

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 Bedeutung der Panendoskopie für die Tumorausbreitungsdiagnostik bei Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Bodo Cornelius Frieder Ulrich  
aus  
Bad Urach

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen  
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. J. Hoffmann  
2. Berichterstatter: Professor Dr. K.-E. Grund

Meinem Großvater gewidmet.



# Inhaltsverzeichnis

Seite:

<u>1. Einleitung</u>	1
<u>2. Literaturübersicht</u>	3
2.1.    Kopf-Hals-Tumoren	3
2.2.    Die Bedeutung der Zweittumoren	4
2.3.    Endoskopische Untersuchungsmethoden	5
2.4.    Primäre Stagingmaßnahmen	7
2.5.    Bedeutung der Begleitbefunde	9
2.6.    Übersicht vergleichbarer Studien	10
2.7.    Fragestellung	13
<u>3. Patientengut und Methodik</u>	14
3.1.    Patientengut	14
3.2.    Geschlechterverteilung	14
3.3.    Altersverteilung	15
3.4.    Risikofaktoren	16
3.5.    Primärtumor	17
3.5.1.    Lokalisation	19
3.5.2.    Tumorgröße	22
3.5.3.    Histopathologische Untersuchung	23
3.5.4.    pTNM-Klassifikation	23
3.5.5.    Staging und Grading	25
3.5.7.    Therapiemaßnahmen	27
3.6.    Datenerhebung	28
3.7.    Endoskopische Befunde	29

<u>4. Ergebnisse</u>	31
4.1. Ösophagoskopie	31
4.1.1. Befunde	31
4.1.1.1. Ösophaguskarzinome	32
4.1.1.1.1. Lokalisation	32
4.1.1.1.2. Histopathologische Untersuchung	33
4.1.1.1.3. pTNM-Klassifikation	33
4.1.1.1.4. Staging und Grading	34
4.1.1.2. Patienten mit Ösophaguskarzinom	35
4.1.1.3. Peptische Ulzera	37
4.1.1.4. Intestinale Polyposis	38
4.1.1.5. Intestinale Varikosis	38
4.1.1.6. Inflammatorische Befunde	39
4.1.1.7. Cardiainsuffizienzen	39
4.1.1.8. Hiatushernien	40
4.1.1.9. Sonstige Befunde	40
4.1.2. Diagnostik	41
4.1.3. Intervention	41
4.1.4. Helicobacter-Pylori-Test	43
4.1.5. PEG-Anlagen	43
4.1.6. Therapiemaßnahmen	44
4.1.7. Medikamentöse Therapie	45
4.2. Bronchoskopie	46
4.2.1. Befunde	46
4.2.1.1. Bronchialkarzinome	47
4.2.1.2. Lokalisation	47
4.2.1.3. Histopathologische Untersuchung	48
4.2.1.4. pTNM-Klassifikation	48
4.2.1.5. Patienten mit Bronchialkarzinom	49
4.2.1.6. Diagnostik	50
4.2.1.7. Bronchitiden	51
4.2.2. Sonstige Befunde	52
4.2.3. Intervention	53

4.2.4.	Therapiemaßnahmen	53
4.2.5.	Medikamentöse Therapie	54
4.2.6.	Zweittumoren im Kollektiv	54
4.2.7.	Überlebenszeit	55
<u>5. Diskussion</u>		60
5.1.	Geschlechterverteilung	60
5.2.	Altersverteilung	61
5.3.	Risikofaktoren	62
5.4.	Primärtumor	64
5.4.1.	Lokalisation	65
5.4.2.	Tumorgröße	66
5.4.3.	Histopathologische Untersuchung	67
5.4.4.	pTNM-Klassifikation	68
5.4.5.	Staging und Grading	72
5.4.6.	Therapiemaßnahmen	73
5.5.	Ösophagoskopie	74
5.5.1.	Befunde	75
5.5.1.1.	Ösophaguskarzinome	76
5.5.1.1.1.	Lokalisation	77
5.5.1.1.2.	Histopathologische Untersuchung	77
5.5.1.1.3.	pTNM-Klassifikation	78
5.5.1.1.4.	Staging und Grading	79
5.5.1.2.	Patienten mit Ösophaguskarzinom	80
5.5.1.3.	Peptische Ulzera	81
5.5.1.4.	Intestinale Polyposis	82
5.5.1.5.	Intestinale Varikosis	83
5.5.1.6.	Inflammatorische Befunde	84
5.5.1.7.	Cardiainsuffizienzen	84
5.5.1.8.	Hiatushernien	85
5.5.1.9.	Sonstige Befunde	86
5.5.2.	Diagnostik	86
5.5.3.	Intervention	88
5.5.4.	Helicobacter-Pylori-Test	89

5.5.5.	PEG-Anlagen	90
5.5.6.	Therapiemaßnahmen	91
5.5.7.	Medikamentöse Therapie	93
5.6.	Bronchoskopie	93
5.6.1.	Befunde	93
5.6.1.1.	Bronchialkarzinome	94
5.6.1.1.1.	Lokalisation	95
5.6.1.1.2.	Histopathologische Untersuchung	96
5.6.1.1.3.	pTNM-Klassifikation	97
5.6.1.2.	Patienten mit Bronchialkarzinom	98
5.6.1.3.	Bronchitiden	98
5.6.1.4.	Sonstige Befunde	99
5.6.2.	Diagnostik	101
5.6.2.1.	Intervention	102
5.6.2.2.	Therapiemaßnahmen	103
5.6.2.3.	Medikamentöse Therapie	104
5.7.	Zweittumoren im Kollektiv	105
5.7.1.	Überlebenszeit	106
5.7.2.	Panendoskopie und Nachsorge	108
5.7.3.	Alternative Stagingmethoden	109
5.7.4.	Sozioökonomische Bedeutung	111
5.8.	Schlussfolgerung	112
<u>6. Zusammenfassung</u>		114
<u>7. Anhang</u>	Der Erhebungsbogen	116
<u>8. Literaturverzeichnis</u>		118

## 1. Einleitung

Die Inzidenz von Karzinomen des oberen Aerodigestivtrakts hat in den Industrieländern während der letzten Jahrzehnte stetig zugenommen. Als Hauptursache gelten die Schleimhautschädigungen aufgrund Alkoholkonsum und Rauchen. Neben Fernmetastasen stellen Zweitkarzinome der oberen Luft- und Speisewege einen wesentlichen prognostischen Faktor für die Lebenserwartung betroffener Menschen dar. Für Patienten im Frühstadium wird die Entwicklung eines Zweittumors als die wichtigste Ursache für therapeutische Fehlschläge und den tumorabhängigen Tod verantwortlich gemacht. Das Risiko eines bereits an einem Tumor erkrankten Menschen, einen weiteren Tumor zu bekommen, ist - im Vergleich mit Gesunden - um den Faktor 1,29 größer. Das Risiko eines Kopf-Hals-Tumor-Patienten eine zweite maligne Neubildung zu entwickeln, ist - abhängig von der Primärtumoralokalisation - 3,5 bis 7,4 mal so hoch wie das Risiko eines Gesunden ein Karzinom zu entwickeln (14).

Die Panendoskopie ist eine Kombination mehrerer endoskopischer Untersuchungen, wobei sie in regelhafter Weise aus Pharyngoskopie, Mikrolaryngoskopie, Tracheoskopie, Bronchoskopie, Ösophagoskopie, Gastroskopie und Duodenoskopie besteht. Die Panendoskopie folgt meist einer festgelegten Reihenfolge der Einzelschritte. In der Regel kommt die starre Endoskopie zum Einsatz, welche einer Vollnarkose bedarf, wogegen es bei der Verwendung von flexiblen Endoskopen meist ausreicht, den Patienten leicht zu sedieren (68).

Die Indikation zur Panendoskopie ist bei Patienten mit gesichertem Primärtumor im Kopf- Hals- Bereich der Ausschluss bzw. die rechtzeitige Diagnose eines Zweittumors. Dessen Nachweis gibt oftmals der Therapie eine andere Richtung; sie gilt nicht mehr nur dem Indextumor, vielmehr ist der Zweittumor gegebenenfalls von höherer prognostischer Relevanz. Den entzündlichen Begleiterkrankungen als Nebenbefunde der endoskopischen Untersuchungen wird ebenso therapeutisch Rechnung getragen.

Die erste Methode einer direkten Betrachtung von Ösophagus, Magen und Duodenum wurde von Kussmaul entwickelt, der 1860 einem Schwertschlucker ein starres Metallrohr in den Ösophagus einführte (68). Das erste halbflexible Gerät wurde von Schindler und Wolf 1932 in München entwickelt. Es erlaubte zu diesem Zeitpunkt erstmals risikoarme Routineuntersuchungen (30). Hirschowitz stellte 1958 ein voll flexibles Gastroskop vor. Die Bildübertragung erfolgte erstmalig nach dem Rasterprinzip mit Hilfe von ca. 200000 Glasfasern von je 10-20 µm Durchmesser (68).

Seit 1985 verdrängt die elektronische Endoskopie die optischen Systeme mehr und mehr; hier wird das endoskopische Bild nicht mehr über ein Okular, sondern indirekt über hochminiaturisierte Fernsehkameras auf einem Bildschirm betrachtet. Der derzeitige technologische Stand liegt bei Auflösungen von mehr als 500.000 Pixeln/Bild und Bildsensorgößen unter 1mm<sup>2</sup> (38).

Die Panendoskopie wurde im Jahr 1993 an der Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie am Zentrum für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen als essentielle Komponente in das Tumorstagingprogramm bei oropharyngealen Malignomen eingeführt. Die Ösophagogastroduodenoskopie wird in Kombination mit der Laryngotracheobronchoskopie in der Regel von den Kollegen der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung Allgemeine Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen ausgeführt.

Ziel dieser Untersuchung soll eine retrospektive, katamnestische Analyse der klinischen Daten der im Zeitraum der Jahre 1993 bis 1997 untersuchten Patienten sein. Hierbei soll kritisch evaluiert werden, inwiefern das Ergebnis der Panendoskopie Einfluss auf das therapeutische Procedere nimmt. In diesem Zusammenhang interessiert neben dem Ausschluss von Zweittumoren auch die Bedeutung von Nebenbefunden (z. B. entzündlicher Natur). Da die Panendoskopie vor allem aus sozioökonomischen Gründen in regelmäßiger Diskussion steht, wollen wir ferner Aussagen über die Kosten-Nutzen-Relation dieses Untersuchungsverfahrens machen.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Kopf-Hals-Tumoren**

Unter Kopf-Hals-Tumoren versteht man Neoplasien im Bereich des Gesichtsschädels, der Rhino- und Otobasis, der Mundhöhle, des Larynx, des Pharynx und des Ösophagus. Die soliden Tumoren im oropharyngealen Bereich sind in der Regel Plattenepithelkarzinome, selten kommen adenoidzystische Karzinome und lymphoepitheliale Tumoren sowie sarkomatöse Veränderungen vor.

Etwa 8% aller Malignome des Menschen sind Kopf-Hals-Tumoren, von denen sich weit über 70% im oberen Aerodigestivtrakt entwickeln: Weltweit wird über 500000 neue Fälle jährlich berichtet (88).

90% der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen sind Zigarettenraucher, 75% nehmen regelmäßig Alkohol zu sich (19). Nikotin gilt als potentiell karzinogen, wobei Alkohol lediglich als kokarzinogen bewertet wird (61).

Die Kombination beider Karzinogene steigert das Risiko einer Tumorerkrankung um das Hundertfache. Mangelhafte Mundhygiene und schlecht sitzende Zahnprothesen potenzieren die chronische Schleimhautschädigung. Männer im Alter über 40 sind besonders gefährdet, doch ist auch bei Frauen eine wachsende Inzidenz festzustellen. Trotz günstiger Voraussetzungen für eine Früherkennung werden insbesondere Oro- und Hypopharynxkarzinome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da die speziellen Risikogruppen nur schwer für Vorsorgeuntersuchungen zu motivieren sind. In den letzten 20 Jahren konnte eine deutlich wachsende Inzidenz von Zweitumoren beobachtet werden. Als Ursache hierfür kann die aufgrund der therapeutischen Fortschritte und der neuen Operationstechniken verlängerte Überlebenszeit nach Therapie des Primärtumors angenommen werden.

Je länger ein Patient mit erfolgreich therapiertem Primärtumor überlebt, desto größer ist sein Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken (11).

Etwa 90% der malignen Kopf-Hals-Tumoren sind Plattenepithelkarzinome unterschiedlicher histologischer Differenzierung („Grading“). Initial finden sich rötliche oder leukoplakische Läsionen der Schleimhautoberfläche. Ziel ist es, die Karzinome möglichst im nichtinvasiven Stadium zu diagnostizieren (Carcinoma in situ); rund 15% der Leukoplakien und „red lesions“ sind histologisch bereits nicht invasive Karzinome (86).

## **2.2. Die Bedeutung der Zweittumoren**

Multiple maligne Tumoren wurden erstmals von Bergmann 1874 als Seltenheit beschrieben. Billroth lieferte 1889 die ersten konkreten Fallbeschreibungen multipler Hautkrebserkrankungen (7). Warren und Gates veränderten 1932 die Sichtweise, als sie 1259 Literaturfälle multipler maligner Tumoren zusammentrugen (99). Zur Erklärung des Entstehungsmechanismus von Mehrfachkarzinomen wird bis heute der 1946 von Slaughter geprägte Begriff der „field cancerisation“ verwendet (88). Im Jahr 1977 berichtet Moertel bereits von über 30000 Fällen aus mehreren hundert Publikationen (69, 97).

Warren und Gates definierten 1932 die bis heute allgemein anerkannten Kriterien für die Manifestation von Zweittumoren (99):

1. Die Tumoren müssen mittels histologischer Untersuchung als maligne eingestuft werden.
2. Erst- und Zweittumor müssen räumlich voneinander getrennt sein.
3. Der Zweittumor darf weder Rezidiv noch Metastase des Ersten sein.

Man unterscheidet weiterhin die Mehrfachtumoren nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens:

1. Simultane Tumoren: Die malignen Tumoren werden zur selben Zeit entdeckt.
2. Synchroner Tumoren: Innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten nach der Diagnose des Primärtumors wird der Zweittumor entdeckt.

3. Metachrone Tumoren: Der Zweittumor wird mehr als 6 Monate nach dem Primärtumor entdeckt.

Liegen mehr als zwei Tumoren vor, spricht man von Mehrfachtumoren. Der zuerst entdeckte Tumor wird als Indextumor bezeichnet. Bei simultan auftretenden Tumoren ist der größere der Indextumor.

Die Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich entstehen häufig entlang der „Rauch- und Schluckstraße“, da die Gewebe dort denselben Noxen ausgesetzt sind wie die im Mundraum. Zweittumoren unterscheiden sich in ihrem Entstehungsmechanismus kaum von den Primärtumoren (10). Auch wenn dieser Mechanismus noch nicht restlos geklärt ist, kann dennoch davon ausgegangen werden, dass auch an anderen Stellen des Körpers Neoplasien mit derselben Ätiopathogenese parallel oder zeitlich versetzt entstehen können. Für die Prognose des betroffenen Patienten ist es daher lebenswichtig, das Vorliegen eines Zweittumors frühzeitig zu diagnostizieren oder auszuschließen. Dazu bedient man sich heute der Panendoskopie mit starren oder flexiblen Endoskopen. (61).

### **2.3. Endoskopische Untersuchungsmethoden**

Bei der Panendoskopie kamen in dieser Studie flexible Endoskope mit digitaler Videochiptechnologie und Kaltlichtquelle zum Einsatz. Diese Endoskope sind in der Lage, die Instrumentenspitze um 100-180 Grad nach allen Seiten abzuwinkeln, was mit den üblichen starren Endoskopen nicht ohne weiteres möglich ist. Damit sind Hiatushernien und Cardiainsuffizienzen auch retrograd vom Magen her zu beurteilen; von großer Bedeutung ist dies vor allem bei der Epipharyngoskopie, um diverse Rezessus einzusehen. Außer zwei dünnen Glasfaserbündeln für Kaltlicht besitzen die Endoskope einen Kanal zur Luftinsufflation sowie einen großlumigen Kanal zum Spülen und zum Absaugen von Sekreten. Durch diesen Kanal können außerdem Biopsiezangen, Bürsten für die Exfoliativzytologie, Diathermieschlingen zum Abtragen von Polypen und

Transmissionssysteme für die Übertragung von Laserstrahlen zur Blutstillung im Magen eingeführt werden. Die gewonnenen Bilder werden in der Regel auf Videocassetten im S-VHS-Format dokumentiert.

Die endoskopische Untersuchung erfolgt fast ausschließlich am Vormittag und bei nüchternem Patienten, um die Magensekretion so gering wie möglich zu halten. Die Prämedikation soll den Patienten sedieren sowie die Peristaltik und Sekretion einschränken. Dazu wird in der Regel Midazolam und Atropin in angemessenen Dosen verabreicht.

Zur Ösophagoskopie wird das Gerät in Linksseitenlage des Patienten eingeführt, der Magen durch Luftinsufflation entfaltet, das Sekret abgesaugt und die Magenwand systematisch nach Veränderungen abgesehen. Ösophagus und Duodenum werden routinemäßig mitinspiziert. Die gefundenen Veränderungen werden zunächst auf dem Bildschirm in natürlicher Größe und dann in Lupenvergrößerung visualisiert, danach mit flexiblen Zangen biopsiert. Die entnommenen Gewebeproben dienen zur histologischen Untersuchung und zur Diagnosesicherung (30, 68, 86).

In allen hier untersuchten Fällen wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt, bei 140 Patienten erfolgte zusätzlich eine erweiterte Panendoskopie. Diese bestand aus einer Laryngotracheobronchoskopie mit flexiblen Standardbronchoskopen sowie einer anschließenden Nasopharyngoskopie in spezieller, in der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung Allgemeine Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen entwickelten Technik. Hierbei wird der Epipharynx entweder transnasal mittels Inversion im Mesopharynx dargestellt oder aber transoral dorsal des weichen Gaumens nach kranial gespiegelt. Die Strukturen des Vomer, die Choanae, der dorsale Aspekt der Nasenmuscheln sowie das Rachendach und die Pharynxwände sind auf diese Weise übersichtlich darstellbar. Im Hypopharynx wird darauf geachtet, die Recessus piriformes bis zum Recessusboden vollständig einzusehen. (38, 39).

Je nach Indikation kamen bei den Untersuchungen verschiedene Endoskope der Firmen Olympus Optical & Co, Tokio und Pentax, Japan zum Einsatz.

## 2.4. Primäre Stagingmaßnahmen

Als diagnostische Maßnahmen gelten im Rahmen des Primärstaging die klinische Exploration, die bildgebende Diagnostik (mit allen zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln), sowie die histologische Untersuchung gewonnener Gewebeproben.

Nach eingehender Anamnese, klinischer Befunderhebung und Palpation des Lymphabflussgebietes wird die Untersuchung des Patienten mit bildgebenden Maßnahmen fortgesetzt.

Dabei stehen folgende radiologische Maßnahmen für die Untersuchung der Tiefenausdehnung eines Kopf-Hals-Tumors zur Verfügung:

- Nativ-Röntgendiagnostik
- Computertomographie (CT)
- Kernspintomographie (MRT)
- Farbduplex-Sonographie
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Auf die Weichteile begrenzte Tumoren werden in Größe und Infiltration am Besten durch die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst, während bei Verdacht auf Knochenbeteiligung die Computertomographie (CT) eine präzisere Beurteilung ermöglicht. Ziel dieser Untersuchungen im Rahmen des Primärstaging ist, die Infiltration benachbarter Strukturen des Tumors darzustellen bzw. auszuschließen, um anschließend die Ausdehnung der operativen Maßnahmen genau zu planen.

Parallel dazu erfolgt immer auch ein Lymphknotenstaging. Die hochauflösende B-Scan- bzw. Farbduplex-Sonographie stellt derzeit das am Besten geeignete Verfahren dar, den Lymphknotenstatus zu beurteilen und Notwendigkeit und Umfang einer möglichen Lymphknotenausräumung festzulegen (97).

Seit einigen Jahren gewinnt bei den nuklearmedizinischen Verfahren die Positronenemissionstomographie (PET) als wesentliche Erweiterung der bildgebenden Diagnostik an Bedeutung (54).

Durch Messung der Stoffwechselaktivität kann bereits während der Behandlung der Erfolg bzw. Misserfolg konservativer Tumortherapieformen beurteilt werden (75). Speziell die hohe Genauigkeit bei Beurteilung des Lymphknotenstatus sowie Diagnose von simultanen Zweitkarzinomen leistet wertvolle Beiträge zum Primärstaging (46).

Durch die konventionell-radiologische Untersuchung der Lunge können pulmonale Filiae weitgehend ausgeschlossen werden. Zum Tumorstaging gehört die routinemäßig durchgeführte Abdomen-Sonographie, um dort eventuell lokalisierte Tumoren ausfindig zu machen.

Für die Suche nach Sekundärkarzinomen ist neben den bildgebenden Verfahren die Panendoskopie heute die Methode der Wahl, da die Treffsicherheit der radiologischen Techniken nach wie vor kontrovers diskutiert wird (6). Eine panendoskopische Abklärung dient der Suche nach einem klinisch stummen Zweittumor, der aufgrund fortgesetzter Präsenz der Noxen vornehmlich im ösophago-trachealen Bereich der Angehörigen der Risikogruppen vorliegen kann (20).

Für die Patienten mit Mondhöhlenkarzinomen ist die Untersuchung mit flexiblen Endoskopen heute bei Tumorverdacht im oberen Gastrointestinaltrakt und Tracheobronchialbaum obligat, zumal sie ambulant, ohne Narkose und nur mit Sedierungsmaßnahmen durchführbar ist.

Die definitive Oberflächenausdehnung des Tumors lässt sich bei den Kopf-Hals-Tumoren ebenfalls hervorragend mit starren Endoskopen unter direkter Betrachtung bestimmen, wobei im Kehlkopfbereich zusätzlich das OP-Mikroskop eingesetzt wird (Mikrolaryngoskopie). In der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung Allgemeine Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen wird seit mehr als zehn Jahren fast ausschließlich mit flexiblen Optiken panendoskopiert, da die starre Technik, die für den Patientenein belastendes Verfahren darstellt, eine Vollnarkose erfordert

und selbst bereits diverse Risiken in sich birgt (Perforation, Zungenbeinluxation, Kiefergelenksluxation, Zahnschäden, etc.).

Hierbei werden zunächst eine flexible Pharyngo-Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und eine Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie durchgeführt. Als weitere Maßnahme werden von verdächtigen Befunden endoskopisch Proben genommen. Diese werden vom Pathologen histologisch untersucht und ausgewertet.

Bei deutlich gastritischen Befunden wird meist ein Urease-Schnelltest (CLO-Test) durchgeführt, dessen mikrobiologische Auswertung Aussagen über die Existenz von Helicobacter-Pylori-Keimen macht, welche im Verdacht stehen, entzündliche Begleiterkrankungen auszulösen sowie kokarzinogen zu sein.

## **2.5. Bedeutung der Begleitbefunde**

Bei der Panendoskopie gilt das Interesse neben dem Primärtumor auch den zahlreichen Nebenbefunden. Dies sind in absteigender Häufigkeit:

- Gastritiden, Ösophagitiden und Bronchitiden
- Cardiainsuffizienzen und Hiatushernien
- Ösophagusvarizen
- Ulzera und Erosionen
- Polypen.

Diese Pathologica sind für das unmittelbare Allgemeinbefinden sowie für die Prognose sehr relevant. Oft kann bei diffusen Symptomatiken ein tumoröses Geschehen ausgeschlossen werden und statt dessen die tatsächliche Ursache der Symptome erkannt und behandelt werden. Bei entzündlichen Begleiterkrankungen kann durch deren gezielte Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden, was letztlich das Ziel jeder Behandlung eines Tumorpatienten ist. Man geht davon aus, dass oben besprochene Noxen, die auf den Schleimhäuten täglich präsent sind, nicht nur karzinogene

Auswirkungen haben, sondern auch andere gutartige Veränderungen hervorrufen, die behandlungsbedürftig sind. So kann die anschließende Therapie auch den Begleitbefunden Rechnung tragen.

Die Vielzahl und Vielfalt der Begleitbefunde, die im Rahmen dieser Studie beschrieben werden, sollen darlegen, dass die Panendoskopie ein für die weitere Therapie der Nebenbefunde relevantes Diagnostikum darstellt, auch wenn kein Zweittumor gefunden wird.

## **2.6. Übersicht vergleichbarer Studien**

Zum Thema Panendoskopie wurden in den letzten 25 Jahren eine Vielzahl von Studien veröffentlicht, wovon rund 100 in diese Arbeit eingeflossen sind.

Sie unterscheiden sich vorwiegend in den Untersuchungstechniken, in der Primärtumorlokalisation, in der Fragestellung, in der Ausführung, in der Fallzahl sowie im Studiendesign. Häufig wurden retrospektive Studien erstellt, seltener prospektive. Auch gemischte Studien mit prospektiven und retrospektiven Anteilen sind vereinzelt zu finden.

Um die vorliegenden Ergebnisse vergleichen zu können, muss zunächst Fragestellung und Methodik erörtert werden, bevor stichhaltige Aussagen möglich sind. Hierbei gilt es, aus einer großen Anzahl von Studien die wenigen herauszufiltern, welche annähernd dieselbe Fragestellung und Ausführung wie die vorliegende aufweisen.

Obwohl sich die Untersuchungen in einem gemeinsamen Rahmen bewegen, fallen sie im Einzelnen recht unterschiedlich aus. Die Inzidenz der gefundenen Zweitkarzinome reicht, je nach Studie, von 1,5% bis 26%. Das sind jedoch wenig aussagekräftige Extremwerte. Mittelt man die Werte, erhält man einen Anteil von Zweittumoren von 11,9%. Betrachtet man die einzelnen Veröffentlichungen näher fällt zunächst auf, dass die hohen Zweittumorinzidenzen in den Jahren zwischen 1980 und 1990 auftraten,

bei nach 1990 publizierten Studien lag sie im Schnitt deutlich unter 10%. Des Weiteren liegt sämtlichen Studien mit hoher Inzidenz eine niedrige Patientenzahl zugrunde, bei Untersuchungen mit einer hohen Anzahl von Probanden zeigt sich jedoch eine deutlich geringere Inzidenz.

Obwohl Material und Methodik häufig Parallelen erkennen lassen, treten deutliche Detaildifferenzen auf, was sich im Ergebnis natürlich widerspiegelt. Zuallererst fällt hier der Beobachtungszeitraum auf: je länger die Patienten betreut wurden, desto aussagekräftiger die Ergebnisse (77). Hier hatten viele Studien nur Ergebnisse des Primärstaging zusammengetragen, ohne jedoch auch die Nachsorge zu überwachen. Meist wurden auch das Untersuchungsgebiet und die Untersuchungsmethode eingeschränkt. Einige Studien beschäftigen sich speziell nur mit Ösophaguskarzinomen, andere ausschließlich mit Bronchialkarzinomen. Die Methodik bei der Suche nach Zweitumoren wird häufig vergleichend abgehandelt, es gibt jedoch vereinzelt Schulen, die die flexible Panendoskopie ganz ablehnen und nur starrendoskopieren. Oft wird aus Kostengründen auf hierzulande übliche Stagingmethoden wie MRT und CT verzichtet, daher kann die Endoskopie hierbei nur mit herkömmlicher Röntgentechnik kombiniert und verglichen werden.

