) 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. 29(8):1024-30.

68. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M. (2011) Synchronous Second Primary Tumors in 2,016 Head and Neck Cancer Patients: Role of Symptom-Directed Panendoscopy. Laryngoscope. 121(2):304-309.

69. Rivelli V, Luebbers HT, Weber FE, Cordella C, Grätz KW, Kruse AL. (2011) Screening recurrence and lymph node metastases in head and neck cancer: the role of computer tomography in follow-up. Head Neck Oncol. 25;3:18.

70. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. (2011) Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with

oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Neck. 33(7):949-53.

71. Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. (2004) Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. Cancer. 101(6):1382-9.

72. Robert Koch-Institut (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, Berlin. URL: http://www.rki.de/cln_116/nn_204124/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/kid__node.html?__nnn=true [Stand: 1.04.2011, 19:08].

73. Rothenberg S, Ellisen L. (2012) The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Invest. 122(6):1951–1957.

74. Rousseau A, Badoual C. (2011) Head and Neck: Squamous cell carcinoma: an overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. [Online im Internet.] URL: http://AtlasGeneticsOncology.org/Tumors/HeadNeckSCCID5090.html [Stand: 19.04.2013, 19:20].

75. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. (2011) Clinical Utility of Pet/Ct in the Evaluation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with an Unknown Primary: A Prospective Clinical Trial. Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck. 33(7):935-940.

76. Sahu N, Grandis JR. (2011) New advances in molecular approaches to head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Drugs. 22(7):656-64.

77. Schantz SP, Yu GP. (2002) Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue

cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 128(3):268-74.

78. Schwager K , Nebel A, Baier G, F. Hoppe (2000) Second primary carcinomas in the upper aerodigestive tract in different locations and age groups. Laryngorhinootologie. 79(10):599-603.

79. Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y (1988) Is routinetriple endoscopy cost- effective in head and neck cancer? Am J Surg 155:750-753.

80. Snow GB (1992) Follow-up in patients treated for head and neck cancer:how frequent, how thorough and for how long? Eur J Cancer, 28(2-3): 315-316.

81. Song J, Chang I, Chen Z, Kang M, Wang CY. (2010) Characterization of side populations in HNSCC: highly invasive, chemoresistant and abnormal Wnt signaling. PLoS One. 5(7):11456.

82. Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. (2003) Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 30(3):411-6.

83. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S. (2001) Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. Otolaryngol Head Neck Surg. 124(2):208-12.

84. Strupp R, Volkes E (2003): Kopf- und Halstumoren. In: Therapiekonzepte Onkologie. S. Seeber, J. Schütte (Hrg.), 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg,562- 605.

85. Sturgis EM, Wei Q. (2002) Genetic susceptibility--molecular epidemiology of head and neck cancer. Curr Opin Oncol. 14(3):310-7.

86. Sturgis EM. (2004) A review of social and behavioral efforts at oral cancer preventions in India. Head Neck. 26(11):937-44.

87. Takiar R, Nadayil D, Nandakumar A. (2010) Projections of number of cancer cases in India (2010-2020) by cancer groups. Asian Pac J Cancer Prev. 11(4):1045-9.

88. Tesche S, Metternich FU. (2006) Responsibilities of the otorhinolarygologist in the follow up of malignacies of the head and neck. HNO. 54(9): 721-6.

89. Thomas SM, Grandis JR. (2009) The current state of head and neck cancer gene therapy. Hum Gene Ther. 20(12):1565-75.

90. Toner M, O'Regan EM. (2009) Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 2. Head Neck Pathol. 3(3):249-51.

91. Virgo KS, Paniello RC, Johnson MH, Clemente MF, Johnson FE. (2002) Surgical decision making in upper aerodigestive tract cancer patient follow-up. Int J Oncol. 21(5):1101-9.

92. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. (1993) Head and neck cancer. N Engl J Med. 328(3):184-94.

93. Warren S, Gates O (1932) Multiple primary malignant tumours: A survey of the literature and statistical study. Am J Cancer. 16:1358-141.

94. Werner J. (2002) Tumornachsorge. In: Lymphknotenerkrankungen im Kopf- Hals Bereich, Onkologie und Differenzialdiagnose. Springer: Berlin Heidelberg, pp 291-297, 2002.

95. Westra W. (2012) The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis,

and clinical management. Head Neck Pathol. 6 (1):48-54.

96. Wolfensberger M. (1988) Consumption and value of regular after care by patients with squamous cell carcinomas oft the larynx, mouth cavity and pharynx. [Article in German]. HNO. 36(1):28-32.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Münscher für die freundliche Betreuung und die schnelle Hilfestellung bei Fragen bedanken. Seine Unterstützung hat zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für die Bereitstellung des Themas bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Knecht, meinem Doktorvater. Ich bedanke mich sehr bei Frau Sehner vom Institut für Medizinische Biometrie für die Unterstützung bei der statistischen Analyse und bei allen Fragen zur Datenauswertung.

Zu guter Letzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, die mich immer unterstützt und motiviert hat.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....