S.12: Tabelle 1: Literaturübersicht Zweitkarzinome:

<b>Autor(en)</b>	<b>Jahr</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anzahl Zweittumoren</b>	<b>Anteil Zweittumoren</b>
Cohn & Peppard	1980	267	44	17,0%
Gluckman et al.	1980	259	27	10,4%
Deviri et al.	1981	1660	84	5,0%
Maisel & Vermeersch	1981	449	80	17,8%
Wagenfeld et al.	1981	163	20	12,3%
Atkinson et al.	1982	271	69	25,0%
McGuirt	1982	100	16	16,0%
Black et al.	1983	645	57	8,9%
Grossman et al.	1983	696	114	16,4%
Hordijk & De Jong	1983	1148	201	17,5%
Atkins et al.	1984	451	43	9,5%
Fitzpatrick et al.	1984	6203	648	10,4%
Vikram et al.	1984	114	16	14,0%
Leipzig et al.	1985	384	34	8,9%
Shons & McQuarrie	1985	405	52	12,8%
De Vries & Snow	1986	748	104	13,9%
Lundgren & Olofsson	1986	295	32	10,8%
Shikhani et al.	1986	1961	190	9,7%
Masaki et al.	1987	3162	262	8,3%
Shaha et al.	1988	140	18	13,0%
Parker & Hill	1988	208	15	7,2%
Carr & Langdon	1989	105	15	14,3%
Cooper et al.	1989	928	110	11,9%
Hordijk et al.	1989	141	2	1,4%
McDonald et al.	1989	235	50	26,0%
Panosetti et al.	1989	9089	855	9,4%
Larson et al.	1990	875	207	24,0%
Choy et al.	1991	573	14	2,4%
Savary et al.	1991	1091	180	16,5%
Haughey et al.	1992	3706	475	12,8%
Benninger et al.	1993	100	6	6,0%
Ferri et al.	1996	260	9	3,5%
Dammer et al.	1999	83	7	8,4%
Davidson et al.	2000	154	4	2,6%
Stoekli et al.	2000	358	58	16,2%
Di Martino et al.	2000	843	65	7,7%
Summen, Mittelwert:		38270	4183	11,9%

## 2.7. Fragestellung

Im Zuge dieser Untersuchung interessierten uns in erster Linie folgende Fragen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz von Zweittumoren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom im Untersuchungsbereich der Panendoskopie?
2. Welche Aussagen sind zur Inzidenz von entzündlichen Begleiterkrankungen machbar?
3. Wie unterscheiden sich Primär- und Sekundärtumor in Bezug auf Größe und Lokalisation?
4. Ist der Einsatz der Panendoskopie angesichts des damit verbundenen Aufwandes gerechtfertigt, um eine frühzeitige Diagnose eines Zweittumors zuverlässig zu stellen?

### **3. Patientengut und Methodik**

#### **3.1. Patientengut**

Das dieser Studie zugrunde liegende Kollektiv besteht aus Patienten, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms im oropharyngealen Bereich untersucht wurden. Die Art und Größe des unbehandelten Primärtumors spielte bei der Auswahl der Patienten zunächst keine Rolle.

Primäres Kriterium bei der Auswahl der Patienten war der Zeitpunkt der Panendoskopie. Es konnten nicht bei allen Patienten beide Teile der Panendoskopie (Pharyngo-Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie) durchgeführt werden, daher liegen von einer geringen Anzahl von Patienten nur Ösophagoskopie-Befunde vor.

In der Studie erfasst sind alle Patienten, die aufgrund eines Tumorleidens im Kiefer- Gesichtsbereich in Tübingen behandelt wurden und bei denen im Zeitraum von Januar 1993 bis Ende Juli 1997 in der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung für Allgemeine Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen eine Panendoskopie durchgeführt wurde.

Es handelt sich dabei um 154 Patienten mit Malignomen im Bereich der Mundhöhle oder des Oropharynx, die entweder im Rahmen eines Primärstaging oder im Zuge der Tumor- Nachsorge panendoskopisch untersucht wurden.

#### **3.2. Geschlechterverteilung**

Der Pool der Patienten, die den Kriterien der Studie entsprachen, beläuft sich auf 154. Hiervon sind 127 (82,5%) männlichen und 27 (17,5%) weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis Frauen zu Männer ist 1 zu 4,7.

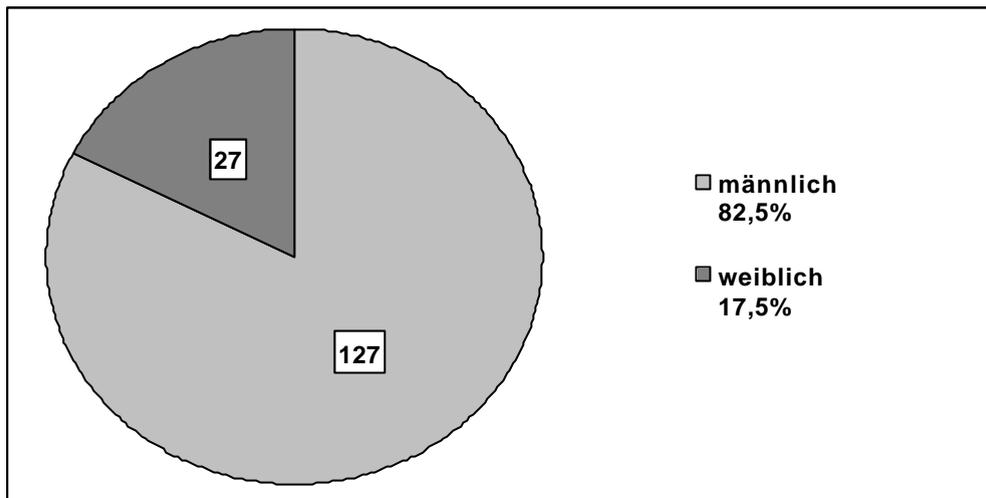


Abb. 1: Patientenverteilung nach Geschlecht (n=154)

### 3.3. Altersverteilung

Das Alter der Patienten in unserem Kollektiv berechnet sich aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und Datum der letzten endoskopischen Untersuchung. Damit sind keine Aussagen über das Alter bei Erstdiagnose machbar, da einige Patienten auch in der Tumornachsorge endoskopiert wurden. Die Studie richtet sich nach der Panendoskopie, somit wird auch das Alter hiernach berechnet. Die jüngste Patientin war 26,5 Jahre alt, der älteste 89,9 Jahre. Bei der Altersverteilung zeigt sich ein Maximum im sechsten Dezennium. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 58,0 Jahren.

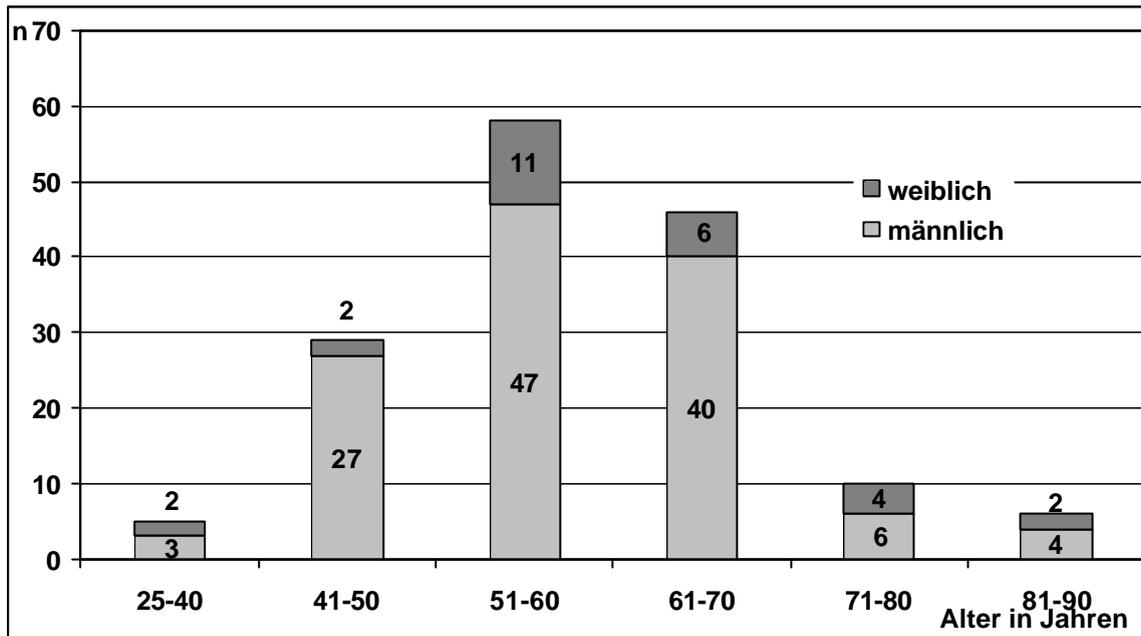


Abb. 2: Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht

### 3.4. Risikofaktoren

Bekanntermaßen zählen Rauchen und Alkoholabusus zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine Krebserkrankung. 36 (23,4%) der untersuchten Patienten gaben an, weder regelmäßig zu rauchen, noch zu trinken. Es muss hier jedoch von einer gewissen Dunkelziffer ausgegangen werden, da nicht alle Patienten die Fragen zur Anamnese korrekt beantworten.

Wie in Abbildung 3 ersichtlich, konnte bei sechs Patienten (3,9%) lediglich Alkohol als Risikofaktor festgestellt werden; 27,3% waren Nichtraucher. Des Weiteren gab es eine kleine Gruppe von elf (7,1%) Personen, die als Risikofaktor ausschließlich Nikotin angaben. Demnach liegt bei 30,6% der Untersuchten kein Alkoholabusus vor. Erwartungsgemäß hatten die meisten Patienten, exakt 101 (65,6%) von 154, Alkohol und Nikotin als Risikofaktoren.

Betrachtet man Frauen und Männer getrennt, ergeben sich elf (40,8%) Frauen ohne Risikoanamnese, eine gab nur Alkohol an (3,7%), drei waren nur Raucherinnen (11,1%) und zwölf Frauen rauchten und tranken Alkohol (44,4%).

Bei den Männern waren 23 Nichttrinker und Nichtraucher (18%), nur getrunken hatten fünf (3,8%), acht waren nur Raucher (6,3%). Alkohol und Nikotin waren Risikofaktoren bei 91 männlichen Patienten (71,9%).

Von zwölf Patienten mit Zweittumoren sind acht Raucher und Trinker, davon einer mit Mehrfachtumoren. Des Weiteren je ein Patient mit Bronchialkarzinom, bzw. Lymphom im Magen, sowie eine Frau mit Ösophaguskarzinom. Diese drei Patienten gaben keine Rauch- und Trinkgewohnheiten in der Anamnese an.

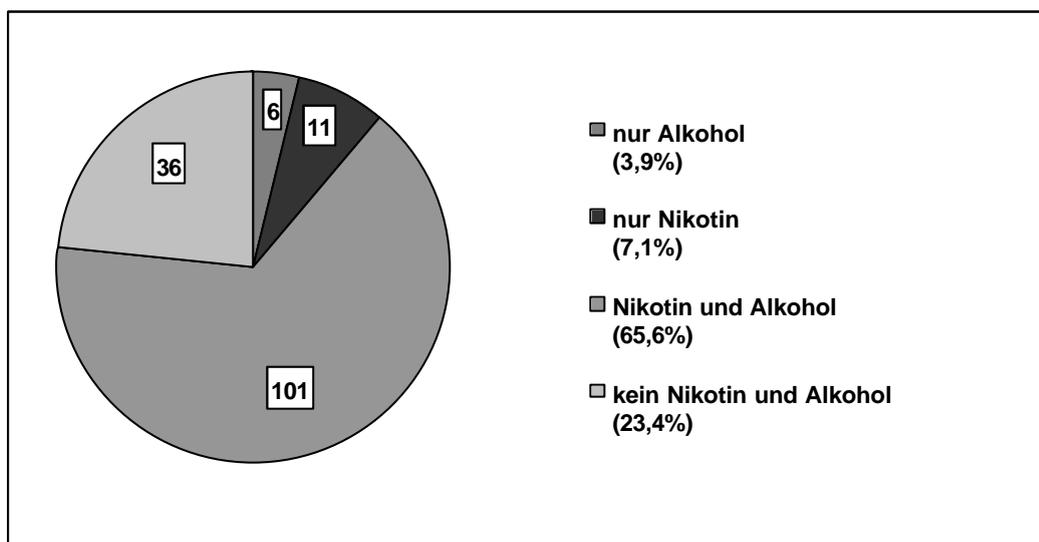


Abb. 3: Risikofaktoren

### 3.5. Primärtumor

Gegenstand dieser Studie sind 154 Fälle mit histologisch nachgewiesenem Malignom im Bereich der Mundhöhle oder des Oropharynx, die aufgrund dieses Tumors in Tübingen behandelt wurden. Im Einzelnen unterscheiden sich die Tumoren beträchtlich in Art, Größe, Lokalisation, klinischem Stadium und Therapie. Alle Patienten sind - wie eingangs erwähnt - endoskopisch untersucht worden; jedoch nicht immer im Zuge eines primären Tumorstaging, sondern auch im Rahmen der routinemäßigen Tumornachuntersuchungen.

110 (71,5%) Patienten wurden im Rahmen des Primärstaging endoskopiert, 41 (26,6%) hingegen bei einer Nachuntersuchung, bei drei (1,9%) Patienten fehlt die genaue Angabe.

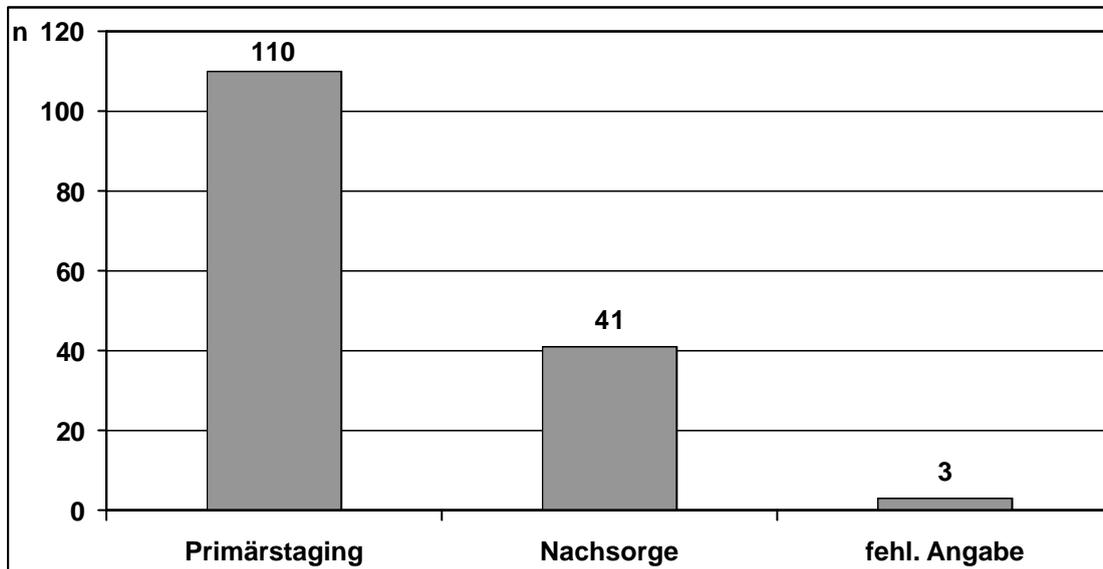


Abb. 4: Untersuchungszeitpunkt

Von Interesse ist auch die entzündliche Veränderung des Tumorrandes. Es wird histologisch nur zwischen geringen und starken entzündlichen Randreaktionen unterschieden. 86 Patienten (55,8 %) hatten geringe entzündliche Randreaktionen an Ihrem Primärtumor. Bei 28 (18,2%) wurde die Randreaktion als stark entzündlich eingestuft. Bei 40 Patienten (26,0%) fehlte die Angabe oder die Tumoren wiesen keine entzündlichen Randreaktionen auf.

Beim Staging wurde als Zusatz zur Lokalisation erfasst, ob Tumoren unilokulär oder multilokulär auftraten. Dies trifft auf diskontinuierlich auftretende Tumoren zu, die an mehreren Stellen wie bei einer Feldkanzerisierung entstanden sind. Bei 128 Patienten trat der Primärtumor unilokulär auf, das sind 83,1% aller Untersuchten. In neun Fällen (5,8%) wurde ein multilokulärer Primärtumor gefunden. Angaben zur lokalen Streuung fehlten in 17 Fällen (11,1%).

### 3.5.1. Lokalisation

In Abbildung 5 ist deutlich zu erkennen, dass der anteriore Mundboden die häufigste Tumorlokalisation mit 28 Betroffenen darstellt, am zweithäufigsten zeigten sich Zungenrandkarzinome bei 16 Individuen. Zwölf Patienten hatten einen Tumor am seitlichen Mundboden, bei elf Fällen wurde die Lokalisation mit Mundboden ohne nähere Angabe bezeichnet. Weitere elf Patienten wiesen einen Primärtumor am Trigonum retromolare auf. Neun Personen hatten ein Karzinom am Zungengrund, sieben an der Mundschleimhaut des Unterkiefers, sechs Tumoren der Alveolen im Unterkiefer, fünf an der Oberkieferschleimhaut. Bei weiteren fünf wurde die Lokalisation mit Mundhöhle mehrere Teilbereiche überlappend angegeben. Bei vier Patienten lag ein Karzinom des Oropharynx vor, weitere vier hatten einen Tumor am weichen Gaumen, ebenfalls bei vier Personen wurde die Lokalisation mit Mundschleimhaut ohne nähere Angabe angegeben. Bei drei Patienten wurden Lymphknotenmetastasen entdeckt, so dass von einem unbekanntem Primärtumor ausgegangen werden muss; weitere drei hatten ein Karzinom in der Wangenschleimhaut. Drei Karzinome an der Zungenunterfläche wurden beschrieben.

Die Glandula submandibularis war bei zwei Patienten Lokalisation des Primärtumors, bei weiteren zwei die Unterlippe, die Tonsillen, die Wange, der Gaumen ohne nähere Angabe, die Zunge ohne nähere Angabe, die Zunge mehrere Teilbereiche überlappend, zwei weitere hatten einen Tumor des Sinus Piriformis und ebenso zwei Fälle, deren Lokalisation keiner Kategorie des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) zuzuordnen war.

Bei jeweils einem Patienten bestand ein Hypopharynxkarzinom, ein Karzinom am harten Gaumen und am inneren Augenwinkel.

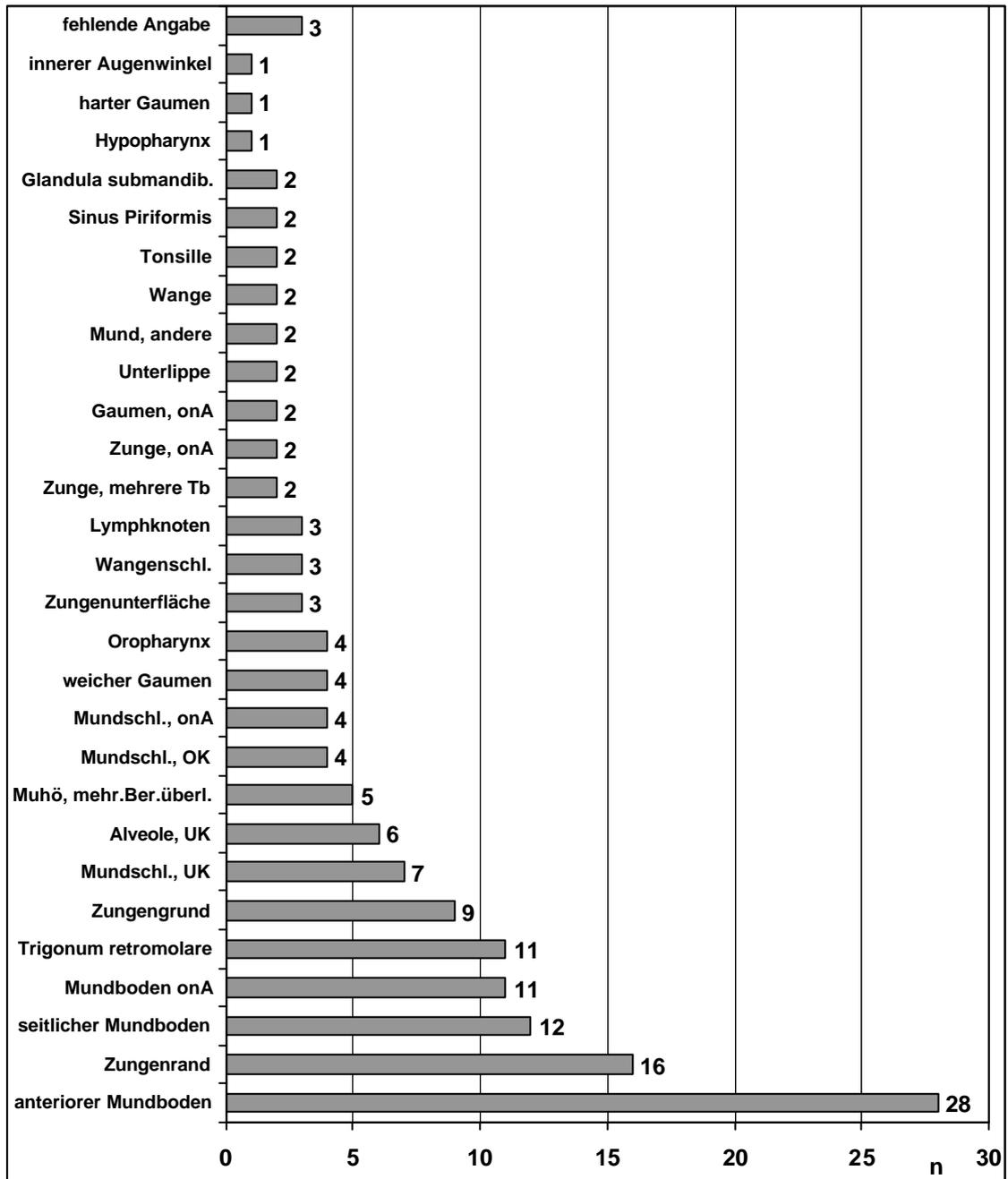


Abb. 5: Tumorlokalisation

Legende: onA = ohne nähere Angabe; Tb = Teilbereiche; Muhö = Mundhöhle;  
Schl. = Schleimhaut; OK = Oberkiefer; UK = Unterkiefer

Fasst man die recht vielfältigen Lokalisationen in größere Gruppen zusammen, wird die Verteilung anschaulicher. Bei dieser Gruppierung entfallen auf die Lokalisation Mundboden 51 (33,1%) Tumoren, Zungenkarzinome hatten 32 (20,8%) Patienten. Karzinome der Mundschleimhaut des Oberkiefers fanden sich in 21 (13,6%) Fällen, hingegen war die Oberkieferschleimhaut nur 20 (13,0%) mal betroffen. Andere Tumorlokalisationen, die nicht den vorher genannten Gruppen zuzuordnen sind, wurde in 30 Fällen (19,5%) beschrieben, einschließlich derer ohne Angabe.

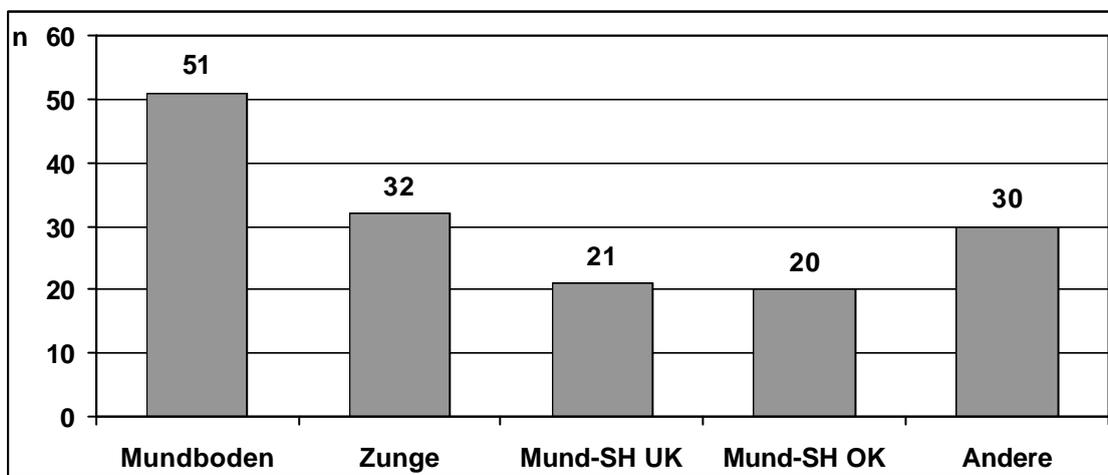


Abb. 6: Lokalisationen in Gruppen

Legende: Mund-SH UK = Mundschleimhaut Unterkiefer

Mund-SH OK = Mundschleimhaut Oberkiefer

Da es sich in dieser Studie meist um enorale Tumoren handelt, unterscheidet man nach dem Zentrum des Tumors in Relation zu den Eckzähnen und den Backenzähnen. Dabei differenziert man zwischen präcanin, postcanin und postmolar. Hierbei fand man 31 Tumoren (20,1%) im präcaninen Bereich, 65 (42,2%) im postcaninen Bereich, und 55 Tumoren (35,7%) fanden sich postmolar. Bei drei Patienten (2,0%) konnten keinerlei Angaben dieser Art gefunden werden.

### 3.5.2. Tumorgröße

Die Größe des Tumors ist wohl die wichtigste zu klärende Frage im Rahmen einer Tumoruntersuchung. Präoperativ bedient man sich der modernen bildgebenden Verfahren wie Computer- und Kernspintomographie. Die pathologisch bestimmte Tumorgröße wird als pT-Stadium bezeichnet.

Wie im untenstehenden Diagramm zu erkennen, ist der größte Teil (50,6%), und damit über die Hälfte der Primärtumoren zwischen 11 und 30 mm groß. Eine zweite große Gruppe (28,6%) sind Karzinome mit einem Durchmesser von 31 bis 50 mm. Die kleinsten Neubildungen wurden bei 7,8% der Patienten gefunden, sie waren unter 10 mm dick. Die größeren Neoplasien zwischen 51 und 60 mm wurden in sechs Fällen (3,9%) beschrieben. Gleich viele Tumoren fanden wir in der Gruppe mit 61 bis 70 mm Durchmesser, beide Gruppen stellen zusammen einen Anteil von 7,8%. Im Durchmesser von 71 bis 80 mm konnten drei Tumoren gefunden werden; eine Neubildung hatte über 80 mm im Durchmesser. Bei vier Patienten (2,6%) fehlen die Angaben zur Tumordicke.

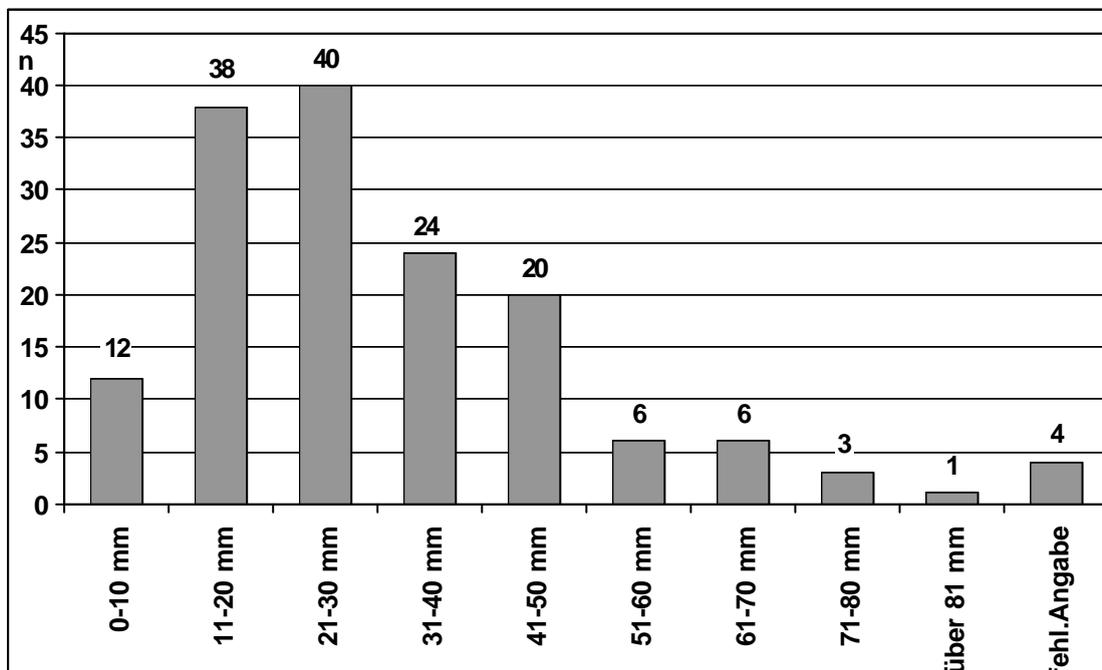


Abb. 7: Maximale, präoperativ bestimmte Tumordicke

### 3.5.3. Histopathologische Untersuchung

Die histopathologische Untersuchung der biopsierten Gewebe ergab bei 141 (91,6%) Patienten ein Plattenepithelkarzinom. Bei sechs (3,9%) Untersuchten wurde ein adenoidzystisches Karzinom gefunden. Des Weiteren je ein (0,6%) Angiosarkom, ein lymphoepitheliales Karzinom, und ein Non-Hodgkin-Lymphom. Auch hier konnte bei vier (2,6%) Patienten keine Angabe zur Histologie gefunden werden.

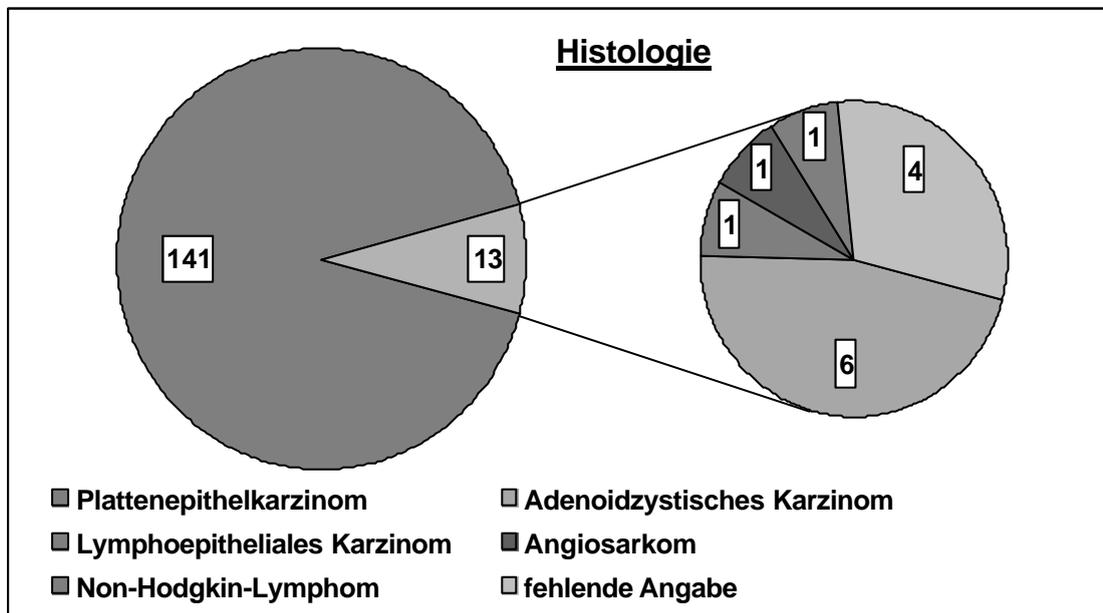


Abb. 8: Histologischer Befund der Biopsien

### 3.5.4. pTNM-Klassifikation

Das TNM-System zur Klassifikation maligner Tumoren wurde von Pierre Denoix aus Frankreich in den Jahren 1943-1952 entwickelt (23, 47). Es beruht auf der Klassifikation des Primärtumors (T), der regionären Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M) unter Berücksichtigung folgender Komponenten:

- Primärtumorausdehnung bzw. Infiltration benachbarter Strukturen
- Größe, Anzahl und Lage befallener Lymphknoten der regionären Lymphabflussgebiete
- Präsenz von Fernmetastasen.

Man unterscheidet zwischen präoperativer Einteilung (klinisch; cTNM) und postoperativer Klassifikation (histopathologisch; pTNM). Die Einteilung der Tumoren der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx sowie der Lymphknotenklassifikation erfolgte anhand des TNM-Atlas der Union internationale contre le cancer (UICC) (93).

In dieser Studie konnten bei ca. 2,8% der Patienten keine pTNM-Werte erhoben werden, da sie nicht in die DÖSAK-Kartei aufgenommen wurden und auch in der Krankenakte keinerlei Angaben zu diesem Thema gefunden wurde.

Bei der Tumorgröße definiert man T1 bis zu 2 cm im Durchmesser (24,7%); T2 ist bedeutet über 2 cm bis 4 cm maximale Ausdehnung (24,0%); T3 sind Tumoren mit über 4 cm Durchmesser (7,8%); am häufigsten wurden T4-Tumoren angegeben (40,9%), das heißt sie infiltrierte bereits Knochen, Muskel oder andere Nachbarstrukturen. Zieht man die Patienten ohne Angaben vom Kollektiv ab, ergibt sich folgende prozentuale Verteilung: 25,4% T1; 24,7% T2; 8,0% T3 und 42,1% T4.

Beim Lymphknotenstatus waren die meisten (39,0%) ohne Lymphknotenbefall (N0). N1 ist definiert als ipsilateral solitär infiltrierter Lymphknoten unter 3 cm Durchmesser, hiervon waren 20,1% aller Patienten betroffen. Auf N2 entfielen insgesamt 37,7%, die sich wie folgt aufteilen: N2a entspricht einer ipsilateralen Lymphknotenmetastase über 3 cm bis 6 cm im Durchmesser (9,7%); N2b bedeutet multiple infiltrierte, ipsilaterale Lymphknoten mit Durchmesser kleiner 6 cm (17,5%); N2c ist gleichzusetzen mit mehreren bilateralen bzw. kontralateralen Metastasen (10,4%). Die Angaben fehlten hier bei fünf Patienten (3,2%). Zieht man diese wiederum ab, ergeben sich folgende bereinigte Werte: 40,3% N0; 20,8% N1; insgesamt N2: 38,9%, davon 10,0% N2a; 18,7% N2b und 10,7% N2c.

Fernmetastasen konnten bei 77,3% der gesamten Patienten ausgeschlossen werden (M0). Kein Fernmetastasenbefund (Mx) wurde in 18,8% angegeben. Zwei Patienten hatten nachgewiesene Fernmetastasen (M1=1,3%). Auch bei diesem Befund gab es vier Patienten (2,6%) ohne Angabe. Die bereinigten Metastasenbefunde verteilen sich wie folgt: 79,2% M0; 19,4% Mx und 1,4% M1.

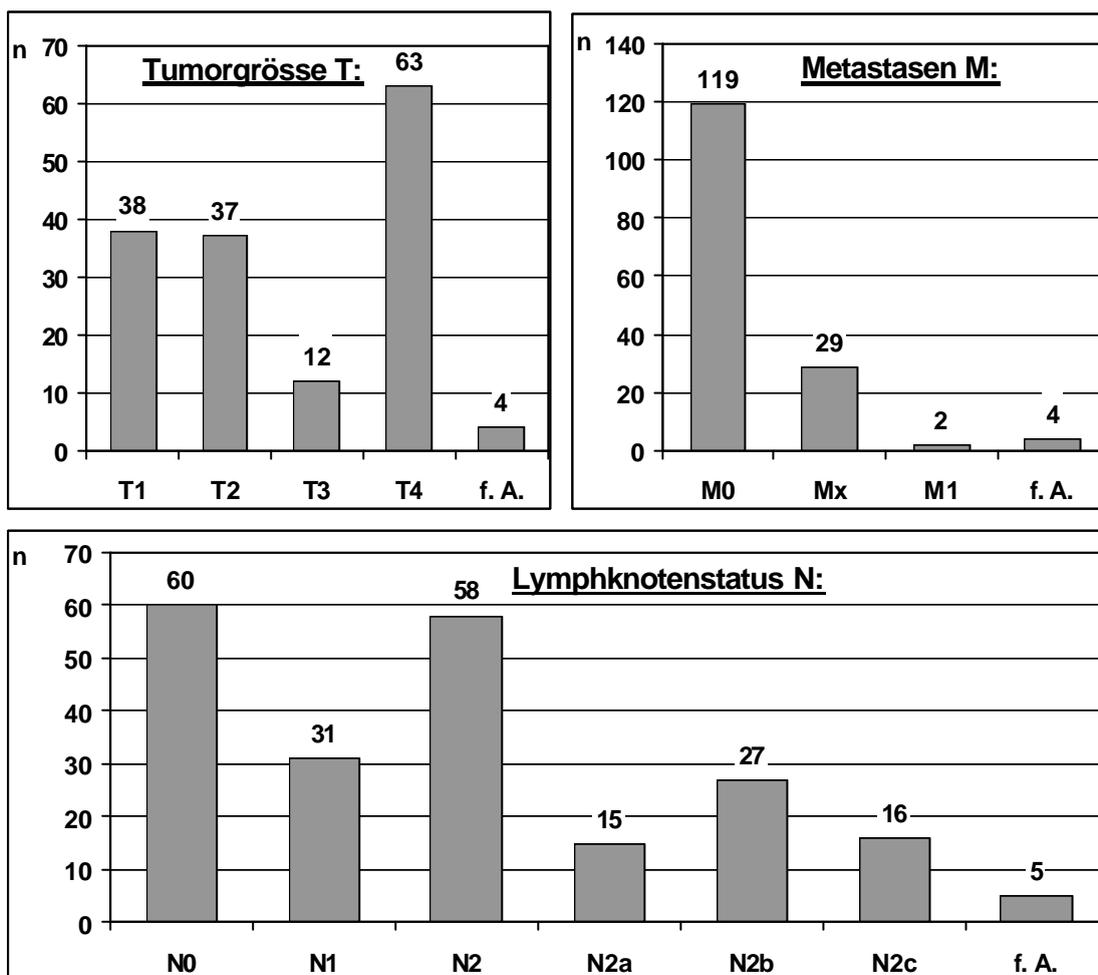


Abb.9: pTNM- Klassifikation aller Patienten

### 3.5.5. Staging und Grading

Das klinische Stadium geht direkt aus der TNM- Klassifikation hervor. Eingeteilt wird in die Stadien 0 bis IV. Das Carcinoma in situ ist mit 0 definiert. Stadium I entspricht T1 N0 M0. T2 N0 M0 definiert Stadium II, Stadium III sind T1-3 N1

M0, sowie T3 N0 M0. Als Stadium IV werden alle M1 und T4 bezeichnet. Ebenso Stadium IV sind alle N2- und N3-Tumoren.

In der vorliegenden Studie war kein Carcinoma in situ vorhanden, aber eine deutliche Mehrheit von 92 Stadium IV-Tumoren (59,7%). Am zweithäufigsten fand man Stadium I vor; in 27 Fällen, dies entspricht 17,5%. Stadium III wurde 19 mal konstatiert (12,3%). Zwölf Tumoren wurden dem Stadium II zugeordnet (7,8%). Bei vier Tumoren fehlte die Angabe zum klinischen Stadium (2,6 %).

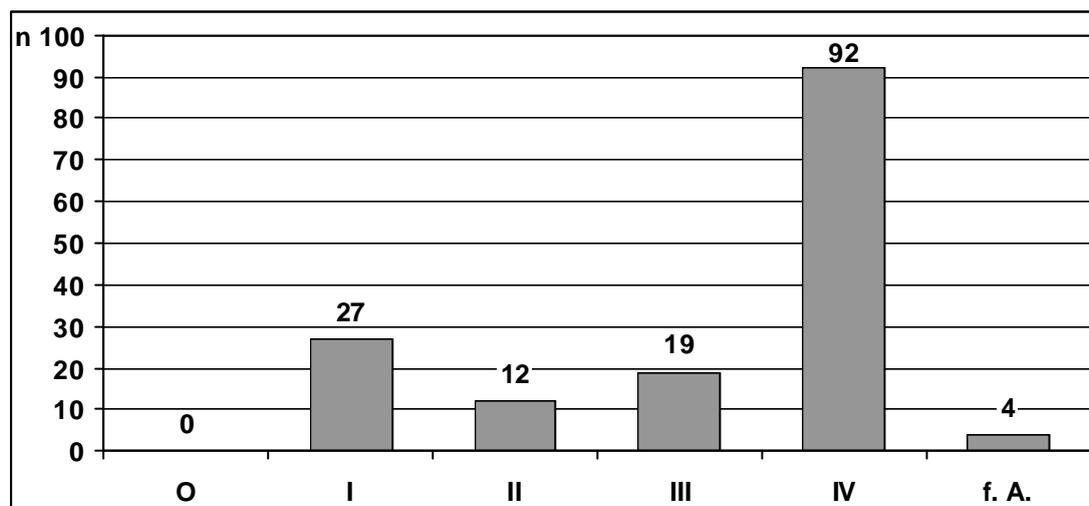


Abb. 10: Stadium nach pTNM

Beim Grading wird der Differenzierungsgrad der biopsierten Gewebe histopathologisch beurteilt. Die Aufteilung erfolgt in vier Stufen:

G1: gut differenziert (n=10; 6,5%) [9,3%];

G2: mäßig differenziert (n=90; 58,45) [84,1%];

G3: schlecht differenziert (n=6; 3,9%) [5,6%];

G4: undifferenziert / spindelzellig (n=1; 0,6%) [0,9%].

In der Studie konnte bei 47 Patienten (30,5%) keine Angabe zum Grading des Primärtumors gefunden werden. Aufgrund der hohen Anzahl der fehlenden Werte wurden bereinigte Werte in eckigen Klammern markiert.

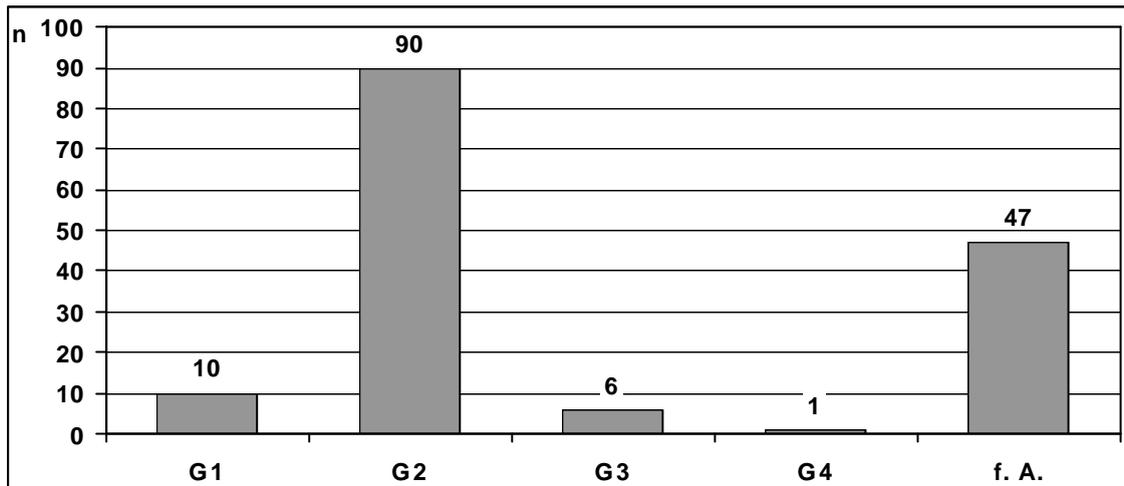


Abb. 11: Grading der Biopsien

### 3.5.6. Therapiemaßnahmen

Die bei den jeweiligen Patienten durchgeführten Therapiemaßnahmen wurden ebenfalls im Erhebungsbogen notiert. Die meisten Patienten wurden einer Operation unterzogen, mit 69 (44,8%) sind das beinahe die Hälfte. Meist wurde auch eine selektive Neck-Dissektion bei Verdacht auf Infiltration der zervikalen Lymphknoten durchgeführt. 15 (9,7%) Patienten unterzogen sich einer Radio-(chemo-)therapie da der Tumor inoperabel war oder sie willigten der Operation nicht ein. Eine Gruppe von 55 (35,7%) der Erkrankten erhielten eine Kombinationstherapie aus Operation und adjuvanter Strahlentherapie. Bei elf (7,1%) Patienten wurde keine Therapie durchgeführt. Darüber hinaus lagen von vier (2,6%) Patienten keine Angaben vor.

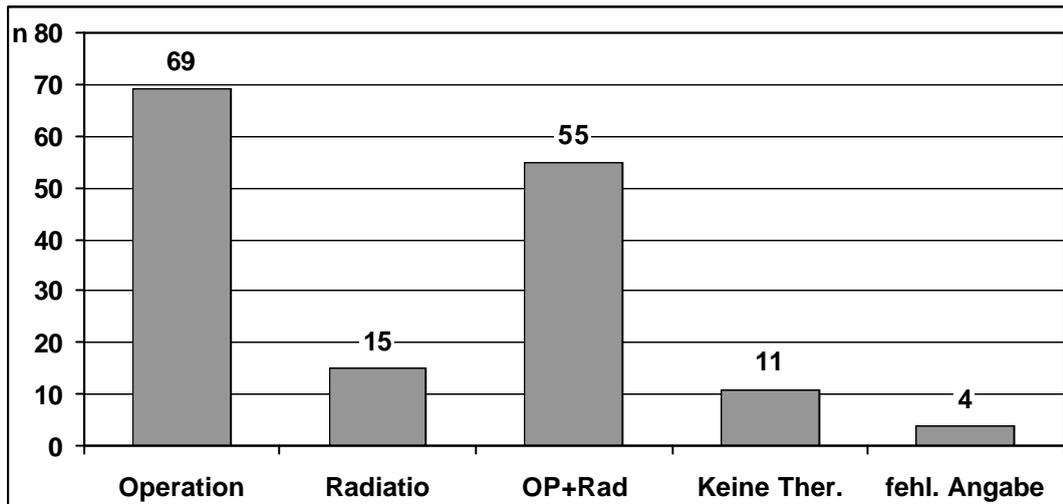


Abb. 12: Therapie des Primärtumors

### 3.6. Datenerhebung

Die Angaben zur Lokalisation des Primärtumors wurden dem Archiv oder aus elektronischen Medien der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen entnommen.

Es werden in der Kartei stets die Tumoren als Primärtumoren bezeichnet, aufgrund deren sich die Patienten aktuell in Behandlung befinden. Wenn in der Anamnese mehr als fünf Jahre zurückliegende Tumoren auftraten, wurden diese nicht als Primärtumor bezeichnet, da man von einer vollständigen Remission ausging.

Die Daten der Endoskopie-Befunde wurden anhand eines einheitlichen, und eigens zu diesem Zweck entworfenen Erhebungsbogens erfasst, der sich im Wesentlichen an der Datenerhebung des Registers des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) orientiert. Zur besseren Auswertung der Endoskopie-Befunde wurde auch der Befundvordruck der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung Allgemeine Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen als Vorlage herangezogen.

Es wurden jedoch nicht alle Kriterien des DÖSAK-Registers und des Endoskopie- Befundes übernommen, vielmehr wurde der Erhebungsbogen spezifisch nach den Erfordernissen der Auswertung dieser Studie zusammengestellt (s. Anhang Kap. 7).

Erstellt wurde der Erhebungsbogen mittels der Datenbank Filemaker Pro, Version 3.0, Claris Corporation, USA. Diese Datenbank ermöglichte die elektronische Auswertung der einzelnen Daten im Vergleich und unter Berücksichtigung aller 154 Patienten.

Natürlich konnten die Daten aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht bei allen Patienten vollständig zusammengetragen werden, da oftmals gewisse Informationen nicht auffindbar waren oder nie dokumentiert wurden. Darauf wird an gegebener Stelle mit der Beschreibung „fehlende Angabe“ hingewiesen.

Um Aussagen zur Überlebenszeit machen zu können, wurde acht Jahre nach dem Beginn der retrospektiven Untersuchung der 1. Januar 2001 als Stichtag gewählt; alle Befunde und Todesfälle, die danach eintraten, wurden nicht mehr berücksichtigt. Auch wurden zur Ermittlung der Überlebenszeit nur die Daten aus der DÖSAK-Kartei und der klinischen Akte herangezogen. Die dort oftmals nicht weiterverfolgte Krankengeschichte konnte also nicht mit einfließen. Von Recherchen beim Hausarzt oder gar im privaten Bereich wurde abgesehen.

### **3.7. Endoskopische Befunde**

Die Ösophagogastroduodenoskopie wurde bei allen 154 Patienten in Sedierung durchgeführt. Dabei kamen stets flexible Standardgastroskope zum Einsatz. Von jeder endoskopischen Untersuchung wurde eine Videoaufnahme angefertigt und archiviert. Alle Befunde wurden in standardisierten Formularen erhoben. In unklaren Fällen wurde die Videoaufzeichnung zur Auswertung hinzugezogen.

In der Chirurgischen Endoskopie der Abteilung Allgemeine Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen werden vorgefertigte Befundbögen mit drei Durchschlägen verwendet. Diese wurden während jeder Endoskopie ausgefüllt. Es gibt getrennte Befundbögen für Gastroskopie und Bronchoskopie. Seit 1996 werden die Befunde auch mittels eines Programms elektronisch verarbeitet, das im Layout den Befundbögen entspricht. Das EDV-Befundsystem ist zum Zeitpunkt der Studie noch nicht ganz ausgereift gewesen, so dass sich meist auf den Ausdrucken noch handschriftliche Notizen befanden und eine direkte elektronische Auswertung nicht möglich war.

Zur Befundung wurden die einzelnen Endoskopie-Befunde aus den jeweiligen Krankenblättern in verschiedenen Archiven aufgesucht und systematisch nach Vorgabe des Schemas analysiert und im eigenen Erhebungsbogen dokumentiert. Diese Daten wurden wiederum in die Datenbank eingegeben.

Grundsätzlich wurde versucht, alle im Endoskopieformular vermerkten Befunde in die Datenbank zu übertragen. Quantitativ ausgewertet werden konnten dennoch nicht alle, da nur vermehrt vorkommende Befunde im Erhebungsbogen in Auswertungsfelder aufgenommen wurden; vereinzelt auftretende Befunde wurden in Textfelder integriert, welche als einzelne nicht in eine vergleichende Auswertung aufgenommen wurden; auf diese wird im Kapitel „Sonstige Befunde“ hingewiesen. Verglichen werden können Befunde, die öfter entdeckt wurden, um Aussagen über die relative Häufigkeit machen zu können. Meist wurden die Befunde von den jeweiligen Behandlern bewertet, bei Ulzera wurde nach der üblichen Klassifizierung eingeteilt (römisch I bis III). Es kam jedoch auch vor, dass der behandelnde Endoskopie-Arzt keine Bewertung zum Befund vermerkt hatte, oder diese nicht nachzuvollziehen war. Diese Fälle wurden unter „fehlende Angabe“ dokumentiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ösophagoskopie

Die Ösophagogastroduodenoskopie wurde bei allen 154 Patienten durchgeführt. In 120 Fällen wurden pathologische Befunde entdeckt. Bei 34 Patienten wurde ein unauffälliger oberer Gastrointestinaltrakt konstatiert.

#### 4.1.1. Befunde

Wie in Abbildung 13 und Tabelle 2 ersichtlich, wurde eine Vielzahl an therapierelevanten Befunden dokumentiert.

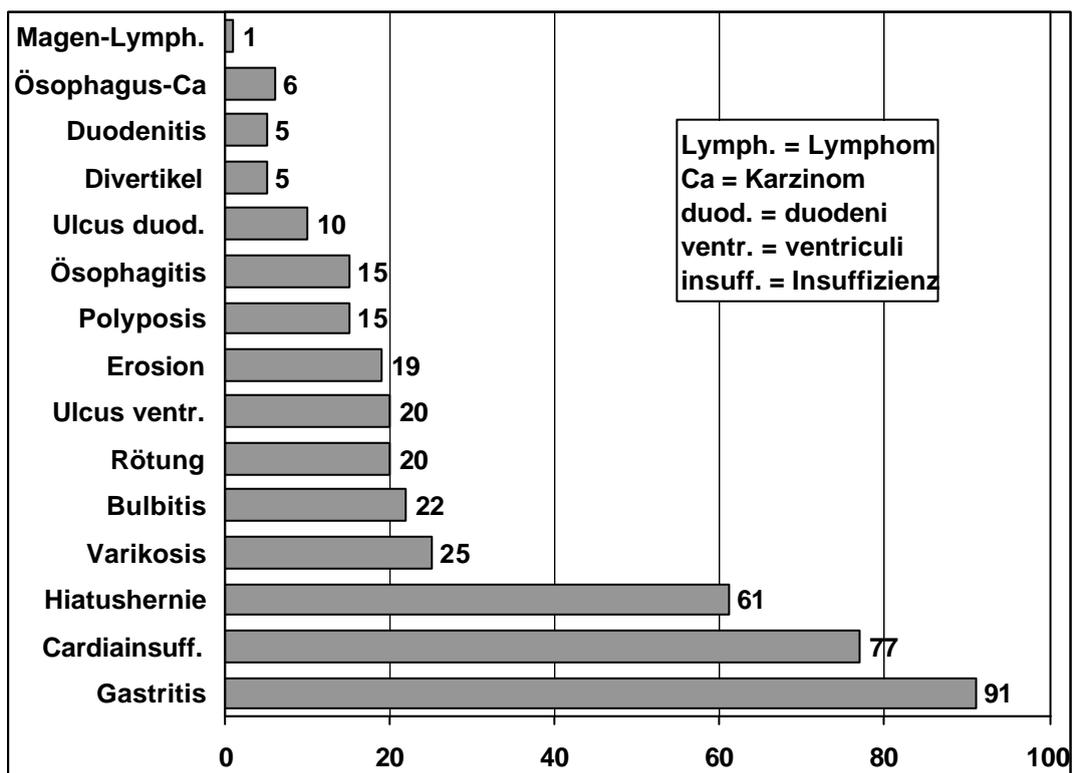


Abb. 13: Ösophagoskopie-Befunde

	gering (I)	mäßig	mittel (II)	deutlich	ausgepr. (III)	stark	fehl. Ang.	gesamt
Gastritis	21	36	11	7	4	0	12	91
Cardiainsuff.	31	19	5	7	5	0	10	77
Hiatushernie	26	14	3	5	2	1	10	61
Varizen	16	0	7	0	1	0	1	25
Bulbitis	2	10	0	2	1	0	7	22
Rötung	3	8	2	2	1	0	4	20
Erosion	2	4	3	3	2	0	5	19
Ulkcus ventr.	2	0	0	0	10	0	7	19
Polypen	2	3	1	0	1	0	8	15
Ösophagitis	2	6	3	0	1	0	3	15
Ulcus duod.	1	0	0	0	4	0	4	9
Divertikel	0	1	0	0	1	0	3	5
Duodenitis	0	2	0	1	0	0	2	5

Tab. 2: Befunde mit Bewertung des Schweregrads

#### **4.1.1.1. Ösophaguskarzinome**

Insgesamt wurden im Zuge der Ösophagoskopien der 154 Patienten sieben (4,5%) maligne Neubildungen entdeckt: Sechs Ösophaguskarzinome und ein Lymphom des Magens. Es hatten nach der gastroscopischen Untersuchung und der histologischen Auswertung der Präparate 4,5% der Patienten einen gesicherten Zweittumor. Bei einem der Patienten wurde noch ein simultaner Mehrfachtumor in der Lunge entdeckt. Von den sieben Tumoren waren vier synchron und drei metachron.

##### **4.1.1.1.1. Lokalisation**

Das Magenlymphom befand sich im Antrum, großkurvaturseits mit ca. 7cm Durchmesser.

Die Ösophaguskarzinome waren meist in verschiedener Höhe gefunden worden. Eines von 17 bis 19cm ab der Inzisalkante der Frontzähne gemessen,

mit der Größe 2x1x1mm; eines von 20 bis 24cm; eines von 21 bis 24cm mit semizirkulärer Ausdehnung; eines von 30 bis 34cm, zwei Drittel der Zirkumferenz umfassend. Ein Karzinom war am ösophago-cardialen Übergang lokalisiert. Bei einer Patientin wurden zwei getrennte Ösophaguskarzinome gefunden, das erste von 22 bis 25cm und ein weiteres bei 27 bis 36cm, hinzu kamen Nekrosen im distalen Ösophagusdrittel und eine breite Öffnung ins Mediastinum.

Beim Vergleich mit der jeweiligen Primärtumorlokalisation stellte sich eine simultane Häufung von Ösophaguskarzinomen und Mundbodenkarzinomen heraus. In vier von sechs Fällen mit Ösophaguskarzinom war der Primärtumor ein Mundbodenkarzinom. In den zwei übrigen Fällen mit Ösophagus-Zweitkarzinom war der Oropharynx Lokalisation des Primärtumors. Bei dem Patienten mit Lymphom des Magen war der Primärtumor ein Plattenepithelkarzinom der Wange.

#### ***4.1.1.1.2. Histopathologische Untersuchung***

Die histopathologische Untersuchung ergab in sechs Fällen Plattenepithelkarzinome, alle im Ösophagus angesiedelt. In einem Fall wurde ein Lymphom der Magenschleimhaut diagnostiziert. Drei der Plattenepithelkarzinome wurden als Frühkarzinome (Early Cancer) bezeichnet; histopathologisch ergab sich hier ein undifferenziertes Karzinom. Zwei der Ösophaguskarzinome waren vom diffus wachsenden infiltrativen Typ, eines vom polypös wachsenden intestinalen Typ.

#### ***4.1.1.1.3. pTNM-Klassifikation***

Eine komplette pTNM-Klassifikation der Zweittumoren mit allen Werten konnte bei zwei Patienten nicht gefunden werden, so dass in den Fällen nur die Tumorgöße erhoben werden konnte. Von fünf der sieben Zweittumoren lag die

pTNM gesamt vor. Das einzige Magenlymphom war ein T4, auch ein Ösophaguskarzinom war T4.

Der größte, vollständig klassifizierte Tumor war ein T4 N1 M0 am ösophago-cardialen Übergang. Es gab zwei T2-Tumoren im Ösophagus, einer mit N2b, und einer mit N2a beim Lymphknotenbefund. Ein Metastasenbefund konnte bei beiden nicht erhoben werden. Dazu fand man noch zwei kleine Ösophagusfrühkarzinome (T1 N0 M0), beide ohne Metastasen.

Patient:	G. O.	G. M.	W. B.	R. C.	I. K.	N. S.	A. M.
Tumor:	T 4	T 4	T 4	T 2	T 2	T 1	T 1
Lymphknoten:	-	N 1	-	N 2a	N 2b	N 0	N 0
Metastasen:	-	M 0	-	M x	M x	M 0	M 0
Grading:	-	G1	G1	G2	G2	G2	G2
Staging:	IV	IV	IV	IV	IV	I	I

Tab. 3: TNM, Grading und Staging der Ösophaguskarzinome

#### **4.1.1.1.4. Staging und Grading**

Das klinische Stadium ist ein Prognoseparameter. Je fortgeschrittener das Stadium des Tumors, desto schlechter die Prognose. Stage I hat die beste Prognose und Stage IV somit die schlechteste.

Die Angaben über das klinische Stadium gehen direkt aus dem pTNM-Stadium hervor; da alle Tumorgrößen bekannt sind, lässt sich das Stadium ableiten.

Den beiden kleinen Ösophagusfrühkarzinomen wurde Stadium I zugeordnet. Den drei T4-Tumoren sowie den beiden T2-Tumoren wurde aufgrund ihres Lymphknotenbefunds Stadium IV konstatiert.

Das Grading macht Aussagen über den Grad der histologischen Differenzierung der Gewebe. Ein Grading konnte ebenfalls nur bei fünf Patienten erhoben werden.

Viermal wurden Ösophagusfrühkarzinome mit G2 befundet; Als G1 wurde ein Lymphom des Magens und ein Ösophaguskarzinom am ösophago-cardialen Übergang beurteilt.

#### **4.1.1.2. Patienten mit Ösophaguskarzinom**

An dieser Stelle soll auf jeden einzelnen Patienten mit Zweittumor eingegangen werden. Aus Datenschutzgründen werden nur Initialen und Geschlecht angegeben. Das Durchschnittsalter der sieben Patienten mit Zweitkarzinom im Bereich der Gastroskopie beträgt 59,1 Jahre. Der jüngste Patient war 41 und der Älteste 76 Jahre alt. Zwei Frauen und fünf Männer hatten Zweitkarzinome. Drei der Tumoren traten synchron auf; vier waren metachron. Das Zeitintervall zwischen Erst- und Zweitmanifestation war im Durchschnitt 360 Tage oder zwölf Monate; die Zeitspanne reichte von 210 bis 545 Tagen, oder von circa 6,9 bis 17,9 Monaten.

Die Reihenfolge der Aufzählung erfolgt aufsteigend nach Alter:

G.O. (♀) war 41,2 Jahre alt und hatte ein T4 Ösophaguskarzinom mit Lokalrezidiv und Nekrose bei 19cm mit breiter Öffnung ins Mediastinum. Um der hier drohenden akuten Mediastinitis vorzubeugen, wurde der Prototyp einer neuartigen Ernährungssonde gelegt, welche speziell für diese Indikation entwickelt wurde. Darüber hinaus entdeckte man Ösophagusvarizen im distalen Drittel, eine Inkompetenz der Kardie, eine Hiatushernie sowie Gastritis und Bulbitis. Eine Medikation mit Rantidin wurde empfohlen. Eine Bronchoskopie wurde nicht durchgeführt. Der Primärtumor war ein nicht näher beschriebenes Plattenepithelkarzinom des harten Gaumens. Der Zweittumor trat synchron auf.

I.K. (♂) war 48,1 Jahre alt und hatte ein T2 N2b Mx, G2- und Stage IV-Ösophagusfrühkarzinom vom diffus wachsendem infiltrativen Typ bei 30-34 cm auf 2/3 der Zirkumferenz mit Kontakt zur Aorta. Dazu kam noch eine mäßige Gastritis im Korpus und Antrum. Medikation mit Rantidin wurde verordnet. Die Bronchoskopie ergab außer atrophisch geröteter Mucosa keine Besonderheiten. Der Primärtumor war ein T4 N1 M0-, Stage IV- und G2-Plattenepithelkarzinom der rechten Oropharynxseitenwand mit Durchmesser 30 mm. Eine Operation folgte dem Staging. Der Zweittumor trat synchron auf.

R.C. (♀) war 50,1 Jahre alt und hatte ein T2 N2a Mx-, G2- und Stage IV-Ösophaguskarzinom vom diffus wachsenden, infiltrativen Typ bei 20-24 cm mit Kontakt zur Aorta. Bei ihr fand sich ein drittgradiges Ulcus präpylorisch im Magen, Erosionen im Antrum, sowie Cardiainsuffizienz mit Hiatushernie. Aufgrund positiven Helicobacter-Nachweis wurde die Medikation eines Italian Triple verabreicht. Die Bronchoskopie war unauffällig. Der Primärtumor war ein T1 N2a M0-, Stage IV-, rechtseitiges und postcanines Mundbodenkarzinom mit 15 mm Durchmesser. Es wurde operiert und bestrahlt. Der Zweittumor trat synchron auf.

G.M. (♂) war 64,3 Jahre alt und hatte T4 N1 M0, G1 und Stage IV Karzinom am ösophago-cardialen Übergang. Begleitend fand sich eine Hiatushernie sowie Gastritis, Bulbitis, Duodenitis und Erosionen. Bei der Bronchoskopie wurde eine ausgeprägte Bronchitis mit starker Verschleimung und Rötung befundet. Der Primärtumor war ein T4 N0 M0-, Stage IV- Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut postmolar rechts mit 41 mm Durchmesser. Der Zweittumor wurde bei der Nachsorge 10 Monate nach Operation des ersten entdeckt, ist somit metachron.

A.M. (♂) war 65,3 Jahre alt und hatte ein T1 N0 M0-, G2- und Stage I-Ösophagusfrühkarzinom bei 17-19 cm gemessen ab der Schneidekante. Zudem fanden sich Ösophagusvarizen, eine Kardiainsuffizienz mit Hiatushernie sowie eine Gastritis im Antrum. Eine Medikation eines Italian Triple wurde nach positivem Helicobacter-Pylori-Test verordnet. Begleitend lag noch ein T1 und G2 Bronchialkarzinom am Abgang des rechten Oberlappenbronchus vor. Hierbei handelt es sich um Mehrfachtumoren. Der Indextumor war ein T1 N0 M0-, Stage I, G2-, rechtseitiges und postcanines Mundbodenkarzinom mit 15 mm Durchmesser. Radiatio war die Therapie der Wahl. Die Mehrfachtumoren traten synchron auf.

N.S. (♂) war 67,5 Jahre alt und hatte ein T1 N0 M0-, G2- und Stage I-Ösophagusfrühkarzinom vom polypös wachsenden, intestinalen Typ, semizirkulär bei 21-24 cm. Bei ihm wurde aufgrund starker dysphagischer Beschwerden ein perkutanes Gastrostoma (PEG) angelegt. In den Bronchien konnte man aufgrund akuter chronischer Entzündungszeichen wie Rötung und Verschleimung auf eine chronische Bronchitis schließen. Der Primärtumor war ein T1 N0 M0-, Stage I, G2-, rechtseitiges und anteriores Mundbodenkarzinom mit 15 mm Durchmesser. Der erste Tumor wurde operiert. Bei der Nachsorge nach 22 Monaten wurde der metachrone Zweittumor gefunden.

W.B. (♂) war 76,5 Jahre alt und hatte ein T4 und G2 Lymphom des Magens mit ca. 7 cm Durchmesser großkurvaturseits, zudem stellte man erstgradige Ösophagusvarizen sowie eine Bulbitis und eine Duodenitis fest. Ihm wurde Omeprazol verordnet. Er leidet auch an einer chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COLD). Der Primärtumor war ein Lymphom der rechten Wange und des Planum buccale, welches operativ excidiert wurde. Der Zweittumor trat synchron auf.

#### **4.1.1.3. Peptische Ulzera**

Die Anzahl der befundeten Ulzera betrug 30, verteilt auf 27 Patienten. Dies ergab 17,5% der Patienten mit mindestens einem Ulcus. 20 Ulzera befanden sich im Magen von 18 Patienten (11,7%), 10 hatten ein Ulcus im Duodenum (6,5%). Zwei Frauen und ein Mann hatten sowohl im Magen als auch im Duodenum ein Ulcus. Eine Frau und ein Mann hatten je 2 Ulzera im Magen. 20 (74,1%) der Ulcusträger sind männlichen Geschlechts und 7 (25,9%) sind weiblich. Das 50. Lebensjahr vollendet hatten bereits 20 der 27 Patienten (74,1%). Acht Patienten (29,6%) waren über 60 Jahre alt. Nur 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung über 70 Jahre alt (7,4%).

#### **4.1.1.4. Intestinale Polyposis**

Polypen wurden in 16 (10,4%) Fällen befundet. Die Lokalisation der Polypen reicht vom Zungengrund bis zum Duodenum. Die meisten Polypen wurden im Magen gefunden.

Ein Patient hatte einen polypösen Befund am Larynxübergang am rechten Zungengrund, ein anderer hatte den Befund im Rezessus der Stimmfalte ohne Seitenangabe. Es gab einen unklaren Befund im Ösophagus, die Diagnose lautete hier jedoch Ulcus. In einem Fall wurde ein Barrett-Ösophagus festgestellt und mit großem polypoidem Ausläufer befundet. Im Magen gab es Polypen an der Pars cardiaca; ein Befund lag in der kleinen Kurvatur, in der großen Kurvatur waren es zwei. Im Corpus und Fundus wurden je ein Polyp gefunden. Im Bulbus wurden zweimal polypöse Veränderungen befundet, in einem Fall mit Verdacht auf Duodenal-Adenome, sogenannte Brunneriome. Auch im Duodenum wurden Polypen gefunden, proximal und tief im Duodenum.

#### **4.1.1.5. Intestinale Varikosis**

Ösophagusvarizen wurden bei 25 Patienten gefunden, also bei 16,2% der 154 Patienten. Zwei Männer hatten Varizen sowohl im Ösophagus als auch im Fundus. Die meisten der Varizen waren erstgradig (64,0%), einige zweitgradige (32,0%) und ein Fall mit drittgradigen (4,0%) war zu finden. Das Durchschnittsalter aller Patienten mit Varizen betrug 59,7 Jahre. Die Altersspanne reichte von 41,2 bis 76,5 Jahren. Das Verhältnis Männer zu Frauen war 4 zu 1. Ösophagusvarizen sind das Indiz einer portalen Hypertonie, als Folge einer zirrhotischen Leber aufgrund von chronischem Alkoholabusus. Da in 30% der Fälle mit Varizenblutungen zu rechnen ist, welche zu 50% letalen Ausgang nehmen, ist dies ein durchaus relevanter Befund.

#### 4.1.1.6. *Inflammatorische Befunde*

Als inflammatorische Befunde wurden neben Gastritiden auch Ösophagitiden, Duodenitiden und Bulbitiden befundet. An einer Gastritis litten 91 Patienten, das sind 59,1%. Häufig wurde eine Bulbitis befundet, genau 22 mal (14,3%). Eine Ösophagitis hatten 15 Patienten (9,7%), und 5 Patienten litten an einer Duodenitis (3,2%). Einige der Patienten hatten ihre Schleimhautreizung über mehrere Lokalisationen hinweg, 15 an zwei der oben genannten Gebiete und bei 3 Patienten waren gar 3 Gebiete gleichzeitig betroffen. Zog man die redundanten Befunde ab, verblieben immer noch 115 Patienten mit inflammatorischem Befund. Es hatten 74,7% der Untersuchten entzündliche Veränderungen der intestinalen Schleimhäute.

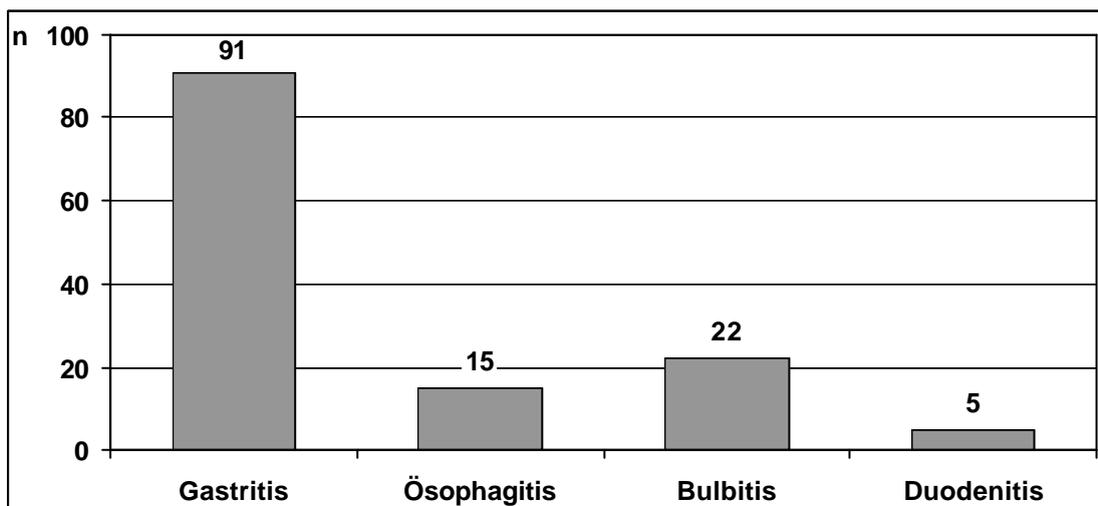


Abb. 14: Inflammatorische Befunde

#### 4.1.1.7. *Cardiainsuffizienzen*

Von den in der Studie untersuchten Patienten wurde bei 77 eine Insuffizienz der Kardial manifestiert (50%). Dabei wurden 31 Insuffizienzen als gering bewertet, 19 als mäßig, 15 als mittel, sieben als deutlich und lediglich fünf als ausgeprägt.

Das Geschlechterverhältnis war männlich zu weiblich 3,81 zu 1. Über 50 Jahre alt waren 63 der 77 Patienten (81,8%). Das 60. Lebensjahr vollendet hatten 35 der 77 Patienten (45,5%). Hingegen waren elf über 70 Jahre alt (14,3%).

#### **4.1.1.8. Hiatushernien**

Die Zahl der gefundenen Hiatushernien beläuft sich auf 61 (39,6%). Nur elf davon waren unter 50 Jahre alt (18%). 50 Patienten waren über 50 Jahre alt (82%). Über 60 Jahre alt waren 22 Patienten (36,1%). Über 70 waren vier Patienten (6,6%). Von 61 Patienten waren 51 (83,6%) männlich, und zehn (16,4%) weiblich. Männer und Frauen verteilen sich im Verhältnis 5,1: 1.

Eine Bewertung ist bei den Hernien jedoch äußerst schwierig. Vereinzelt findet man das Attribut „groß“ als Bewertung, einmal wurde die Größe mit 1x1cm angegeben. Öfter wird auf die Art der Hernie eingegangen; vier waren als axiale Hernien bezeichnet. Die Lokalisation wurde von der Inzisalkante der oberen Frontzähne gemessen und in cm Ösophagus angegeben, meist zwischen 38 und 40 cm. Dies hat für diese Studie keine praktische Bedeutung, doch ist es für den endoskopisch tätigen Untersucher eine wichtige Referenz.

#### **4.1.1.9. Sonstige Befunde**

Als sonstiger Befund trat vereinzelt ein Barrett-Ösophagus auf: Das auch unter Allison-Johnston-Syndrom bezeichnete Krankheitsbild ist ein durch Reflux-Ösophagitis begünstigtes distales Ösophagusulcus aufgrund hochverlagerter Epithelgrenze zwischen Platten- und Zylinderepithel; einhergehend mit Dysphagie und nach Abheilung häufiger Stenosierung. Ebenso solitär trat ein Schatzki-Ring auf, dieser anlagebedingte membranartige Ring zwischen Ösophagus(platten-)epithel und Magen(zylinder-)epithel kommt häufig in Zusammenhang mit Hiatushernien vor und kann das Lumen des terminalen Ösophagus auf bis zu 6-7 mm Durchmesser einengen; als Ursache wird

Refluxösophagitis genannt, die Folge ist eine intermittierende Dysphagie beim Schlucken von festen oder größeren Nahrungsbestandteilen. Auch Brunneriome im Bulbus wurden gefunden, das sind von den Brunnerschen Drüsen des Bulbus ausgehende Adenome, die 90% aller gutartigen Duodenaltumoren ausmachen.. Es konnte auch ein Hämangiom, ein benigner Blutgefäßstumor, an der Magenhinterwand beobachtet werden.

#### **4.1.2. Diagnostik**

Die Standardmethode bei Verdacht auf eine maligne Neoplasie im oberen Gastrointestinaltrakt war die Röntgenuntersuchung mit Bariumsulfatbrei oder jodhaltigem Kontrastmittel. Als Techniken kamen Prallfüllung mit und ohne Kompression und Doppelkontrastdarstellung unter Durchleuchtungskontrolle zur Anwendung. Pathologische Bilder wie Füllungsdefekte, Nischenbildung und Wandstarre, die bei polypösen, ulzerösen und scirrhösen Veränderungen gefunden werden, wurden beschrieben. Die Röntgendiagnostik ist jedoch nicht als Diagnosesicherung anzusehen, es können nur Verdachtsdiagnosen gemacht werden. Auch die Endoskopien liefern nur Befunde, welche zwar objektivierbar und auf Videoband rekapitulierbar sind, doch sichere Diagnosen kann nur der Pathologe nach histologischer Untersuchung der Biopsiepräparate stellen. Im Falle einer operativen Resektion ist nur der positive pathologische Befund als sicher zu betrachten, im negativen Fall ist der Ausschluss eines malignen Geschehens nicht mit absoluter Sicherheit möglich.

#### **4.1.3. Intervention**

Bei 83 (53,9%) Patienten wurden mehrere Probeexcisionen entnommen, welche zur histologischen Abklärung in die Pathologie gesandt wurden. Bei 57 (37,0%) wurde ein CLO-Test über eine Stunde, und bei 13 (8,4%) Patienten ein CLO-Test über 24 Stunden durchgeführt. Der Schnelltest für Helicobacter Pylori ist ein Beleg für Ureasetätigkeit; deren Nachweis gelingt bereits nach einer

Stunde mittels Farbumschlag; wobei sich die Treffsicherheit nach 24 Stunden Inkubationszeit erheblich erhöht. Die Endosonographie kam ebenfalls zum Einsatz, um die Tiefendimension eines nur in der Oberfläche sichtbaren Tumors zu bestimmen. Dies ist wichtig, um die klinischen TNM- Werte zu bestimmen, und Aussagen über die Invasivität des Tumors zu machen.

Bei neun Patienten kam die Argonplasmakoagulation zum Einsatz, die bei der Stillung intestinaler Blutungen hervorragende Ergebnisse erzielt; in fünf Fällen wurden Farbkontrastmittel (engl.: Dye) zur Verbesserung der Darstellung verwendet. Man setzt hier verschiedene Lösungen ein; am häufigsten bediente man sich der Lugolschen Lösung. Es wurde auch Methylblau zur Darstellung erhabener Areale verwendet. Zur Vitalfärbung bei Verdacht auf Early Cancer im Sinne eines Carcinoma in Situ verwendete man Toluidinblau, wodurch man eine Tiefblaufärbung des malignen Gewebes erhält. Fibrinkleber musste bei zwei Patienten zur Blutstillung verwendet werden.

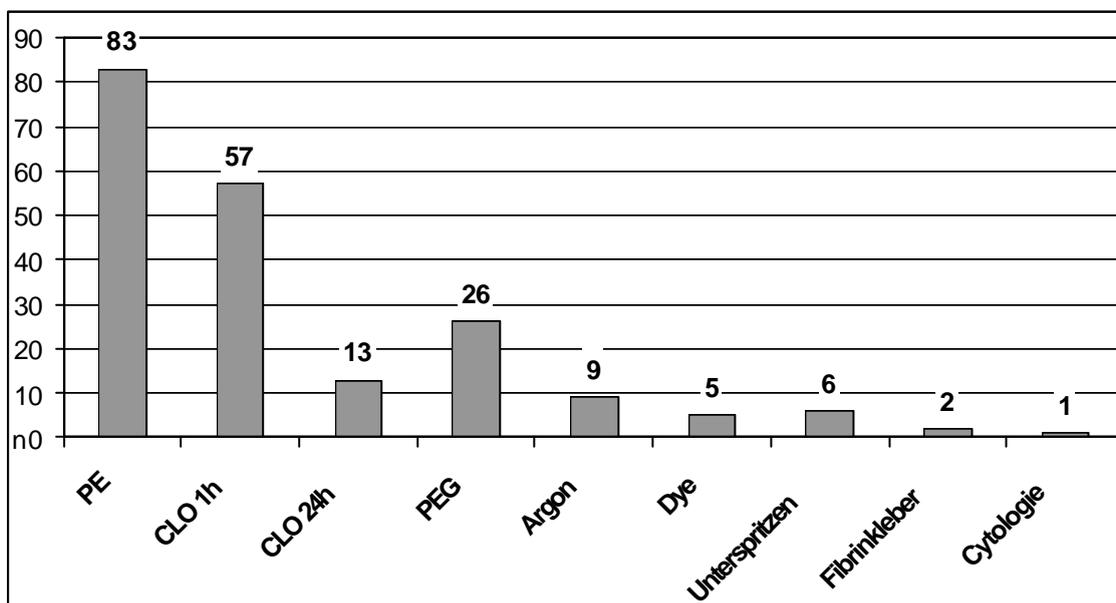


Abb. 15: Intervention bei Ösophagoskopie

#### **4.1.4. Helicobacter-Pylori-Test**

Das Bakterium Helicobacter Pylori ist ein gramnegatives, spiralförmiges Stäbchen, welches als wichtigster prädisponierender oder kausaler Faktor bei der Entstehung von Gastritiden und möglicherweise auch von Ulzera gesehen wird. Außerdem gilt es als Co-karzinogen für maligne Erkrankungen des Magens. Es wurde erstmals 1982 von Warren und Marshall als Erreger der Gastritis benannt. Der sogenannte CLO-Test ist eine ureasespezifische Reaktion mit Farbumschlag des Indikators bereits nach einer Stunde. Dabei müssen Gewebeproben jeweils aus Corpus und Antrum entnommen werden, welche direkt in das Testmedium gegeben werden; die darin enthaltenen Helicobacter-Keime produzieren Urease, welche den Farbumschlag bewirkt. Der bei insgesamt 70 (45,5%) Patienten durchgeführte Test, von denen leider nur 40 Ergebnisse vorlagen, war in acht Fällen negativ (20%), und in 32 positiv (80%). Das heißt, 4/5 der Getesteten hatten gesichert Helicobacter-Keime in ihrer Magenschleimhaut.

#### **4.1.5. PEG-Anlagen**

Bei 26 Patienten wurde im Zuge der Gastroskopie ein perkutanes endoskopisches Gastrostoma angelegt, da sie nicht mehr auf herkömmlichen Wege ernährt werden konnten. Bis auf eine Frau handelte es sich hier ausschließlich um Männer. Von dieser Gruppe hatten sechs ein anteriores Mundbodenkarzinom, wovon eines den maximalen Durchmesser von 70 mm hatte, die weiteren 45, 40, 30 und 15 mm. Zwei Männer hatten seitliche Mundbodenkarzinome mit 25 und 11 mm Durchmesser. Mundboden lautete die Lokalisation bei einem Mann mit Tumordurchmesser von 50 mm, auch bei der einzigen Frau, deren Tumor 40 mm groß war. Zweimal gab es noch Malignome am Zungengrund (30 und 12 mm), am Zungenrand (40 und 25 mm), im Oropharynx (50 und 25 mm), retromolare Zone (40 und 30 mm) und Mundhöhle ohne nähere Angabe (60 und 50 mm). Singulär traten unter der Gruppe der

perkutan gastrotomierten Patienten Tumoren am weichen Gaumen (40 mm), am Alveolarfortsatz im Unterkiefer (20 mm), Alveolarfortsatz Oberkiefer (8 mm), Unterkieferschleimhaut, Sinus Piriformis (10 mm) und Mundschleimhaut ohne nähere Angabe (35 mm) auf. Von den 26 Patienten mit PEG wurden 20 am Primärtumor operiert, acht bekamen zusätzlich eine adjuvante Radiatio, fünf wurden nur bestrahlt, und ein Patient wurde nicht therapiert.

Ein Patient mit Zweittumor wurde gastrostomiert: Herr N.S. hatte zum anterioren Mundbodenkarzinom noch ein Ösophaguskarzinom, welches auf endoskopischen Wege entdeckt wurde.

Zum Stichtag waren nur noch 8 (30,8%) der 26 Patienten mit perkutanem Gastrostoma am Leben; 18 (69,2%) waren bereits verstorben. Unter den Verstorbenen ergibt sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 291 Tagen. Ein Mann starb bereits 13 Tage nach der PEG-Anlage, ein anderer lebte hingegen 924 Tage mit Gastrostoma, das sind über 2,5 Jahre.

#### **4.1.6. Therapiemaßnahmen**

Der Nachweis eines Zweitkarzinoms hatte bei allen Patienten wesentlichen Einfluss auf die jeweilige therapeutische Strategie. In allen hier beschriebenen Fällen mit nachgewiesenen simultanen Mehrfachkarzinomen war im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz und in Absprache mit den betroffenen Patienten eine Therapieentscheidung getroffen worden. In Fällen mit kurativer Zielsetzung der Therapie wurde eine Resektion des Primärtumors mit plastisch-chirurgischer Rekonstruktion zum Erhalt einer zufriedenstellenden Lebensqualität angestrebt. Eine Lymphknotenausräumung erfolgte beim Verdacht auf eine lokoregionale Filialisierung, nach Möglichkeit funktionserhaltend. Bei Patienten deren - die Prognose bestimmenden - Tumorlokalisationen ausschließlich eine palliative Therapiezielsetzung ermöglichten, wurde ein Erhalt bzw. eine Verbesserung der Lebensqualität angestrebt. In Abhängigkeit von der Befundkonstellation war hier eine individualisierte Therapieentscheidung erforderlich.

Bei allen hier beschriebenen Fällen war eine Radiochemotherapie der malignen Zweittumoren des Aerodigestivtraktes durchgeführt worden. Das Magenlymphom wurde in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen chemotherapiert. Lediglich bei 2 Patienten stand die Operation als Therapie zum Zeitpunkt der Endoskopie schon fest. In vielen Fällen waren Ösophagustumoren bei Diagnosestellung bereits inoperabel. Bei 56 wurde zunächst eine Medikation angestrebt, die sich gegen die entzündlichen Begleitbefunde richtet, also keine Chemotherapie um den Tumor zu bekämpfen. In 29 Fällen war die Therapieplanung vom histologischen Ergebnis der Biopsien abhängig.

#### **4.1.7. Medikamentöse Therapie**

26 von 32 Patienten mit positivem Testergebnis auf Helicobacter Pylori erhielten einen Medikamentencocktail der im allgemeinen als Italian Triple bezeichnet wird. Dies ist eine Kombination aus dem Protonenpumpeninhibitor Omeprazol (Antra®), dem Antibiotikum Metronidazol (Clont®) und dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin (Klacid®). 15 Patienten mit Gastritiden erhielten ausschließlich Omeprazol als Protonenpumpenhemmer. Zehn Patienten wurde der H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker Rantidin verordnet; alle hatten inflammatorische Befunde, in sieben Fällen war es eine Gastritis, bei drei Patienten eine Ösophagitis. Rantidin wurde bei zwei Patienten mit Ösophaguskarzinom verabreicht. Famotidin als H<sub>2</sub>-Antagonist erhielten vier Patienten mit Gastritiden bei negativem CLO-Test. Zwei Patienten erhielten eine Kombination aus Omeprazol und Famotidin, Sie hatten beide ausgeprägte Gastritiden bei negativem CLO-Test, einer wies auch eine Varikosis, sowie Cardiainsuffizienz und Hiatushernie auf. Amoxicillin und Omeprazol gab man einem Patienten mit Ulcus duodeni, ausgeprägter Gastritis und Bulbitis bei positivem CLO-Test. Amoxicillin, Omeprazol und Famotidin wurde bei einem Patienten mit Ösophagitis, Gastritis und Bulbitis angeordnet zudem hatte er noch Varizen, Cardiainsuffizienz und eine Hiatushernie.

## **4.2. Bronchoskopie**

Die Tracheobronchoskopie wurde nur bei 140 Patienten durchgeführt. Meist war mangelnde Compliance der Patienten die Ursache; einige waren in so instabilen Zustand, dass keine zweite endoskopische Untersuchung vorgenommen werden konnte. Insgesamt fehlen also bei 14 von 154 Patienten auswertbare Bronchoskopiebefunde. Diese Patienten wurden dennoch im Kollektiv belassen, da die Gastroskopie allein wertvolle Begleitbefunde lieferte, und auf diese nicht verzichtet werden soll. Natürlich erschwert die veränderte Gesamtzahl der Patienten die Auswertung der Bronchoskopien und die Aussagen über Häufigkeiten bleiben dadurch unter einem gewissen Vorbehalt. Wenn Aussagen über die Häufigkeit gemacht werden, wird auf die veränderte Anzahl n hingewiesen.

### **4.2.1. Befunde**

Bei den 140 bronchoskopierten Patienten wurden folgende Befunde entdeckt: 79 Patienten wiesen pathologische Befunde auf; davon hatten 6 (4,3%) ein Bronchialkarzinom. In 55 (39,3%) Fällen war die Bronchoskopie unauffällig. In 52 Patienten (36,9%) wurden bronchitische Befunde gefunden. Drei (2,1%) Patienten hatten eine ödematös geschwollene Schleimhaut.

Zweimal wurde eine chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COLD) gefunden. Einmal wurden Fibrosen entdeckt; einmal ein Verdacht auf Tuberkulose vermerkt, zweimal wurde eine Candidiasis festgestellt. Des Weiteren noch sieben Befunde, die zunächst als allgemeine entzündliche Veränderung erhoben wurden: Im einzelnen sind dies eine Leukoplakie, ein Papillom, eine Kontaktblutung, eine Rhinitis, eine entzündlich veränderte Carina, eine zunächst neoplasieverdächtige Schleimhaut im Oberlappenbronchus zur Lingula hin, und in einem Fall ein primär verschlossener Abgang des linken Oberlappenbronchus der Segmente vier und fünf.

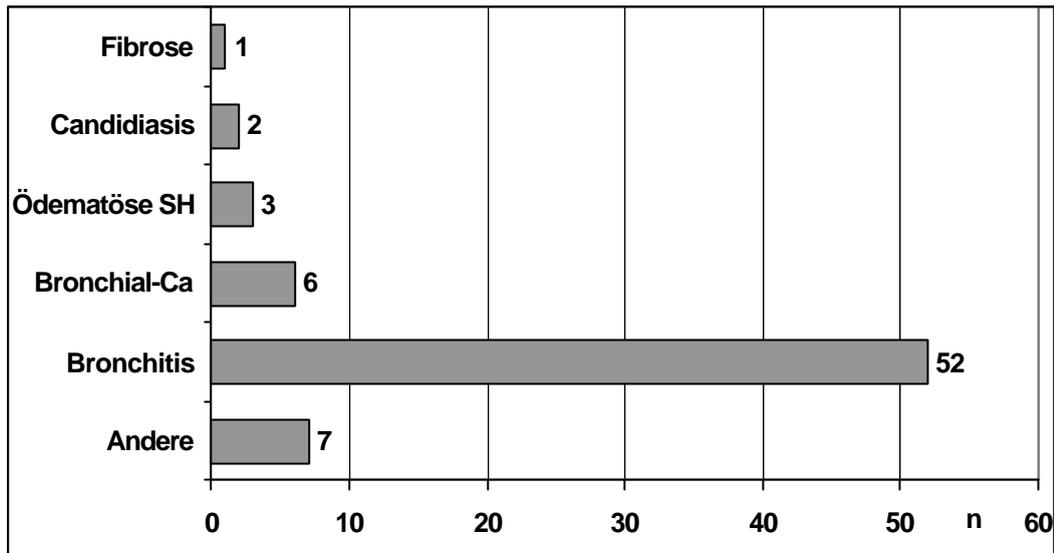


Abb. 16: Bronchoskopie- Befunde (SH= Schleimhaut; Ca=Karzinom)

#### **4.2.1.1. Bronchialkarzinome**

Im Zuge der Bronchoskopien, die bei 140 Patienten durchgeführt wurden, wurden sechs Bronchialkarzinome diagnostiziert. Das sind 3,9% der gesamten Anzahl der Patienten. Von der reinen Zahl der bronchoskopierten Patienten ausgegangen, ergibt sich ein Anteil von 4,3%. An einem Bronchialkarzinom waren nur Männer erkrankt.

Einer der sechs Patienten hatte neben Primärtumor und Lungenkarzinom noch einen dritten simultanen Tumor im Ösophagus. Man spricht hier von Mehrfachtumoren.

#### **4.2.1.2. Lokalisation**

Anatomisch wurden lediglich vier Bronchialkarzinome gefunden. Die anderen beiden Befunde ergaben ein Hypopharynxkarzinom an der rechten Stimmlippe, und ein Karzinom der Trachea.

Die vier Bronchialkarzinome waren wie folgt lokalisiert: ein großes am Abgang des rechten Hauptbronchus, eines am linken Hauptbronchus, am Abgang des rechten Oberlappenbronchus, und am rechten Mittellappenbronchus.

Bei dem Patienten mit Bronchialkarzinom am Abgang des rechten Oberlappenbronchus wurde ein synchrones Ösophaguskarzinom diagnostiziert.

#### **4.2.1.3. Histopathologische Untersuchung**

Die histopathologische Auswertung der gewonnenen Präparate ergab in fünf Fällen ein Plattenepithelkarzinom; in einem Fall wurde ein kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert (Lokalisation: Abgang rechter Hauptbronchus). Über den Grad der Differenzierung fanden sich nur in zwei Fällen Angaben: Einmal wurde Grad 2 (mäßig differenziert) und einmal Grad 3 (schlecht differenziert) angegeben

#### **4.2.1.4. pTNM-Klassifikation**

Die T-Werte der Bronchialkarzinome waren alle vorhanden, entsprechend die Werte für N und M. Die zwei Patienten mit den kleinen Tumoren waren auch die mit den Mehrfachtumoren in Magen und Ösophagus. Zum Grading fehlten vier der sechs Angaben, das klinische Stadium liess sich aus der pTNM ableiten. Es ergab fünfmal Stadium IV, und in einem Fall Stadium I.

Patient:	F. B.	A. T.	K. G.	J. F.	J. W.	A. M.
Tumor:	T 4	T 4	T 4	T 4	T 2	T 1
Lymphknoten:	N 2c	N 1	N 1	N 0	N 2b	N 0
Metastasen:	M 1	M x	M 0	M 0	M 0	M 0
Grading:	-	-	G3	-	-	G2
Staging:	IV	IV	IV	IV	IV	I

Tab. 4: TNM, Grading und Staging der Bronchialkarzinome

#### **4.2.1.5. Patienten mit Bronchialkarzinom**

Die Patienten mit Bronchialkarzinom waren alle Männer. Das Durchschnittsalter aller Patienten mit Bronchialkarzinom betrug 57,1 Jahre. Der Jüngste war 46,8 Jahre alt und der Älteste 65,3 Jahre. Der Patient A.M. ist mit seinen 65,3 der Älteste in der Gruppe derer mit Bronchialkarzinomen, zugleich hatte er einen simultanen Mehrfach tumor im Ösophagus, auf diesen ist in Kap. 4.1.1.2. bereits eingegangen worden. Vier der Tumoren traten synchron auf, zwei dagegen metachron. Bei den metachronen betrug das Intervall zwischen Erst- und Zweitmanifestation im Median 91 Monate, was dem Zeitraum von 7,6 Jahren entspricht.

A.T. war 48,8 Jahre alt und hatte ein histologisch gesichertes, kleinzelliges Bronchialkarzinom (T4) am Abgang des rechten Hauptbronchus, dazu wurde noch eine mäßige Pharyngitis festgestellt. Bei der Gastroskopie ergab sich jeweils ein Ulcus im Antrum und der Kardia, eine ausgeprägte Ösophagitis, Gastritis und Bulbitis. Anhand dessen nahm man einen CLO-Test und verordnete ihm zunächst Omeprazol. Der Primärtumor war ein T4 N1 Mx-, Stage IV- und G2- Plattenepithelkarzinom der Unterkieferschleimhaut links postmolar mit 15 mm Durchmesser. Der Zweittumor trat synchron auf.

J.F. war 49,9 Jahre alt und hatte ein Plattenepithelkarzinom der rechten Stimmlippe und vulnerable Schleimhaut im Tracheobronchialsystem. Gastroskopisch entdeckte man eine mäßige Gastritis und Ösophagusdivertikel. Der durchgeführte CLO-Test war positiv, woraufhin er als Medikation den Italian Triple erhielt. Der Primärtumor war ein T4 N0 M0-, Stage IV- und G2- Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut links postcanin mit 30 mm Durchmesser. Er wurde 7 Jahre zuvor diagnostiziert und operiert und bestrahlt. Der Zweittumor trat metachron auf.

K.G. war 56,4 Jahre alt und hatte ein T4- Bronchialkarzinom am linken Hauptbronchus und eine erosive Antrumgastritis sowie Traktionsdivertikel bei 34 cm am distalen Ösophagus. Der Primärtumor war ein T4 N1 M0-, Stage IV-

und G1- Plattenepithelkarzinom der retromolaren Zone links postcanin mit 25 mm Durchmesser. Der Ersttumor wurde 8 Jahre zuvor diagnostiziert, operiert und bestrahlt. Der Zweittumor trat metachron auf.

F.B. war 59,8 Jahre alt und hatte ein T4- Bronchialkarzinom am rechten Mittellappenbronchus, auch wurde eine Gastritis im Antrum und eine inkompetente Kardia gefunden. Eine Narbe im Bulbus zeugt von einer vorhergegangenen Ulcusentfernung. Der CLO- Test fiel hier positiv aus, sodass Italian Triple verabreicht wurde. Der Primärtumor war ein T4 N2c M1-, Stage IV- und G2- Plattenepithelkarzinom der retromolaren Zone links postmolar, mit 15 mm Durchmesser. Der Zweittumor trat synchron beim Primärstaging auf.

J.W. war 64,4 Jahre alt und hatte ein Trachealkarzinom. Der Primärtumor war ein T2 N2b M0-, Stage IV-, G2-, rechtseitiges und postcanines Mundbodenkarzinom mit 30 mm Durchmesser. Es wurde nicht operiert, nur bestrahlt. Der Zweittumor wurde synchron im Zuge des Primärstaging entdeckt.

#### **4.2.1.6. Diagnostik**

Die Auswertung der Bronchoskopien wurde mittels eines Schemas zur Vorselektion vereinfacht. Die wichtigsten Diagnosen wurden unter folgenden 3 Oberbegriffen zusammengefasst:

1. Bronchialkarzinom
2. Unauffällige Bronchoskopie
3. Andere pathologische Veränderung

Befunde, welche nicht unter 1. oder 2. einzuordnen waren, wurden demzufolge unter 3. vermerkt.

Die Auswertung der Bronchoskopien erbrachte folgende Ergebnisse:

Bei sechs Patienten wurde ein histologisch gesichertes Bronchialkarzinom diagnostiziert (4,3%). „Unauffällige Bronchoskopie“ lautete die Diagnose in 55

von 140 Fällen (39,3%). Bei 79 Patienten war die Diagnose eine andere pathologische Veränderung (56,4%). Als unauffällige Bronchoskopie wurden auch solche Nebenbefunde diagnostiziert, die keine primär pathologische Bedeutung haben.

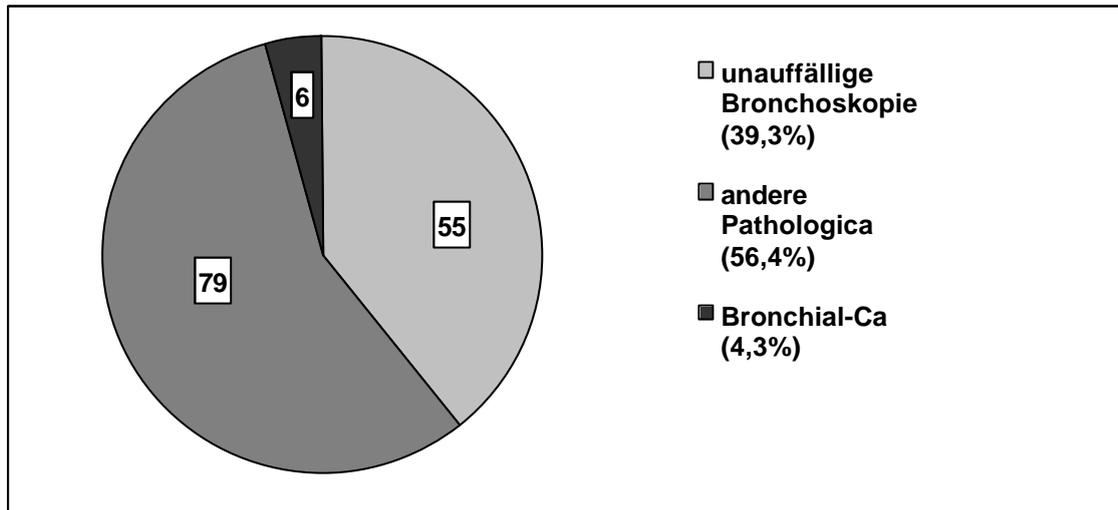


Abb. 17: Einteilung der Bronchoskopiediagnosen.

#### **4.2.1.7. Bronchitiden**

Die Zahl der insgesamt gefundenen Bronchitiden liegt bei 52 (33,8%, n=154). In der Regel war auch die Trachea betroffen, die Tracheobronchitis wurde meist als chronisch beschrieben. Geht man von der Tatsache aus, dass 14 der 154 Patienten nicht an einer Bronchoskopie teilgenommen haben, so ergibt sich ein Anteil von 37,1% der 140 bronchoskopierten Patienten, die an einer Bronchitis leiden.

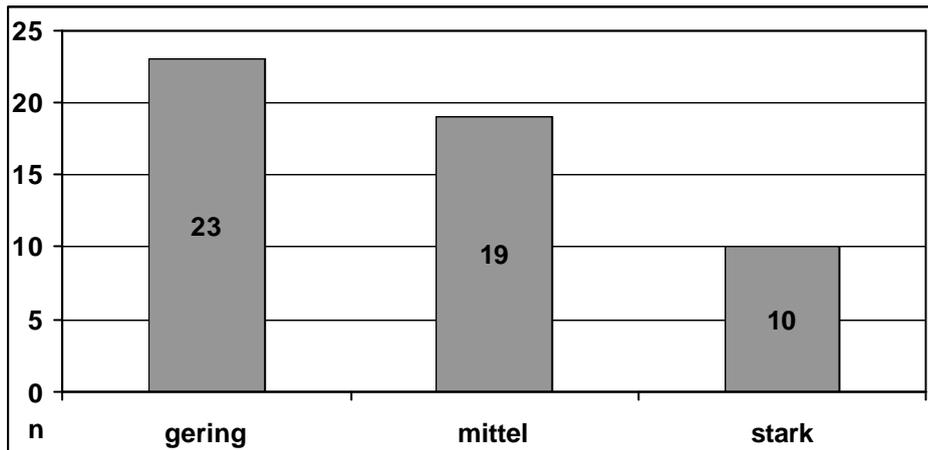


Abb. 18: Bewertung der Bronchitiden.

#### 4.2.2. Sonstige Befunde

Hier soll auch auf Bagatellbefunde eingegangen werden, die mangels klinischer Relevanz unter der Diagnose „Unauffällige Bronchoskopie“ vermerkt wurden, und ohne pathologische Bedeutung sind.

Die häufigsten Nebenbefunde waren Schwellungen der Schleimhäute, welche als diskret oder gering bewertet wurden. Eine geschwollene Schleimhaut wurde bei einem Patienten im Rezessus Pharyngeus links vermerkt, bei zwei im Rezessus Piriformis beidseits, bei einem einseitig links. Zwei Patienten hatten einen generell leicht verschwellenen Larynx, bei einem war der Pharynx auch betroffen. Des weiteren wurde bei einem Patienten eine nach links verschobene Trachea beobachtet. Ein Patient hatte eine stumpfe Narbe am Übergang vom Nasopharynx zum Epipharynx, die von einem Unfall herrührte. In einem Fall wurde eine diskrete Impression des Lumens von außen im linken Ast im 2. Segment dokumentiert; und zuletzt wurde eine Erosion in der linken Nasenmuschel beobachtet. Im Zuge der Nachuntersuchung wurde auch im Bereich vorausgegangener Operationsgebiete endoskopiert, dies wurde vermerkt als Zustand nach Bronchialkarzinom oder Zustand nach OP eines Karzinoms zwischen den Gaumenbögen.

### 4.2.3. Intervention

Folgende Zwischenfälle oder außergewöhnliche Maßnahmen wurden als Interventionen vermerkt: An 21 von 140 Patienten (15%) wurde eine Probeexcision zur histologischen Befundabklärung entnommen.

Auch bei 21 Patienten wurde eine Bronchiallavage durchgeführt (15%), welche in vier (2,9%) Fällen zur mikrobiellen Analyse des Sekrets in das Hygieneinstitut gesandt wurden. In 22 Fällen musste sich der Behandler aufgrund der extremen Verschleimung der Absaugung bedienen (15,7%). Bei acht Patienten kam die Bürste zur cytologischen Gewebeuntersuchung (5,7%), und in einem Fall die Nadel zur Biopsieentnahme (0,7%) zum Einsatz.

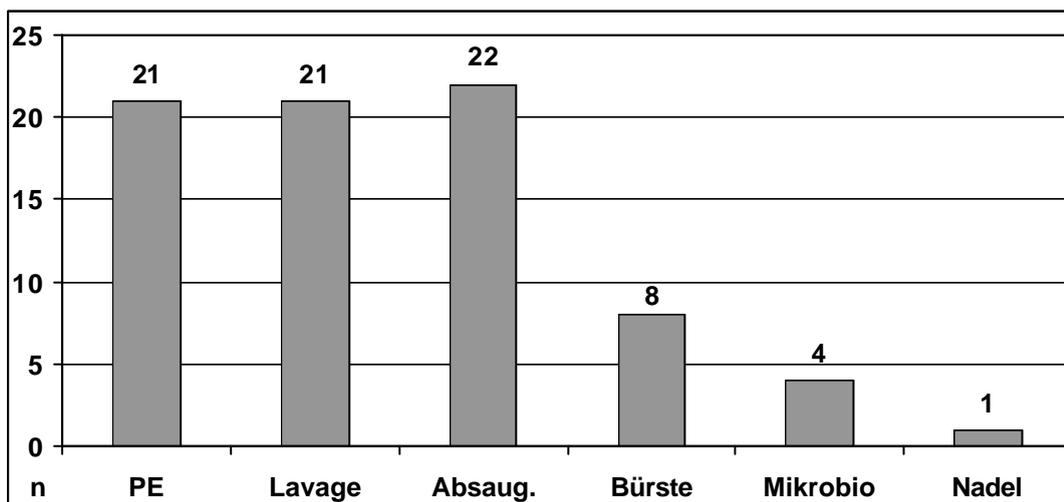


Abb. 19: Intervention bei Bronchoskopie

### 4.2.4. Therapiemaßnahmen

Drei von sechs Patienten mit Malignom im Tracheobronchialsystem wurden operiert, zwei davon mit adjuvanter Strahlentherapie. Zwei wurden einer Radio(chemo)therapie unterzogen und ein Patient wurde nicht therapiert. Die Therapie des Bronchialkarzinoms gestaltet sich oft sehr schwierig, da ein operatives Vorgehen oft mit einer erheblichen Belastung des Patienten

verbunden ist. In aller Regel werden ein ganzes oder gar mehrere Segmente entfernt, was von den Patienten oftmals abgelehnt wird. Als Alternative wird die Bestrahlung des Thorax in Verbindung mit Chemotherapie mit Erfolg eingesetzt.

#### **4.2.5. Medikamentöse Therapie**

Im Zuge der bronchoskopisch festgestellten Pathologica wurde bei sechs Patienten eine orale Medikation empfohlen.

Vier Patienten bekamen als schleimlösendes Präparat Acetylcystein verordnet, ein Patient bekam ein Antiphlogistikum, und einmal wurde ein Amoxicillin-Präparat empfohlen.

#### **4.2.6. Zweittumoren im Kollektiv**

Insgesamt wurden im beschriebenen Kollektiv 22 Zweittumoren bei 20 Menschen ( $20 / 154 = 13,0\%$ ) beschrieben. Zählt man nur die in dieser Studie panendoskopisch gefundenen Tumoren, erhält man 13 Tumoren bei 12 Patienten (7,8%).

Das Verhältnis Frauen zu Männern belief sich im Gesamtkollektiv auf 27 zu 127 (17,5% zu 82,5%). Betrachtet man alle Zweittumoren, ist das Verhältnis drei zu 17 (15% zu 85%). Bezogen auf die Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich bleibt das Verhältnis annähernd gleich: Ein weiblicher Patient und sieben männliche (12,5% zu 87,5%). Die Patienten mit endoskopisch gesichertem Zweitkarzinom waren zwei Frauen und zehn Männer (16,7% zu 83,3%).

Zwei Drittel der Zweittumoren sind metachron (65%), ein Drittel synchron (35%). Zählt man nur die panendoskopisch entdeckten, so erhält man 46,2% metachrone und 53,8% synchrone Zweittumoren. Das durchschnittliche Intervall zwischen Diagnose des Ersttumors und Auftreten des Zweitmalignoms sind 1052 Tage, dies entspricht etwa 35 Monaten. Die Zeitspanne bis zum Auftreten des zweiten Tumors reichte von 6,9 bis 100,7 Monaten.

#### 4.2.7. Überlebenszeit

Von allen 154 Patienten des Kollektivs waren am Stichtag 01. 01. 2001 noch 94 am Leben, bzw. ist der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Zentrums für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen nichts über ihr Ableben bekannt geworden. 60 Patienten, das ist mehr als ein Drittel, waren bis zu diesem Zeitpunkt definitiv verstorben. Die Überlebenszeit variierte unter den Verstorbenen recht erheblich; so verstarb ein Patient mit T4 N2c Mx- Mundbodenkarzinom bereits 37 Tage nach Erstdiagnose; ein anderer überlebte mit einem anterioren T2 N2c Mo-Mundbodenkarzinom und Zweittumor am Weichgaumen noch 6,8 Jahre.

Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten dieses Kollektivs nach der DÖSAK-Datei beträgt 1069 Tage. Die Überlebenszeit der am Stichtag Lebenden betrug im Schnitt 1455 Tage, hingegen die der Verstorbenen 567 Tage.

Die durchschnittliche Überlebenszeit aller Patienten mit endoskopisch entdecktem Zweittumor beträgt 957 Tage, was über 2,5 Jahren entspricht. Die Standardabweichung beträgt 1,6 Jahre. Die Prognose der Patienten konnte durch die modernen Therapiemaßnahmen und eine effektive Früherkennungsdiagnostik deutlich verbessert werden.

In der Klinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum Tübingen beträgt das Nachsorgeintervall nach stationärer Entlassung und Abschluss der Therapie im ersten Jahr zunächst 4 Wochen, im zweiten Jahr werden die Patienten im 8-wöchigen Rhythmus zur Nachsorge einbestellt, sowie im dritten Jahr nach Ablauf von jeweils 12 Wochen. Nach vollen 3 Jahren ohne Verdacht auf malignes Geschehen wird in sechsmonatigem Intervall nachuntersucht.

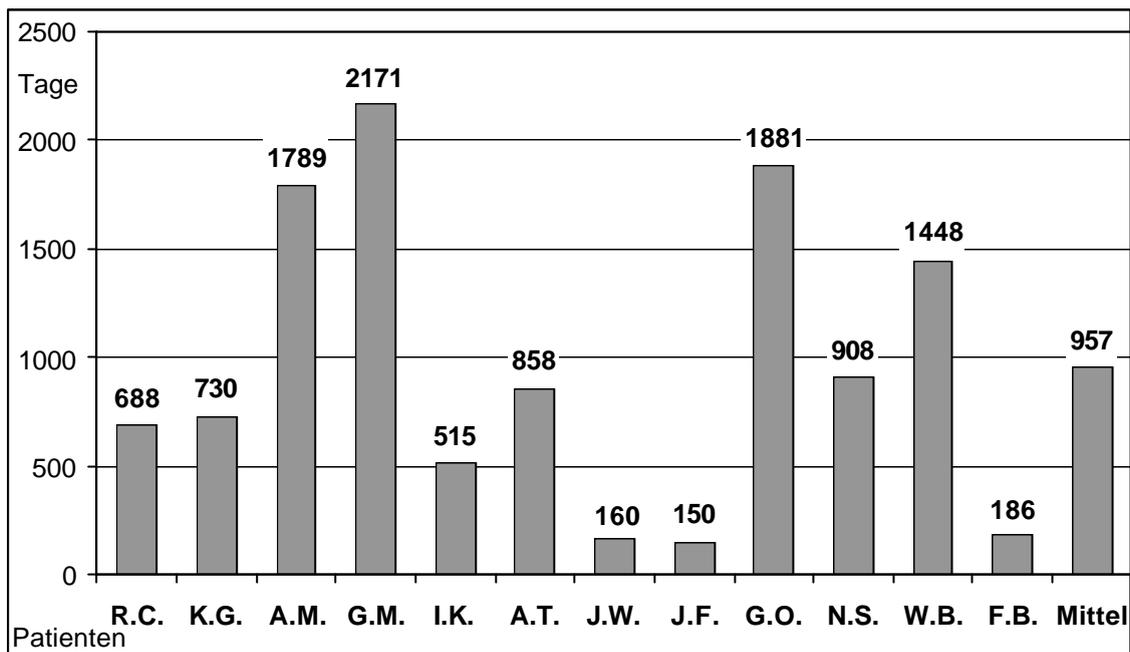


Abb. 18: Überlebenszeit bis zum Stichtag

R.C. (♀) war 50,1 Jahre alt und hatte ein histologisch gesichertes T3 N1 M0-Ösophaguskarzinom, welches nur mit Radiatio therapiert werden konnte. Der Ersttumor mit T1 N1 M0 wurde operiert. Sie verstarb aufgrund Tumorkachexie am 09. 01. 1999, die Erstdiagnose wurde am 20. 02. 1997 gestellt, sie überlebte also exakt 688 Tage, entsprechend beinahe zwei Jahren.

K.G. (♂) war 56,4 Jahre alt und hatte ein Mundbodenkarzinom, welches im Juni entdeckt 1988 und anschließend operiert wurde. Im November 1996 wurde ein T2 N2b Mx- Zweitkarzinom am Gaumen mit ipsilateralen Lymphknotenfiliae entdeckt. Im Zuge des Staging wurden ein synchrones Bronchialkarzinom und Metastasen in der Nebenniere entdeckt. Darauf folgten Operation des Gaumenkarzinoms und der Lymphknotenmetastasen sowie Radiatio des Thorax. Am 21. April 1998 wurde in der Tumornachsorge der Verdacht auf ein Rezidiv des Bronchialkarzinoms geäußert, worauf der Patient jede weitere Behandlung ablehnte. Er lebte noch über 10 Jahre nach Entdeckung des Ersttumors, aber nur zwei Jahre nach Diagnose des Zweittumors. Er verstarb im Jahr 2000.

A.M. (♂) war 65,3 Jahre alt und hatte ein „Carcinoma in Situ“ am anterioren Mundboden, welches im Januar 1996 entdeckt und excidiert wurde. Beim Staging wurde ein T3 M1 N0- Ösophaguskarzinom entdeckt, welches bestrahlt wurde. Die Lymphknotenausräumung erfolgte supraomohyoidal links. Im Juni 1997 trat ein Lokalrezidiv des Mundbodenkarzinoms mit T2 N1 M0 auf, welches radikal operiert und mit Spalthaut vom rechten Oberschenkel gedeckt wurde. Die letzte Vorstellung in der Nachsorge war im Juli 2001. Bis zum Stichtag hatte er also eine Überlebenszeit von 1789 Tagen, was beinahe fünf Jahren entspricht.

G.M. (♂) war 64,3 Jahre alt und hatte ein Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut postmolar rechts sowie ein metachrones Karzinom am ösophago-cardialen Übergang. Die Therapie bestand aus operativer Excision des Primärtumors und Radiatio des Thorax. Er war am Stichtag noch am Leben und überlebte somit 2171 Tage, etwa sechs Jahre.

I.K. (♂) war 48,2 Jahre alt und hatte ein Intermaxilläres Karzinom mit T2 N2b M0, erstdiagnostiziert im Jahre 1994. Er wurde operiert und eine konservative Neck- Dissection durchgeführt. Später wurde ein synchrones Ösophaguskarzinom endoskopisch konstatiert, mit T3 N0 M0, welches mit insgesamt 56 Gray bestrahlt wurde. Der Patient musste über ein perkutanes Gastrostoma ernährt werden und verstarb aufgrund seines Tumors an Kachexie am 3. Februar 1996. Er überlebte 22 Monate oder exakt 515 Tage nach Erstdiagnose.

A.T. (♂) war 48,8 Jahre alt und hatte ein 1989 entdecktes T4 N1 Mx-Zungenrandkarzinom. Nach Operation und Remission fand man in der Nachsorge 1995 ein Lokalrezidiv im Unterkiefer links regio 36. Dabei kamen endoskopisch auch pleurainfiltrierende Lungenfiliae (T3 N3 M1) ans Licht. Es erfolgte Operation des Tumors und der Lymphknoten und Bestrahlung des Thorax. 1997 wurde erneut ein Rezidiv am anterioren Mundboden konstatiert, welches einem „Carcinoma in Situ“ entsprach und reseziert wurde. Der Patient verstarb aufgrund des Tumorgeschehens an Kachexie am 26. 12. 1997, nach 858 Tagen, was zwei Jahren und vier Monaten entspricht.

J.W. (♂) war 64,4 Jahre alt und hatte ein T2 N1 M0- Plattenepithelkarzinom des Sulkus Glossopharyngeus und ein Zweitkarzinom in der Trachea (1995). Er verstarb nach Strahlentherapie an einer dekompensierten Leberzirrhose am 19.02.1996. Er überlebte noch 160 Tage nach Diagnose des Zweittumors.

J.F. (♂) war 49,9 Jahre alt und hatte ein linksseitiges Mundhöhlenkarzinom als Primärtumor welcher 1990 operiert wurde. Dazu entdeckte man endoskopisch ein Zweittumor der rechten Stimmlippe. Er starb aufgrund eines Tumorrezidivs am Zungenrand im Jahre 1997, das genaue Datum konnte nicht ermittelt werden. Da die Endoskopie mit Diagnosestellung im April 1997 stattfand, kann hier nur eine relative Überlebenszeit zwischen einem und acht Monaten beziffert werden.

G.O. (♀) war 41,2 Jahre alt und hatte ein T4- Ösophaguskarzinom mit Lokalrezidiv und Nekrose bei 19cm mit breiter Öffnung ins Mediastinum. Der Primärtumor war ein nicht näher beschriebenes Zungenrandkarzinom. Der Zweittumor trat metachron auf. Sie überlebte noch 1881 Tage nach der Zweittumormanifestation.

N.S. (♂) war 67,5 Jahre alt und hatte ein T1 N0 M0- und G2-Ösophagusfrühkarzinom vom polypös wachsenden, intestinalen Typ, semizirkulär bei 21-24 cm. Der Primärtumor war ein T1 N0 M0-, Stage I, G2-, rechtseitiges und anteriores Mundbodenkarzinom mit 15 mm Durchmesser. Der erste Tumor wurde operiert. Bei der Nachsorge nach 22 Monaten kam der metachrone Zweittumor ans Licht. Danach überlebte der Patient noch 908 Tage und verstarb am 17.07.1995.

W.B. (♂) war 76,5 Jahre alt und hatte ein T4 und G2 Magenkarzinom mit ca. 7 cm Durchmesser großkurvaturseits, Der Primärtumor war ein Lymphom der rechten Wange und des Planum Buccale, welches operativ excidiert wurde. Der Zweittumor trat synchron auf. Über das Ableben des Patienten wurde nichts bekannt, er überlebte noch 1448 Tage.

F.B. (♂) war 59,8 Jahre alt, hatte ein T4- Bronchialkarzinom am rechten Mittellappenbronchus, Der Primärtumor war ein T4 N2c M1-, Stage IV- und G2-Plattenepithelkarzinom der retromolaren Zone links postmolar, mit 15 mm Durchmesser. Der Zweittumor trat simultan beim Primärstaging auf. Aufgrund Kachexie verstarb der Patient am 20.05.1997, er überlebte somit 186 Tage.

## 5. Diskussion

### 5.1. Geschlechterverteilung

Im Patientengut der vorliegenden Arbeit ist das männliche Geschlecht überproportional stark vertreten (82,7% Männer versus 17,3% Frauen). In der Literatur findet sich das Geschlechtermissverhältnis bei Krebserkrankten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zu Ungunsten der Männer bestätigt: Dammer (17) berichtet beispielsweise in seiner Untersuchung von Mehrfachtumoren im oropharyngealen Bereich von 80,7% männlichen zu 19,3% weiblichen Patienten. Volz (95) untersuchte Patienten mit Magenkarzinom und fand 64,4% Männer zu 25,6% Frauen betroffen. Wangerin und Schow (98) fanden 76,2% Männer und 23,8% Frauen in einem Kollektiv mit primärem Plattenepithelkarzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich und im oberen Aerodigestivtrakt. In der Untersuchung auf Zweittumoren von 578 Patienten mit unbehandeltem Primärtumor von Schwager et al. (81) betrug das Verhältnis Männer zu Frauen 92,2% zu 7,8%. Benninger et al. (5) werteten 100 Panendoskopien bei bekanntem Kopf-Hals-Tumoren von 78 Männern und 22 Frauen aus. In einer japanischen Studie zum Thema multiple Kopf-Hals-Tumoren von Masaki et al. (64) beträgt das Verhältnis Männer zu Frauen 73% zu 27% in einem Kollektiv von 3162 untersuchten Patienten.

Diese Werte zeigen eine deutliche absolute Häufigkeit männlicher Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Die Gründe dafür sind bei den Risikofaktoren und der Ätiologie der Karzinome zu finden. Der Anteil der Frauen, die regelmäßig und in großer Menge Alkohol und Zigaretten konsumieren, ist unter der Bevölkerung auch ein geringerer als der der Männer. Zusammenfassend kann man sagen, das männliche Geschlecht an sich ist ein Risikofaktor um an Krebs zu erkranken (31).

## 5.2. Altersverteilung

Das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich tritt zumeist erst nach jahrzehntelanger Einwirkung karzinogener Noxen auf. Der Höhepunkt der Altersverteilung ist im Alter zwischen 51 und 60 Jahren; sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Auch nimmt die Anzahl der Patienten nach dem 7-8. Dezennium deutlich ab. Bedenklich ist der rasche Anstieg bereits ab dem 25. Lebensjahr. Wir fanden bei insgesamt 154 untersuchten Patienten ein Durchschnittsalter von 58,1 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Dies entspricht im Wesentlichen der Literatur. Wangerin und Schow (97) ermittelten ein Durchschnittsalter von 61,9 Jahren bei Auftreten des Primärtumors in ihrem Kollektiv. Volz (94) fand in seinem Kollektiv von Patienten mit Magenkarzinom einen Altersschwerpunkt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr. Schwager et al. (81) berichteten hingegen von einem Altersdurchschnitt von 55,2 Jahren in ihrer Untersuchung an 576 Patienten aus dem Jahr 2000.

In der vorliegenden Studie erkrankten Frauen im Schnitt 4 Monate früher als Männer (Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung: 57,8 vs. 58,2 Jahre). Hingegen fanden Di Martino et al. (25) in ihrem Kollektiv eine entgegengesetzte Altersverteilung, hier erkrankten männliche Patienten 24 Monate früher als weibliche. Schwager et al. (81) entdeckten bei Frauen mit 56,6 Jahren und bei Männern mit 55,1 Jahren im Median den Primärtumor. Wangerin und Schow (97) bestätigten dies in Ihrer Studie mit 378 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich: Das Durchschnittsalter betrug beim männlichen Geschlecht 58,7 Jahre, beim weiblichen 68,7 Jahre, das macht eine Differenz von zehn Jahren; d. h. Männer sind zum Zeitpunkt der Diagnose zehn Jahre jünger als Frauen. Hier unterscheidet sich das Ergebnis dieser Untersuchung wesentlich von den Angaben in der Literatur, was sich mit einer Verzerrung zu Ungunsten der Frauen in unserem Kollektiv, möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahl, erklären lässt.

### 5.3. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinabusus sind als die Noxen, die ein Krebsleiden verursachen können, bekannt. Einigkeit besteht auch darüber, dass der übermäßige Genuss von Tabak und Alkohol die Frequenz von Mehrfachkarzinomen wesentlich steigert und beide bei gleichzeitigem Konsum überadditiv wirken (8, 81). Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch immer unbewiesen, die Hypothese des direkten topischen Effekts wurde aufgestellt (10). Speziell in der Mundhöhle und im Oropharynx können auch systemische Effekte des Alkohols wie Mangelernährung, Leberschäden und Immunschwäche eine Rolle spielen. Vom epidemiologischen Standpunkt ist es schwierig, Alkohol und Nikotin getrennt zu beurteilen, da die meisten Patienten mit Alkoholabusus auch Raucher sind. Schwager et al. (81) berichten in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2000, dass der negative Effekt des Konsums von Tabak größer ist als der von Alkohol. Statistisch kontrollierte Tabakstudien lassen auf einen unabhängigen Effekt des Alkohols schließen, und er korreliert mehr mit den oralen und oropharyngealen Tumoren als das Rauchen. All diese Faktoren hängen maßgeblich von der Dosis ab (5).

62% der Patienten dieser Studie nehmen regelmäßig Alkohol und Nikotin zu sich. Dagegen sehr gering die Zahl derer, die entweder nur Zigaretten oder nur Alkohol zu sich nehmen. 7% waren demnach nur Raucher und 4% nahmen nur Alkohol zu sich. 28% der Patienten nahmen weder Alkohol noch Nikotin zu sich. Wir beobachteten ein deutliches Missverhältnis dieser prädisponierenden Faktoren zwischen den Geschlechtern. Im direkten Vergleich sehen wir bei den Patienten ohne Risikofaktoren Frauen zu Männer: 40,8% zu 18%. Dagegen waren Raucher und Trinker 44,4% zu 71,9% vertreten. Im Verhältnis sind es bei Frauen 1:1, bei Männern 4:1. Es ist daraus zu ersehen, dass in der vorliegenden Studie das männliche Geschlecht eine viermal höhere Affinität zu Alkohol und Zigaretten hatte.

Benninger et al. (6) fanden in ihrem Kollektiv von 100 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren 87 Zigarettenraucher, einen Pfeifenraucher und zwei Patienten

konsumierten Kautabak. Fünf haben fünf Jahre zuvor mit Rauchen aufgehört und fünf rauchten niemals. 43 Patienten tranken täglich große Mengen an Alkohol, 28 tranken regelmäßig, 9 waren entwöhnte Alkoholiker und 20 konsumierten minimal bis kein Alkohol. Es waren nur 2 Patienten darunter, die keine Tabak- oder Alkoholanamnese hatten.

Atkins et al. (2) stellten fest, dass mehr als 90% der an Plattenepithelkarzinomen erkrankten Patienten rauchen und Alkohol trinken. Choy et al. (14) fanden in ihrer über 4,5 Jahre laufenden Studie 91% Raucher und 82% chronische Trinker allein unter denen, die an Zweitkarzinomen erkrankt waren. Popella et al. (77) Verzeichneten einen Zuwachs der Nichtraucher von 10 auf 15% in den zehn Jahren Beobachtungszeitraum, während sich die Menge der konsumierten Zigaretten bei den Rauchern erhöhte. Auch der absolute Alkoholkonsum stieg deutlich an, die Anzahl der „Nichttrinker“ sank von 15 auf 7%.

Man ist sich in der Wissenschaft einig, dass Nikotin in Verbindung mit Alkohol als potentiell kanzerogen gilt. Es sind jedoch unzählige Fälle bekannt, bei denen Patienten an Krebs erkranken, ohne je geraucht oder regelmäßig getrunken zu haben; also ist ein Rückschluss nur begrenzt möglich. Rauchen wird auch in der Ätiologie anderer Pathologica, wie z. B. des Ulcusleidens als verursachender Faktor angegeben (67).

Sehr kontrovers diskutiert wird die Frage, ob das Zweitkarzinomrisiko durch die Aufgabe der Rauchgewohnheit deutlich erniedrigt wird. Einige Studien fanden eine fallende Inzidenz von Zweittumoren bei Patienten, die den Tabakkonsum eingestellt haben (65, 85). Hingegen gibt es auch Veröffentlichungen prospektiver und retrospektiver Art, die keine Differenz beim Auftreten von Zweittumoren bei Personen feststellten, die mit Rauchen aufgehört hatten (92). In der Metaanalyse von Haughey et al. (45) wird darauf hingewiesen, dass Patienten die weiterhin rauchen, ein besonders hohes Risiko für einen Zweittumor haben, verglichen mit denen, die das Rauchen aufgegeben haben oder nie geraucht haben.

Lyons et al. (60) fanden in ihrer Studie aus einem Militärkrankenhaus einen erstaunlich hohen Anteil (84%, 21/25) metachroner Lungentumoren, was sie unter anderem darauf zurückführten, dass die Betroffenen ihre Rauch- und Trinkgewohnheiten nicht abzulegen vermochten.

Weymuller (101) fordert in seinem Konferenzbericht eine exaktere Anamnese in Bezug auf Alkohol und Tabak; es soll genau bewertet werden, welches Alkohol- oder Tabakprodukt wie lange und in welchen Mengen konsumiert wurde. Er empfiehlt darüber hinaus die Anwendung eines psychoanalytischen Fragebogens, um Alkoholabusus aufzudecken.

#### **5.4. Primärtumor**

Die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms wird als Fehlregeneration der indifferenten Epithelien der Drüsenhalsregion der Mucosa durch den Reiz der Präkanzerosen angesehen (95). Die Primärtumoren werden in vielerlei Hinsicht differenziert. Größe und Lokalisation, aber auch die Randbeschaffenheit oder das Auftreten an mehreren Lokationen sind relevante klinische Parameter. Die exakte Primärdiagnostik sowie eine realistische Einteilung der jeweiligen Parameter ist für die Abschätzung der Prognose, aber hauptsächlich für die Festlegung der Therapiestrategie, unabdingbar. Trotz einer ständigen Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten, chirurgischer und strahlentherapeutischer Techniken ist in den letzten Jahrzehnten keine relevante Prognoseverbesserung bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen festzustellen (47). Patienten mit Tumoren der Mundhöhle haben gegenüber allen anderen Primärtumorlokalisationen das höchste Risiko an einem Zweittumor im Aerodigestivtrakt zu erkranken. Laut den Ergebnissen einer Literaturübersicht entwickelten sich mehr als die Hälfte der aufgetretenen Zweittumoren innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Behandlung des Primärtumors (4).

### 5.4.1. Lokalisation

Am häufigsten lagen in der Studie Tumoren am vorderen Mundboden vor, gefolgt von denen an der Zunge. Die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisationen entsprach im Wesentlichen der des im DÖSAK-Zentralregister dokumentierten Gesamtkollektivs.

Popella et al. (77) berichten in Ihrer Zehnjahresstudie über Mehrfachkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt: Bei Mundhöhlenkarzinomen war die häufigste Lokalisation die Zunge, gefolgt von Mundboden, Unterkiefer und Wange; bei Oropharynxkarzinomen war am Häufigsten die Tonsille betroffen, gefolgt von Gaumen, Vallecula epiglottica und Uvula.

Unter Berücksichtigung der Seitenlokalisation ist ein deutlicher Schwerpunkt bei den lateralen Lokalisationen festzustellen, mittig waren nur 16 (10%) Tumoren; 5,6% waren gar beidseits angetroffen worden. Welche Seite öfter betroffen war, darüber ist bei einer geringen Differenz von fünf Fällen keine eindeutige Aussage zu machen: Es waren 40% der Tumoren rechtslateral, dagegen 37% auf der linken Seite. Die laterale Lokalisation spielt eine wesentliche Rolle bei der Therapieplanung, da die jeweils betroffene Seite bei lokoregionaler Filialisierung mittels Neck dissection chirurgisch oder durch Bestrahlung therapiert wird, je nach Strategie.

Im Hinblick auf die chirurgische Therapie der lokoregionalen Filialisierung sind aufgrund des Lymphabflussgebietes die Ergebnisse bei der enoral-sagittalen Einteilung von Bedeutung, wovon 15% der Tumoren dahingehend nicht näher beschrieben wurden. Der Großteil jedoch fand sich postcanin (35%), Postmolar wurden immerhin 30,7% der Tumoren gefunden, das ist beinahe ein Drittel. Im präcaninen Bereich wurden 19,4% gefunden. Werden präoperativ keine malignitätssuspekten Lymphknoten nachgewiesen, so ist bei anterior lokalisierten Tumoren in der Regel eine ipsilaterale supraomohyoidale Ausräumung ausreichend. Ein Primärtumor im Zungengrundbereich, der Retromolarregion sowie des Oropharynx macht in jedem Fall eine modifiziert radikale Neck dissection sowie eine Lymphadenektomie der Gegenseite

erforderlich. Letztere wird in der Regel als supraomohyoidale Ausräumung ausgeführt, wobei nach intraoperativem schnellschnittgestütztem Lymphknotenstaging und evtl. Metastasennachweis ggf. eine Ergänzung zur modifiziert radikalen Neck dissection erfolgen kann. Eine Ausräumung der Gegenseite ist ferner bei anterior lokalisierten Tumoren mit Mittellinienbezug erforderlich (47).

Die in unserer Studie angetroffenen Lokalisationen begründen sich durch die Vorselektion der Patienten, da in einer Klinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie vorwiegend Mundhöhlenkarzinome behandelt werden. In einem Kollektiv von Patienten an der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde wären sicher vermehrt Hypopharynx- und Larynxkarzinome als Primärtumorlokalisation gefunden worden.

#### **5.4.2. Tumorgröße**

Der Umfang der Resektion maligner Tumoren orientiert sich zum Einen an den Befunden der schichtbildgebenden Untersuchungen (CT, MRT), zum Anderen liefert der intraoperative Befund, ergänzt durch die histopathologische Schnellschnittbeurteilung der Resektionsgrenzen, wertvolle Informationen.

Die Tumorgröße wird zunächst nur als maximaler Tumordurchmesser betrachtet. Im Diagramm auf Seite 22 ist die Verteilung deutlich zu sehen. Wir haben hier einen deutlichen Schwerpunkt bei den Tumoren mit 11 bis 30 mm Durchmesser. Dies ist fast die Hälfte aller Untersuchten mit 48.8%. Eine weitere große Gruppe mit 26,9% ist die mit einem Durchmesser von 31 bis 50 mm. Darüber nimmt die Häufung stark ab, unter 10 mm Durchmesser wurden nur 7,5% gefunden.

Diese Ergebnisse lassen Aussagen über die Häufung aber vor allem über den Zeitpunkt der Entdeckung der Tumoren zu. Warum sind nur 7,5% aller Tumoren bei Diagnose kleiner als 10 mm im Durchmesser? Hingegen stellen die Tumoren von 11 bis 30 mm nominell die Hälfte der Patienten.

Dies lässt die Frage nach einer sinnvollen Früherkennungsdiagnostik aufkommen: Warum ist ein Tumor unter 10 mm Durchmesser im Mund so schwer zu entdecken? Folglich müssen wir bessere Früherkennungsmaßnahmen fordern und fördern. Diese wurden schon seit längerer Zeit von mehreren Autoren propagiert (4, 26, 77). Beispielsweise nach dem Vorbild der Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchung der Frauen beim Gynäkologen. Es ist bei Risikopatienten, sprich starker Raucher und Trinker, ab dem 40. Lebensjahr eine derartige Präventions-Untersuchung beim Zahnarzt aus medizinischer Sicht notwendig, welche aber aufgrund der Ängste und mangelnder Compliance gerade dieser Klientel schwer realisierbar ist.

### **5.4.3. Histopathologische Untersuchung**

Die histologische Untersuchung der Probeexcisionen, sowie teilweise der bereits resezierten Tumor-Präparate ergab in 140 Fällen Plattenepithelkarzinome. Das sind 91,6% aller Patienten der Studie. In sechs Fällen wurde ein Adenoidzystisches Karzinom diagnostiziert, was 3,9% entspricht. Bei je einem Patienten (0,6%) wurden ein Angiosarkom, ein lymphoepitheliales Karzinom, sowie ein Non-Hodgkin-Lymphom histologisch identifiziert. Die histologische Differenzierung zwischen Lymphom und Karzinom kann schwierig sein, doch muss sie wegen völlig unterschiedlicher therapeutischer Konsequenzen genau durchgeführt werden. Im Zweifelsfall ist hier nativ asserviertes Gewebe in genügender Menge für immunhistochemische Untersuchungen zu entnehmen. Neben der Probeexcision kann bei spezieller Indikation auch die Feinnadelbiopsie eingesetzt werden, jedoch ist eine Teilresektion strikt abzulehnen, da hierdurch eine diffuse Zellaussaat provoziert wird (19).

Während in früheren Jahren nahezu ausschließlich die lichtmikroskopische Beurteilung der Gewebedifferenzierung eine Beurteilung des Malignitätsgrades von Plattenepithelkarzinomen erlaubte, sind heute in zunehmendem Umfang immunhistochemische und insbesondere molekulargenetische Untersuchungen

für die Einschätzung des individuellen Proliferationsmusters von Bedeutung. Die genaue und objektive Bestimmung der Zellteilungsrate und damit der Wachstumsfraktion eines Tumors ist für die Einschätzung seiner Wachstumsgeschwindigkeit, d.h. seines malignen Potentials von besonderer Bedeutung. Zur Quantifizierung dieser Wachstumsdynamik kommen in den letzten Jahren zunehmend hochspezifische, den Proliferationscharakter unterschiedlicher Tumoren markierende Antikörper zum Einsatz, welche auch an paraffineingebettetem Material eingesetzt werden können. Im Vordergrund steht vor allem das Ki-67, ein monoklonaler Mausantikörper der ein nukleäres Antigen zellzyklusassoziiert markiert. Als molekulargenetischer Parameter wird das Tumorsuppressorgen p53 bei Kopf-Hals-Tumoren diskutiert. Von weiterer diagnostischer Bedeutung sind ferner immunhistochemisch tumorspezifische Prozesse wie die Angiogenese sowie die Apoptose, da die Proliferation eines malignen Tumors eine entsprechende Gefäßversorgung voraussetzt. Diese kann entweder durch direkten immunhistochemischen Nachweis der Gefäßkapillaren (CD 31, CD 34) oder der entsprechenden Wachstumsfaktoren (VEGF =vascular endothelial growth factor) erfolgen (47).

#### **5.4.4. pTNM-Klassifikation**

Die pTNM-Klassifikation ist für den Kliniker der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Tumoren. Bei sämtlichen Patienten dieses Kollektivs war eine umfangreiche Tumorausbreitungsdiagnostik zur Beurteilung der Ausdehnung des Primartumors, der lokoregionalen Lymphknotenausräumung sowie zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgt. Die in der Studie ermittelten T-Werte unterscheiden sich von der vorher besprochenen maximalen Tumordicke signifikant, denn hier liegt der Schwerpunkt deutlich bei T4, dies ist meist gleichbedeutend mit der Infiltration von Nachbarstrukturen. Erwartet hätte man nach der vorangehenden Auswertung eine Häufung des Stadium T2 gefolgt von T1, eher wenig T3 und ganz vereinzelt T4. Wie man sieht, können die Daten nicht ohne weiteres übertragen werden.

Tatsächlich wurden 24,7% T1-, 24,0% T2-, nur 7,8% T3-, aber wie erwähnt ganze 40,9% T4-Tumoren gefunden, 2,8% waren ohne Angaben. Der Unterschied in der Größenbeurteilung von Tumoren präoperativ (also bildgebend) und postoperativ (durch den Pathologen mit dem Lineal) ist als Schwäche der Diagnostik hinzunehmen, bzw. durch den mitresezierten Sicherheitsabstand erklärbar. Ebenfalls entgeht der bildgebenden Diagnostik oftmals eine Infiltration benachbarter Strukturen (T4), insbesondere bei kleineren Tumoren. Popella et al. (77) fanden in ihrer Langzeitstudie einen rückläufigen Trend der Tumorstadien vor. Während bei den Primärtumoren in der Mundhöhle im ersten Beobachtungszeitraum eine deutliche Häufung der T4-Tumoren festzustellen war, beobachtete man nach Ablauf von fünf Jahren am häufigsten T3-Tumoren.

Man nimmt an, dass das Wachstum eines Tumors nicht linear voranschreitet, sondern exponentiell, daher schreitet die Infiltration benachbarter Strukturen mit ebenso exponentieller Tendenz vor. In direktem Zusammenhang zum Infiltrationspotential steht natürlich die Anatomie der Loge, in dem Fall der Kopf-Hals-Bereich. Hier sind viele anatomisch benachbarte Strukturen auf engstem Raum beisammen, so dass ein Tumor nicht sehr groß sein muss, um die umliegenden Strukturen zu infiltrieren. Jones et al. (51) beobachteten, dass Patienten mit zum Zeitpunkt der Diagnose kleinen Inzertumoren mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Zweitkarzinom entwickelten, als Patienten ohne zervikale Lymphknotenmetastasen.

Beim Befall der regionären Lymphknoten sind die Ergebnisse weniger überraschend. Der Lymphknotenstatus wurde bei 39% der Patienten mit N0 bewertet, 20,1% wurden N1 zugeordnet und 37,7% entsprachen den Kriterien für N2. Eine solche Streuung der N-Werte ist prinzipiell nicht außergewöhnlich. Popella et al. (77) berichten über ganz ähnliche Verteilung der regionären Lymphknotenmetastasen. Allerdings wurden sowohl bei den Mundhöhlenkarzinomen als auch bei den Oropharynxkarzinomen deutliche Zunahmen der unter N2 zusammengefassten Parameter innerhalb von zehn Jahren verzeichnet.

Eine eingetretene zervikale Metastasierung reduziert die Überlebensprognose der Patienten um die Hälfte. Eine sichere Stadieneinteilung, insbesondere im Hinblick auf die evtl. Indikationsstellung adjuvanter Therapieverfahren, kann somit nur durch die histopathologische Beurteilung der Ausräumungspräparate erfolgen. Der Umfang der Lymphknotenausräumung wird im Wesentlichen durch die Lokalisation und Tiefeninfiltration des Primartumors sowie durch die Befunde der präoperativen Staging-Untersuchungen bestimmt.

Für die Lymphadenektomie spricht generell die Tatsache, dass trotz des Einsatzes perfektionierter diagnostischer Verfahren letztlich kein sicherer Ausschluss einer lokoregionalen Metastasierung erfolgen kann. So ist immerhin bei einem Fünftel der Patienten mit klinisch und bildgebend unauffälligem Hals, dem sogenannten No-Hals, histologisch im Ausräumungspräparat eine Metastasierung festzustellen, in knapp 10% der Fälle handelt es sich hier um Mikrometastasen. Ist präoperativ eine Lymphknotenfilialisierung wahrscheinlich, so wird unabhängig von der Primärtumorlokalisation nach intraoperativer Schnellschnittbeurteilung eine modifiziert radikale Neck dissection der betroffenen Seite durchgeführt und tumorinfiltrierte anatomische Strukturen werden reseziert. In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen wird zwischen einer supraomohyoidalen Lymphknotenausräumung und der in Abhängigkeit von den belassenen anatomischen Strukturen modifizierten radikalen Neck dissection unterschieden. In Einzelfällen kann darüber hinaus die isolierte Lymphknotenexstirpation zur Diagnosesicherung Bedeutung haben (47).

Bei Betrachtung der Fernmetastasen fand man 1,4% der Patienten mit Stadium M1; in einem Patienten konnten Fernmetastasen nachgewiesen werden. Hingegen beträgt der Anteil der mit Stadium M0 beurteilten Patienten 79,2%, diese sind also nachweislich metastasenfrem. 19,4% Patienten wurden mit Mx beschrieben; es konnte also keine sichere Befundung der Metastasierung stattfinden. Zu 2,6% konnten keine Angaben gefunden werden.

Die Verteilung entspricht den Erwartungen, was damit zusammenhängt, dass hier die pTNM des Primärtumors verglichen wurde, die postoperativ erhoben wurde. Die Wahrscheinlichkeit, im Primärstaging Metastasen zu finden, ist eine geringere als in der Nachuntersuchung. Hingegen zielt die allgemeine Früherkennungsdiagnostik gerade auf die Vermeidung von Metastasierung ab. Hier erhofft man sich große Fortschritte von der Positronenemissionstomographie. Oftmals tritt eine Metastasierung erst viele Jahre nach Ersterkennung des Karzinoms ein, hingegen tritt die lymphatische Streuung in die zervikalen Lymphknoten auch in sehr frühen Stadien auf, ist aber von Fall zu Fall stark verschieden. Die Prognose hängt hier maßgeblich von der Therapie und deren Erfolg ab.

Ein Verzicht auf eine Lymphknotenausräumung erscheint nach aktuellem Wissensstand bei kleinen T1 Unterlippen- sowie bei Oberkiefer- und Kieferhöhlenplattenepithelkarzinomen, kleinen Karzinomen der Gesichtshaut und bei Carcinomata in situ vertretbar zu sein. In diesen Fällen muss jedoch zum einen bildgebend eine Lymphknotenfilialisierung weitestgehend ausgeschlossen sein, die betroffenen Patienten sind ferner einer engmaschigen Tumornachsorge zu unterziehen (47).

Weymuller (101) berichtet 1997 über die Forderung an ein detailliertes anatomisches Befundschema, um Kopf-Hals-Tumoren für multizentrische Untersuchungen vergleichbar zu beschreiben; das gängige TNM-System wurde als nicht adäquat für diesen Zweck befunden. Es ist zwar unkompliziert, doch werden nach seiner Meinung nicht genügend relevante Parameter berücksichtigt.

#### 5.4.5. Staging und Grading

Die Prognose der Malignome wird durch das Staging bestimmt. Die ermittelten klinischen Stadien haben eine deutliche Häufung im Stadium IV, was im Hinblick auf die TNM-Werte des Kollektivs zu erwarten war. Nominell sind es 92 Patienten im Stadium IV, das sind 59,7% aller Untersuchten. Die zweitgrößte Gruppe war Stadium I mit 27 Patienten (17,5%).

Die große Anzahl der Stadium IV-Tumoren begründet sich meist durch die erst spät diagnostizierten Karzinome, die sich oft lange Zeit symptomlos verhalten, bis sie zum Zeitpunkt der Entdeckung bereits die Voraussetzungen zur Einteilung in Stadium T4 erfüllen.

Sturgis et al. (92) fanden heraus, dass generell ein höheres Risiko für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in frühen Stadien besteht, an einem Zweitkarzinom zu erkranken. Diese weisen häufig ein höheres Stadium als der Indextumor auf; dies deutet in der Konsequenz auf eine weitaus schlechtere Prognose hin.

Beim Grading wird der histologische Differenzierungs- und Malignitätsgrad von malignen Tumoren beschrieben. Von einem Drittel der Patienten fehlen hierzu die Angaben. Von den verbleibenden 107 Patienten sind 85% mit Grad 2 bewertet worden, was eine deutliche Häufung von mäßig differenzierten Tumoren ist. Bezogen auf alle 154 Patienten ergibt sich ein Anteil von 58,4%. Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte kann dieser Erhebung nur eingeschränkt Repräsentanz zuerkannt werden, jedoch kann man eine sehr deutliche Tendenz zu den mäßig differenzierten Tumoren feststellen.

Popella et al. (77) fanden in Ihrer Langzeitstudie mit insgesamt 467 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren 60-70% als G2-Tumoren klassifiziert. Sie verzeichneten einen Anstieg der G3-Tumoren bei Mundhöhlenkarzinomen um 3% sowie bei Oropharynxkarzinomen um 10% innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren. Ferri et al. (28) trafen in ihrem 260 Patienten umfassenden Kollektiv im Grading auf eine Verteilung von 11% G1; 51,7% G2; 33,5% G3; und 3,8% G4.

#### 5.4.6. Therapiemaßnahmen

Gemäß dem heutigen Kenntnisstand wurden die meisten Patienten chirurgisch therapiert, soweit die Malignome operabel waren. Die chirurgische Sanierung des Primärtumors, ggf. mit einer postoperativen Bestrahlung, sowie eine Operation mit anschließender Radio(chemo-)therapie des Zweittumors führten in unserem Kollektiv zu den höchsten Überlebensraten. Eine alleinige Radiotherapie zeigte gemessen an den Überlebensraten deutlich schlechtere Erfolge. Eine kurative Behandlung gelang hier nur in wenigen Fällen. Die z. T. sehr guten Therapieergebnisse bei frühzeitiger Entdeckung metachron aufgetretener Malignome können nicht über die weiterhin insgesamt signifikant schlechtere Lebenserwartung, insbesondere im Falle eines synchronen Tumorauftretens im oberen Aerodigestivtrakt, hinwegtäuschen (48).

Tumoren, welche sich aufgrund ihrer lokoregionären Tumorausdehnung oder wegen eines reduzierten Allgemeinzustands des Patienten als inoperabel darstellen, werden primär bestrahlt. In Anbetracht der Tatsache, dass bislang die Langzeitergebnisse dieser primären Strahlentherapie unbefriedigend sind, wird häufig die Notwendigkeit einer simultanen Gabe radiosensibilisierender Substanzen sowie Zytostatika (Cis-/ Carboplatin, Mitomycin, Taxane) in Betracht gezogen. Diese führt jedoch zu einer erhöhten Akutmortalität des Patienten, weshalb zunehmend die sequentielle Chemo- und Radiotherapie erwogen wird

Während in erster Linie eine kurative chirurgische Therapie des Tumorleidens in Betracht gezogen werden sollte, ist insbesondere bei einer makroskopisch (R2) oder mikroskopisch (R1) nachweisbaren unvollständigen Resektion des Primärtumors sowie bei Manifestation von Lymphknotenmetastasen die adjuvante Strahlentherapie indiziert (48).

Insbesondere die prognostisch als sehr ungünstig einzuschätzenden Ösophaguskarzinome stellen häufig einen kurativen Therapieansatz für das primäre Mundhöhlenkarzinom in Frage. Zwangsläufig wird daher in diesen Fällen die Indikation für eine radikale Tumorablation sowie aufwändige

rekonstruktive Maßnahmen mit dem Ziel einer funktionellen Spätrehabilitation des Patienten (z.B. mikrochirurgischer Knochenersatz) und umfangreiche Lymphknotenausräumungen sehr sorgfältig gestellt werden müssen. Gleichwohl sollte, im Sinn jeglicher Tumortherapie, die Lebensqualität des betroffenen Patienten auch bei reduzierter Prognose bestmöglich erhalten oder verbessert werden (48).

Di Martino et al. (25) behandelten 19,2% ihrer Zweittumoren ausschließlich chirurgisch, bei 61,5% bestand die Therapie aus Operation und anschließender, Radiatio, die übrigen 19,3% wurden nur radio(chemo-)therapiert.

Bei nicht eindeutiger Therapiestrategie muss eine Gesamtbeurteilung unter Einbeziehung der jeweils verantwortlichen chirurgischen Fachdisziplinen in Absprache mit den internistischen Onkologen sowie den Strahlentherapeuten erfolgen. Die Diskussion sehr spezieller Befundkonstellationen sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz stattfinden, um hier fachübergreifende individuelle Therapiestrategien abzugleichen (48).

## **5.5. Ösophagoskopie**

Um die Ösophagoskopie beim Tumorstaging zu rechtfertigen, wird oft ein heute nach wie vor aktuelles Problem genannt: Der endoskopische Zugang zum Zweittumor ist häufig limitiert aufgrund veränderter Anatomie nach erfolgten chirurgischen Eingriffen; daher ist das erste Ziel, die potentiellen Zweittumoren mit allen zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln im Vorfeld auszuschließen oder aufzuspüren, um die therapeutische Konsequenz vor einer anstehenden Radikaloperation im oropharyngealen Bereich zu klären (92).

### 5.5.1. Befunde

Da die betroffenen Patienten meist einen starken Nikotin- und Alkoholabusus betreiben, besteht eine relativ große Wahrscheinlichkeit, dass diese karzinogenen Noxen im Untersuchungsbereich der Panendoskopie vergleichbare pathologische Veränderungen verursachen.

Es wurde bei 93 Patienten eine Gastritis festgestellt, dies sind rund 60% aller Untersuchten. Eher überraschend ist die große Anzahl von Cardiainsuffizienzen, mit 77 Patienten bei exakt der Hälfte des Kollektivs. Auch erstaunlich viele Hiatushernien wurden entdeckt, nämlich 61 Fälle (39,7%).

Dazu hatten 16,2% der Untersuchten Ösophagusvarizen, 14,3% hatten eine Bulbitis ventriculi, bei 13% konnte eine Rötung der Schleimhäute beobachtet werden und 12,3% hatten Erosionen. Weniger häufig (9,7%) lag eine Ösophagitis vor. Polypen wurden bei 10,4% gefunden, 3,2% zeigten Divertikel im Ösophagus, damit vergleichbar war die Zahl der Patienten mit Reflux an der Cardia. Eine Duodenitis wurde bei 3,2% der Patienten diagnostiziert.

Dies alles sind typische Begleiterkrankungen des chronischen Alkoholkonsums.

Zum Vergleich hatten 35 von 154 Patienten bei der ersten endoskopischen Untersuchung einen unauffälligen oberen Gastrointestinaltrakt, das entspricht 22,8%. Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass in rund  $\frac{3}{4}$  der Fälle eine pathologische Veränderung gefunden werden konnte, wenn auch nur in sieben Fällen (4,5%) ein maligner Befund nachzuweisen war. Allein aufgrund der Zahl der gefundenen Zweittumoren kann man eine komplette Panendoskopische Untersuchung heute rechtfertigen, es wird jedoch recht kontrovers über die Kosten-Nutzen-Relation diskutiert. Diese Studie zeigt, dass trotz geringer Anzahl tatsächlich gefundener Zweittumoren, die Prozedur allein aufgrund der großen Anzahl an inflammatorischen Befunden gerechtfertigt wird. In der Literatur wird leider meist nur wenig über derartige Nebenbefunde berichtet.

Weymuller (101) forderte eine Fokussierung auf prognoserelevante Begleiterkrankungen, welche er universell vergleichbar in einem allgemein gültigen Schema aufnehmen will, das mit definitiven Aussagen zur Prognose

und Überlebensrate in multizentrischen Studien objektiv auswertbar ist. Er kritisierte den Umstand, dass die Heterogenität vieler Studienkollektive und deren subjektive Befundung eine auswertbare Analyse mit objektivierbaren Fakten als Ergebnis unmöglich mache.

### **5.5.1.1. Ösophaguskarzinome**

Im untersuchten Krankengut dieser Studie fand man mittels der Ösophagoskopie sieben Sekundärkarzinome. Der Prozentsatz von 4,5% aller Untersuchten liegt im Bereich der in der Literatur erwähnten Bandbreite. In den ausgewerteten Publikationen reichen die Zahlen von zwei bis 16%, der Durchschnittswert liegt bei ca. 7,9%, nur auf Ösophaguskarzinome bezogen.

Zahlreiche Autoren haben diese Zahlen verglichen. Das deren Untersuchungen zugrunde liegende Patientengut ist mitunter mit sehr unterschiedlichen Kriterien ausgewählt worden, ebenfalls differiert die Fallzahl oftmals deutlich (3, 8, 13-17, 22, 23, 25, 28, 29, 35, 37, 45, 49, 50, 54, 56, 62, 65, 67, 73, 74, 80, 83-85, 90, 94, 96). Im Vergleich zur vorliegenden Studie sehr interessant ist die Untersuchung von Davidson et al. (18) aus Kanada, da das zugrundeliegende Patientenkollektiv zahlenmäßig genau entsprechend ist. Bei den 154 Untersuchten wurde allerdings nicht ein einziges Ösophaguskarzinom gefunden; es gab nur zwei simultane Bronchialkarzinome und zwei Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Gebiet, genauer eines im Hypopharynx und ein Glottiskarzinom. Nachdem die Zweittumoren nicht ausschließlich endoskopisch sondern meist röntgenologisch entdeckt wurden, wird die Panendoskopie von Davidson nicht befürwortet (18).

Choy et al. (14) fanden in ihren chinesischen Kollektiv zwar nur 2,4% Zweittumoren; doch waren 73% (8 von 11) synchrone Ösophagustumoren, was aber nicht mit den Zahlen in vielen anderen Studien korreliert, da die Ösophaguskarzinome meist seltener auftraten. Sie begründeten dies mit der Besonderheit der chinesischen Population. Fünf von acht synchronen Ösophaguskarzinomen waren asymptomatisch und wurden unerwartet durch

Ösophagoskopie entdeckt. Aufgrund dieser Ergebnisse erachten sie die flexible Ösophagoskopie für essentiell beim Primärstaging von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

#### **5.5.1.1.1. Lokalisation**

Zur Lokalisation ist zu bemerken, dass mit Abstand die meisten Sekundärkarzinome im Ösophagus gefunden wurden; man hätte eine gleiche Verteilung auf Magen und Ösophagus erwartet, tatsächlich gab es sechs Ösophaguskarzinome und nur ein Magenlymphom. Beim Ösophaguskarzinom beträgt die Fünfjahresüberlebensrate gerade fünf bis 15%. Die intraoperative Mortalität ist sehr hoch. Die Lokalisationen der Zweittumoren in der Literatur sind vielfältig. Es finden sich Hinweise, dass die Inzidenz des Magenkarzinoms abnimmt, hingegen die am Magenkarzinom Erkrankten immer jünger werden und die Zahl der Patienten unter 30 Jahren anteilmäßig ansteigt (95).

Patienten mit Karzinomen im oberen Aerodigestivtrakt entwickeln den Zweittumor meist ebenfalls in diesen Organsystemen. Erklärungen hierfür basieren auf der Theorie der Feldkanzerisierung und der multizentrischen Tumorentstehung (85). Dabei zeigten die betroffenen Patienten häufig das Zweitgeschehen wieder an der beschriebenen Tumorachse. Aus der Literatur ergeben sich häufige Hinweise auf die zwei bevorzugten Tumorachsen: die digestive Achse oder Achse der Speisewege; und die Rauchstraße oder Achse der Luftwege (45). So steht die Rauchachse mit Mundhöhle / Oropharynx / Larynx / Lunge dem Weg des Alkohols mit Mundhöhle / Oropharynx / Hypopharynx / Ösophagus gegenüber (81).

#### **5.5.1.1.2. Histopathologische Untersuchung**

Die endoskopische Probeexcision wird allgemein als ergänzende Maßnahme zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit der Gastroskopie betrachtet.

Im Regelfalle sind mehrere Biopsien nötig, um die Treffsicherheit zu erhöhen. Inzwischen spricht man von einer Trefferquote von 80 bis 90%, waren es früher doch nur 60% (42). Ein ebenfalls wichtiges Hilfsmittel zur Diagnose stellt die Zytologiebürste dar; eine mit Plastikscheide umhüllte Bürste, die durch den Instrumentenkanal geführt, geöffnet und über die Oberfläche der Läsion gestrichen wird, wodurch Material aus einem größeren Tumorgebiet entnommen werden kann. Durch Kombination von mehreren Biopsien mit Bürstenstrich kann die Treffsicherheit auf 95% erhöht werden, eventuell kann auch eine exfoliative Lavage zum besseren Ergebnis führen (87). Die diagnostische Sicherheit der Biopsie wird allgemein als sehr hoch angesehen.

Aber auch für die Biopsie gilt, dass nur eine positive Diagnose beweisend ist. Ein negativer Befund einer endoskopischen Probeexcision bei sicherem makroskopischen Aspekt sollte nicht der Grund sein, weitere Maßnahmen zu verzögern. Die Gründe für falsch negative Befunde haben ihre Ursache zum einen in den Unsicherheiten der Endoskopiker, zum anderen in den Schwierigkeiten der Entnahme, wie beispielsweise tangentielle Entnahme, Abgleiten der Biopsiezange, Entnahme nekrotischen Gewebes, Entnahme in der Zone der Begleitentzündung, in der ungenügenden Zahl der Biopsiepartikel oder aber in einem nicht zugänglichen, submukös wachsenden Tumor (95).

Histologisch sind, wie zu erwarten war, meist Plattenepithelkarzinome diagnostiziert worden. In Einzelfällen gab es ein Lokalrezidiv eines Plattenepithelkarzinoms und ein Lymphom. In der Literatur wird in der Regel von histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinomen berichtet, aber auch hier gibt es vereinzelt anders lautende Histologien (16, 60, 61).

#### **5.5.1.1.3. pTNM-Klassifikation**

In der Literatur wird meist von einem Überwiegen der fortgeschrittenen Stadien berichtet, daher ist der höhere Anteil der frühen Stadien in dieser Studie als Erfolg der Frühdiagnostik zu werten. Leider liegen nur für fünf der sieben gefundenen Tumoren die pTNM-Werte vor; im einzelnen sind dies ein T4 und

jeweils zwei T2 und T1-Tumoren. Lymphknotenbefall wurde je einmal mit 2b, 2a und 1 beziffert, zwei waren N0. Metastasen waren in keinem der fünf Fälle vorhanden.

Ferri et al. (28) fanden in ihrer Studie fünf Zweitkarzinome, vier im Ösophagus und eines im Magen gelegen. Die pTNM-Werte verteilten sich wie folgt: vier T3, ein T2 und ein T1; dreimal N1, einmal N2c und einmal N0, Metastasen gab es keine. Diese Daten bestätigen die der vorliegenden Studie, obwohl das italienische Kollektiv insgesamt doppelt so zahlreich war. Muto et al. (70) veröffentlichten einen Fallreport über einen Patienten mit Ösophagusfrühkarzinom, welches mit einem Durchmesser unter 5mm entdeckt wurde. Es sei sehr schwer ein nichtinvasives Frühkarzinom von weniger als 10mm Ausdehnung zu finden; 90% sind größer als 10mm. Sie wiesen auch auf die hohe Tendenz eines Karzinoms hin, eher in die Tiefe zu infiltrieren, als sich oberflächlich zu vergrößern.

Die in vielen Studien übliche Zusammenfassung der UICC (Union internationale contre le cancer) (93) Stadien II und III bedeutet eine gleichartige Betrachtung von T2-NO bis T4-N2 Tumoren, was von vornherein für die Beurteilung des Therapieeffektes und die vergleichende Verlaufsbeobachtung keine relevanten Ergebnisse erwarten lässt. Weiterhin ist die Wertigkeit der diagnostischen Verfahren viel zu wenig berücksichtigt; die Spannweite reicht vom Staging allein aufgrund des Bariumbreischluckes bis zu Studien mit differenzierter Einteilung nach endosonographischen Kriterien.

#### **5.5.1.1.4. Staging und Grading**

In der Literatur werden häufig Aussagen über die Korrelation zwischen dem Tumorstadium und der Überlebenszeit der Patienten gemacht. Die in dieser Studie gefundenen Zweittumoren wiesen zweimal Stadium I und fünfmal Stadium IV auf. Die Prognose ist demnach für diese fünf Patienten schlecht. Interessanterweise wurden drei der sieben Sekundärkarzinome so spät entdeckt, dass bereits ein so fortgeschrittenes klinisches Stadium erreicht

wurde. Dies ist ein Hinweis auf die zwingende Notwendigkeit des gewissenhaften Stagings und regelmäßig durchgeführten Nachuntersuchungen. Beim Grading der Zweittumoren konnten bis auf einen Fall alle Werte gefunden werden, von den fünf vorhandenen kann von einer Deutlichkeit wie bei den Primärtumoren nicht die Rede sein; hier gab es zwei G1 und vier G2 Tumoren, was in etwa den Erwartungen entspricht. Di Martino et al. (26) fanden 73,2% ihrer Zweitkarzinome mittelgradig differenziert, die übrigen wiesen eine geringgradige Differenzierung auf.

#### **5.5.1.2. Patienten mit Ösophaguskarzinom**

Im Rahmen der Ösophagogastroduodenoskopie wurden bei sieben Patienten mit primärem Mundhöhlenkarzinom Zweitkarzinome entdeckt, entsprechend einem relativen Anteil von 4,5%. In sechs Patienten waren Ösophaguskarzinome nachweisbar, bei einem Patienten wurde ein Lymphom des Magens festgestellt.

Von den Zweittumoren im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes sind drei synchron und vier metachron aufgetreten. Das prozentuale Verhältnis beträgt 42,8% synchron und 57,2% metachron entdeckte Sekundärkarzinome. Das gemittelte Zeitintervall bei den metachronen Zweitmanifestationen lag bei zwölf Monaten.

Zwei der Patienten mit Ösophaguskarzinom sind weiblichen Geschlechts, fünf sind Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen war zum Zeitpunkt der Untersuchung 45,6 Jahre, hingegen das der Männer 64,5 Jahre. Nach unseren Ergebnissen erkranken somit Frauen im Schnitt neun Jahre früher an einem Zweitkarzinom des Ösophagus. Dies kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht als allgemeingültig angenommen werden.

### **5.5.1.3. Peptische Ulzera**

Interessant bei den Nebenbefunden sind vor allem die Ulzera, die sich der bildgebenden Diagnostik häufig entziehen. Das Ulcus ist ein typischer Befund bei Patienten mit Alkoholanamnese. Insgesamt wurden 27 Ulzera gefunden, betroffen sind fast 17% aller endoskopisch Untersuchten. Hiervon waren 66% Ulzera Ventriculi und 34% Ulzera Duodeni. Wie in der Literatur berichtet wird, ist die treffsicherste Diagnostik die Endoskopie. Kary (52) unterstreicht die Überlegenheit der endoskopischen Diagnostik beim Nachweis ulzerierender Schleimhautveränderungen; er berichtet von ca. 92,7% Trefferquote der Endoskopie und ca. 82,9% richtigen röntgenologischen Diagnosen.

Dass aufgrund der gleichen einwirkenden Noxen (Nikotin und Alkohol) im Digestivtrakt derartige Befunde auftreten war zu erwarten. Die Inzidenz der Ulzera ist deutlich höher als in der Literatur beschrieben, obwohl eine Abnahme der Ulcuskrankheit in den letzten beiden Jahrzehnten beobachtet wurde (86). Rösch weist auf 7% Ulzera duodeni bei der arbeitenden männlichen Bevölkerung hin (86). Endoskopisch werden auch Ulzera entdeckt, die zu 10-20% der radiologischen Diagnostik verborgen bleiben, so dass hier auch eine Indikation zur Endoskopie besteht (71).

Nicht zu unterschätzen ist das Ulcusleiden aufgrund seiner Komplikationen wie Blutung, Stenose, Penetration, freie Perforation und sehr selten maligne Entartung. Als Spannweite für das Entartungsrisiko werden in der Literatur 2,3% bis 39% angegeben (32).

Das gastroduodenale Ulcus stellt mit 45% unverändert (trotz aller Möglichkeiten der medikamentösen Säureblockade) den Hauptanteil der Ursachen für akute Gastrointestinalblutungen (41). Unbestritten gelten die Clipapplikation (sofern möglich) sowie die Injektionsmethode mit Kochsalzlösung und Adrenalin als Standardtherapien, mit denen sich eine primäre Blutungsstillungsrate von über 90% erreichen lässt. Abhängig von der Lokalsituation und dem Forrest-Stadium (Einteilung der Aktivität einer intestinalen Blutung nach endoskopischem Befund) wird heute die submukös-intramurale Injektion von Fibrinkleber in

synchroner oder sequenzieller Technik empfohlen. Dadurch lässt sich die nur temporäre Kompression durch die Kochsalzinjektion in eine dauerhafte umwandeln und die Abheilung beschleunigen. Die niedrigen Rezidivblutungsraten von 3-15% sprechen für dieses Verfahren. Bei der Hämostase setzt sich immer mehr die endoskopische Argonplasmakoagulation durch (38, 39).

#### **5.5.1.4. Intestinale Polyposis**

Polypen sind ebenfalls recht häufige Nebenfunde. In 16 Fällen, also bei 10,4% der Patienten wurden Polypen befundet. Das ist bereits doppelt soviel wie in der Literatur angegeben wird. Nach Rösch finden sich Polypen bei etwa 4-5% aller Endoskopierte (86). Da die Befunde in der Lokalisation stark variieren, sind Rückschlüsse nur bedingt möglich. Da Polypen von ihrer Symptomatik nicht unbedingt harmlos sind und auch eine maligne Entartung zu Karzinomen möglich sein kann, ist der Befund durchaus von Relevanz. Das Entartungsrisiko der Polypen richtet sich in erster Linie nach dem histologischen Typ. So sind die tubulären, tubulovillösen und villösen Typen mit einer hohen Entartungsquote behaftet. In der Literatur findet sich eine recht weite Spanne, in bezug auf das Entartungsrisiko wird von 5% bis zu 66,7% berichtet (95). Unterschiedliche Beurteilung finden auch der Zeitpunkt und die Größe der Polypen als Entartungsrisiko. Für hyperplasiogene, solitäre Polypen gilt bei einigen Autoren eine erhöhte Krebsgefährdung für das betreffende Organ, andere fanden in 8% ein Magenkarzinom. Die diffuse Polypose tubulöser und villöser Polypen des Magens wird in sicherem Zusammenhang mit der Karzinomentstehung gesehen (95).

Die Entfernung von gestielten Polypen aus dem Gastrointestinaltrakt gehört seit vielen Jahren zur Routine der interventionellen Endoskopie. Die neue standardisierte submuköse Injektionstechnik (SIT) und die Verwendung spezieller Hochfrequenzgeneratoren mit kontrolliertem Schnitt erlauben auch bei großen Polypen eine onkologisch adäquate Entfernung (Resektion im

Niveau der tiefen Submukosa). Es gibt Kriterien, in welchen Fällen auch nach endoskopischer Ektomie bei Vorliegen von Dysplasie oder Malignität eine chirurgische Segmentresektion erforderlich ist. Als mögliche Komplikationen kommen Blutungen, einzeitige und zweizeitige Perforationen durch thermische Wandläsionen sowie das Postpolypektomiesyndrom in Betracht. Der Ausschluss einer echten Perforation mit Peritonitis bzw. deren chirurgische Therapie ist essentiell (38, 39).

#### **5.5.1.5. Intestinale Varikosis**

In 25 Fällen wurden Varizen im Ösophagus befundet; das sind 16,2% aller Untersuchten. Die Ösophagusvarizen sind pathologische Befunde, deren Entdeckung und Therapie im Zuge einer endoskopischen Exploration des Ösophagus die Prognose des Patienten erheblich verbessern können. Die Ursache der Varizen ist eine portale Hypertension deren Ursache eine meist alkoholbedingte Leberzirrhose ist, sie kann in seltenen Fällen auch durch das Tumorleiden bedingt sein. Die Komplikation bei Varizen ist in 1/3 der Fälle die Blutung, welche in 50% der Erstblutungen einen letalen Ausgang nimmt. Ohne Rezidivprophylaxe erleiden 70% der Patienten innerhalb eines Jahres Rezidivblutungen. Dieses Krankheitsbild stellt also ein sehr hohes Risiko für das Leben des Patienten dar. Unklar ist hierbei, ob das Krankheitsbild der Leberzirrhose anamnestisch bei allen Patienten bekannt war, oder ob erst durch die endoskopisch entdeckten Varizen eine solche Diagnose gestellt wurde. In einem solchen Fall wird die Endoskopie durch die Entdeckung der Varizen allein gerechtfertigt, denn die hohe Letalität dieser Erkrankung lässt nur eine sofortige Therapie zu, welche palliativ oder auch ursächlich erfolgen kann.

In puncto Therapie der Ösophagusvarizenblutung wird die klassische Sklerosierungsbehandlung mit Polidocanol allmählich durch Embolisationsverfahren mit Cyanacrylat abgelöst. Ballonsonden (Sengstaken-Blakemore, Linton-Nachlas) sind nur noch bei Versagen der anderen Methoden

indiziert. Inwieweit eine medikamentöse Zusatztherapie (Vasopressin-Analoga, Sekretin, Somatostatin) empfohlen werden kann, ist umstritten (38, 39).

#### **5.5.1.6. *Inflammatorische Befunde***

An einer Gastritis litten 59,1% der Patienten. Es gab weitere inflammatorische Befunde im Ösophagus, Bulbus und Duodenum. Insgesamt hatten 115 Patienten einen gastritischen Befund, dies sind 74,7% aller Patienten. Natürlich unterscheiden wir die Befunde noch in ihrer Beurteilung, wobei sich hier ein Schwerpunkt bei den mäßigen und geringgradigen Beurteilungen einstellte. In der Literatur wird die Inzidenz der oberflächlichen Gastritis mit 50%, und der atrophischen Gastritis mit 27% angenommen (86). Die chronische Gastritis wird in der Literatur bei 91% bis 98% aller Magenkarzinome als zusätzlicher Befund beschrieben (95). Eine chronische Gastritis findet man bei 40% der über 50-Jährigen (87). Eine Einstufung der Gastritis als Präkanzerose ist nicht gerechtfertigt, da die Entartungshäufigkeit in bis zu zwölfjährigen Verlaufsstudien mit lediglich vier bis 15% keine ausreichende Signifikanz bietet (95). Gefährlichste Komplikation ist das Bild der Massenblutung des Magen-Darm-Kanals, welche häufig mit erosiven Veränderungen einhergeht, und in jedem Fall Intensivbetreuung zur Folge hat, bei Therapieverzug muss auch hier mit letalen Folgen gerechnet werden (86).

#### **5.5.1.7. *Cardiainsuffizienzen***

Die Insuffizienz der Cardia war der zweithäufigste Nebenbefund nach den Gastritiden. Die Hälfte der Untersuchten hatte eine Insuffizienz. Meist war die Bewertung jedoch von gering bis mittelmäßig, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die meisten der gefundenen Cardiainsuffizienzen bis auf Sodbrennen keine Symptome verursachten. Die mit der Inkompetenz der Cardia einhergehende Refluxkrankheit beruht auf der Relaxation des unteren

Ösophagussphinkters. Der pathologische Reflux hängt von mehreren Faktoren wie Magenfülldruck und Menge, verzögerte Magenentleerung und Aerophagie ab. Verbunden mit dem altersbedingten erschlafften Tonus des Sphinkters kommt es zum Phänomen des Reflux von saurem Mageninhalt und teilweise auch alkalischen Duodenalsekret. Die Refluxkrankheit kommt vorwiegend im höheren Alter über 50 Jahren vor, dies wird in unserer Studie bestätigt. Folgen des pathologischen Reflux sind je nach Schweregrad makroskopisch erkennbare Epitheldefekte oder histologisch nachweisbare entzündliche Schleimhautinfiltrationen. Therapiert werden kann hier medikamentös mit Histaminantagonisten und Omeprazol oder - wenn nötig - operativ durch verschiedene auxiliäre Antirefluxmechanismen (86). Meist geht dies einher mit einer axialen Hiatushernie bei durch Adipositas verursachten erhöhten abdominalen Druck, was als begünstigender Faktor der Erkrankung gesehen wird (46).

#### **5.5.1.8. Hiatushernien**

Der dritthäufigste Begleitbefund mit 39,6% waren die Hiatushernien. Herold (46) gibt die Inzidenz der Hernien mit über 50% bei den über 50 jährigen an, die Inzidenz in unserem Kollektiv ist etwas geringer. Man unterscheidet axiale Gleitbrüche und paraösophageale Hiatushernien, wobei 90% aller Hernien Gleitbrüche sind. Meist verursachen Hernien keine Beschwerden. Die häufigste Komplikation ist in 10% der Fälle die Refluxösophagitis. Der Entstehungsmechanismus der Hernie beruht auf schlaffen Muskeltonus des Diaphragma in Verbindung mit steigendem intraabdominalen Druck, begünstigt von kardiofundalen Fehlanlagen. Dennoch stellt ein solch häufiger Befund besonders in Verbindung mit einer Refluxösophagitis eine neue Anforderung an die Therapie (86). Nicht zuletzt wird die Notwendigkeit der Endoskopie gerade auch durch solche Nebenbefunde unterstrichen.

### **5.5.1.9. Sonstige Befunde**

Die Anzahl der sonstigen Befunde ist gering. Hier stellt sich die Frage, welche der Begleitbefunde eine tatsächliche therapeutische Konsequenz haben. Nicht in der Auswertung explizit berücksichtigte Befunde sind Barrett-Ösophagus, Schatzki-Ring und Brunneriome. Von nicht zu unterschätzender Relevanz sind diese Befunde für den amerikanischen Onkologen Weymuller (101), der gerade diese Co-Morbidität genauer erfasst wissen will und dies so auch auf einer strategischen Planungskonferenz führender Onkologen und Chirurgen in Amerika im Jahr 1997 gefordert hatte.

### **5.5.2. Diagnostik**

Die Diagnostik von Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes stützt sich im wesentlichen auf bildgebende Verfahren und Endoskopie, letztere hat in den letzten Jahren immense Fortschritte gemacht. Da wären beispielsweise die Glasfibreroptiken zu nennen, mit deren Hilfe flexible Endoskope überhaupt entwickelt werden konnten. Diese wurden im Laufe der Jahre immer weiter perfektioniert. Heute sind gestochen scharfe Bilder aus dem Magen mittels moderner, digitaler Videochiptechnik möglich (38).

Vielerorts werden solche Endoskopien mit starren Geräten durchgeführt, was für die Patienten sehr unangenehm und nicht zuletzt auch gefährlich ist. Die Komplikationsrate der Perforation liegt zwar unter 1%, dennoch ist das Risiko höher als bei der flexiblen Technik, zudem ist eine Vollnarkose notwendig. Mit starren Endoskopen hat man wohl die Möglichkeit um die Ecke zu schauen, doch ist es weitaus aufwendiger, da man verschiedene Tuben benötigt; damit sind beispielsweise Hiatushernien nur sehr schwer zu diagnostizieren; wichtig ist dies vor allem bei der Epipharyngoskopie um alle Rezessus unter direkter Sicht beurteilen zu können. Im Symposium von Lyon und Holinger (59) wird auf weitere Komplikationen der starren Technik hingewiesen: Sie nennen Beschädigungen der Zähne, corneale Abrasionen, Blutungen, Perforationen,

Infektionen, Obstruktionen der Atemwege, Herz-Kreislauf-Komplikationen und nicht zuletzt Komplikationen der Laserchirurgie. Teilweise können sie auch für die flexible Technik gelten, einige hängen jedoch mit der Intubationsnarkose zusammen; zum Beispiel die Arrhythmien und die Komplikation der Re-Intubation wären hierbei noch zu nennen (34).

Man fand in dieser Studie ausnahmslos alle 13 Zweitumoren im oberen Aerodigestivtrakt mit Hilfe der flexiblen Panendoskopie, daher besteht kein Zweifel an der diagnostischen Wertigkeit dieser Methode.

Di Martino et al. (25) entdeckten insgesamt 65 Zweitumoren, davon 23 (35,4%) panendoskopisch, 19 (29,2%) durch moderne bildgebende Verfahren, und 14 (21,5%) mal war das Malignom ohne Endoskopie einer Probeexcision zugänglich. Pellanda et al. (75) sehen in der routinemässigen abrasiven Cytologie der Ösophagusepithelien einen Ansatz um ein Ösophaguskarzinom im frühen Stadium zu erkennen. Stoeckli und Zimmermann (90) weisen jedoch darauf hin, dass in ihrer Studie von 23 synchronen Zweitkarzinomen lediglich 11 (48%) endoskopisch entdeckt wurden; die übrigen wurden durch die Anamnese, klinische Untersuchung oder Thorax-Röntgen diagnostiziert. Davidson et al. (18) kamen in einer umfangreichen Literaturrecherche zum Ergebnis, dass der zusätzliche Ertrag der Ösophagoskopie gegenüber der Röntgentechnik mittels Barium-Kontrastmittel-Schluck unter 2% liegt. Dagegen spricht das Ergebnis von Choy et al. (14) wiesen auf eine Trefferquote der Panendoskopie von 17-73% hin, während sie die Röntgenbreischluckmethode aufgrund inakzeptabel hohen falsch-negativen Ergebnissen ablehnen. Weiterhin berichten sie beim Barium-Kontrast-Röntgenbild von einer falsch-negativ-Rate von 40-80% bei Patienten mit malignen Ösophagustumoren. Auf die Ösophagoskopie sollte nicht zugunsten des Röntgenkontrastmittelbreischlucks verzichtet werden (17).

Levine und Nelsen (57) wiesen in ihrer Literaturübersicht darauf hin, dass die Panendoskopie der Thoraxröntgenaufnahme sowie des Bariumbreischlucks in der Sicherheit der Diagnose überlegen ist.

### 5.5.3. Intervention

Die Interventionen haben für die Diagnostik sehr hohe Relevanz. Es ergaben sich immerhin in 82 Fällen suspekta Schleimhautareale, die eine Probeexcision zur Folge hatten. Entscheidender Vorteil endoskopischer Methoden ist die Möglichkeit der unmittelbaren und gezielten zytologischen oder histologischen Sicherung. Neben den Standardverfahren Bürsten- und Punktionszytologie sowie Zangenbiopsien stehen Knopflochbiopsien, Schlingenbiopsien und die onkologische Gesamtabtragung einer Läsion zur histologischen Aufarbeitung zur Verfügung. Besonders hoher Aufwand ist beim Verdacht auf ein Lymphom, ein diffuses Magenkarzinom (Szirrhus) oder einen Pankreaskopftumor erforderlich (38).

In neun Fällen wurde die Argonplasmakoagulation eingesetzt; zweimal bei Patienten mit diagnostiziertem Ösophaguszweittumor. Bei zwei Patienten kam es offenbar zu so heftigen Blutungen, dass auf Fibrinkleber zurückgegriffen wurde. Somit gingen bei elf Endoskopien Blutungskomplikationen einher. Die endoskopische Blutstillung hat in den letzten Jahren nicht nur beim blutenden peptischen Ulcus, sondern auch bei Blutungen aus Ösophagus- und Fundusvarizen, Anastomosen oder bei Tumorblutungen die Therapie revolutioniert. Für die Ulcusblutung sowie die Ösophagusvarizenblutung kann als gesichert gelten, dass endoskopische Hämostaseverfahren die Rezidivblutungsrate, die Operationsfrequenz, den Blutkonservenbedarf und die Letalität senken und einen entscheidenden Fortschritt gegenüber der üblichen konservativen bzw. operativen Therapie darstellen. Mit dem inzwischen etablierten Verfahren der Argonplasmakoagulation konnte die Komplikationsfrequenz und die Perforationsrate deutlich erniedrigt werden, bei gleichzeitig flächiger, effektiver und besser kontrollierbarer Koagulationstiefe (41).

Die Anfärbung der Oberflächenstrukturen mit echten Vitalfarbstoffen oder Kontrastfarben gewinnt in jüngster Zeit auch in Europa höchstes Interesse. Durch Verwendung von Lugolscher Lösung, Methylenblau, Toluidinblau und Indigocarmin lassen sich Strukturen sichtbar machen, die der reinen optischen

Betrachtung entgehen (38, 39). Lugolsche Lösung wurde bei 5 Patienten zum Anfärben des Glykogens im Epithel verwendet, um so pathologische von unauffälligen Schleimhautarealen besser zu unterscheiden, da nur letztere in grünlichen Braun eingefärbt werden; dysplastische Gewebe bleiben hingegen ungefärbt. Bei der Suche nach lokalen Streuungen der Karzinome im Sinne der „field cancerisation“ nach Slaughter (85) ist Toluidinblau der klassische Marker, er bewirkt eine bleibende Blaufärbung des Kernmaterials von entarteten Zellen.

#### **5.5.4. Helicobacter-Pylori-Test**

Der begründete Verdacht auf Helicobacter Pylori als Erreger der Gastritiden, bewog zur Durchführung von insgesamt 70 erregerspezifischen CLO-Tests wobei die meisten Proben (n=57) nur über die einstündige Laufzeit getestet wurden, die anderen 13 wurden über einen 24-Stunden- Zeitraum inkubiert.

Der spezifische Schnelltest auf Erreger der Gattung Helicobacter Pylori, hier CLO-Test, oder auch HUT-Test genannt, dient zum chemischen Nachweis des Keimes. Aufgrund der hohen Ureaseaktivität des gramnegativen Stäbchens kann der in der Schleimhaut vorhandene Erreger im Testmedium dargestellt werden. Beim Vorliegen einer Infektion stellt sich meist innerhalb einer Stunde der Farbumschlag des Indikators ein. Es kommen Tests mit einer Stunde und 24 Stunden Inkubationszeit zum Einsatz, um ganz sicher zu gehen, falls ein Farbumschlag nach einer Stunde noch nicht zu sehen ist. Eine Verlaufskontrolle bei Infektion ist mittels Harnstoff-Atemtest möglich, der den vom Helicobacter umgesetzten, markierten Harnstoff als CO<sub>2</sub> in der Atemluft nachweist. Histologisch ist das Bakterium mit Giemsa-Färbung und immunozytochemischen Methoden nachweisbar. Mittels ELISA (enzyme-linked-immuno-sorbent-assay) konnten immunologisch Antikörper gegen Helicobacter Pylori nachgewiesen werden, was den Keim nicht für alle Individuen pathogen macht (42).

Von den 70 durchgeführten Tests liegen uns nur 40 Ergebnisse vor, von denen 8 negativ waren; doch in 32 Fällen bestätigte sich der Verdacht auf Helicobacter

Pylori, der als prädisponierender Faktor in der Karzinogenese auch eine Rolle spielen soll und darüber hinaus verdächtigt wird, Ursache der Gastritis und Förderer der Ulcuskrankheit zu sein (86).

### **5.5.5. PEG-Anlagen**

Der Anteil der perkutan endoskopischen Gastrostomien liegt bei 16,25%, das bedeutet; bei 26 von 154 in der Studie Untersuchten war eine Ernährung auf oralem Wege aufgrund ihres Krebsleidens nicht mehr möglich.

Bei chronischer Dysphagie und Aspiration von Speisen infolge tumoröser Infiltration von Larynx, Pharynx oder Ösophagus wurde seit 1894 die Gastrostomie nach Stamm (Umstülpungsnaht) durchgeführt, welche aber mit Komplikationsraten von 15-24% einherging (72), ebenfalls verbreitet war die sogenannte Witzel-Fistel (Katheter) und die Kaderer-Fistel (Schlauch) (78). Sie stellten alle drei chirurgische Maßnahmen zur Eröffnung des Magens zur Anlage eines Tubus oder einer äußeren Magenfistel zur künstlichen Ernährung dar. Dann wurde die perkutane, endoskopische Gastrostomie Anfang der Achtziger Jahre von Gauderer und Ponsky (31) entwickelt; hierbei wird der Mageneingang visuell mittels Endoskopie dargestellt. Dies ist mit weit weniger Komplikationen verbunden, sofern der Aerodigestivtrakt für ein Endoskop durchgängig ist. Die Gefahr besteht hier in der Perforation des Pharynx oder des Ösophagus mit dem Endoskop. Die häufigste Komplikation bei der PEG ist die Undichtigkeit gefolgt von der Sepsis, insgesamt wird von Komplikationen in 5% der Fälle berichtet (33).

In der Studie von Wilson et al. (102) wird von einer Erfolgsrate von 98% berichtet, die Technik wird als sicher bei minimalen Komplikationen beschrieben. Des Weiteren sprechen sie von der Praxisfreundlichkeit und des Vorteils für den Patienten durch Kombination mit einem ohnehin meist notwendigen endoskopischen Eingriff. Die Dauer der perkutan endoskopischen Gastrostomie wird von ihnen mit 10 bis 15 Minuten beschrieben (102, 33).

### 5.5.6. Therapiemaßnahmen

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms gehört in allen Stadien zu den vieldiskutierten und schwierigen, aber nicht unlösbaren Problemen in der Onkologie. Es gibt auf diesem Feld zwar sehr viele Therapiestudien, die meisten erfassen die Parameter von Tumor und Patient aber nur sehr global und undifferenziert (82). Gut kontrollierte Studien mit akzeptablem Studiendesign sind extrem selten. Um Ergebnisse verschiedener Behandlungsmodalitäten vergleichen zu können, müssen Tumorlokalisation und Morphologie, sowie Histologie, Grading und Staging ausreichend differenziert werden. Die alleinige chirurgische Resektion wird in Chirurgenkreisen immer noch als Goldstandard angesehen. Nach dieser Anschauung spielt für die Prognose des Ösophaguskarzinoms vor allem die Operabilität eine Rolle. Ist sie gegeben, gilt die Prognose per se schon als besser. Für die restlichen Patienten, dabei handelt es sich aber um mehr als 2/3 der Erkrankten, bleibt nur die Palliation (40).

Andererseits wird in Fachgebieten wie der Onkologie diskutiert, ob die Chirurgie überhaupt noch eine Rolle in der Therapie des Ösophaguskarzinoms spielt bzw. ob eine Resektion nur für bestimmte Stadien der Erkrankung indiziert ist. Diese Anschauung leitet sich aus den Ergebnissen der kombinierten Radiochemotherapie (RCT) ab, die in den letzten Jahren publiziert wurden. Hierbei zeigte sich die kombinierte RCT den jeweils einzeln durchgeführten Therapiemodalitäten (nur Chemo- oder Radiotherapie) deutlich überlegen, allerdings unter Inkaufnahme einer ebenfalls gesteigerten Toxizität und Mortalität. Berichtet wurden ermutigende Ergebnisse insbesondere bei der Behandlung fortgeschrittener Tumorstadien, wenn durch sogenanntes Downstaging ein inoperabler oder fraglich operabler Befund in einen operablen umgewandelt werden und damit eine nachfolgende kurative Resektion erfolgen konnte. Multimodale Therapiekonzepte mit Radio-Chemotherapie bieten einen hohen Therapienutzen für die Responder (10-40%), haben aber leider kein adäquates Ansprechen sowohl lokal als auch systemisch bei 35-80% der Patienten und dazu ein relativ hohes Therapierisiko (20-70% Komplikationen)

sowie erheblich eingeschränkte Lebensqualität während der Therapie. Bei primär resektablen Befunden (T1 T2) ließ sich hingegen mittels vorgeschalteter RCT keine eindeutige Verbesserung der Überlebenszeit bzw. des Therapieerfolges erzielen (40).

Für palliative Situationen gewinnt in den letzten Jahren die Endoskopie weiter an Bedeutung. Durch Kombination von dilatativen, ablativen und prothetischen Verfahren lässt sich für fast alle Patienten ein hoher Therapienutzen bezüglich der Symptombeseitigung (Dysphagie, Fistel, Erbrechen, Aspiration usw.) erzielen; ein kurativer Effekt ist jedoch nur in besonderen Fällen zu erwarten. Unter den möglichen Verfahren bildet sich immer mehr die Argonplasmakoagulation (anstelle des Lasers), kombiniert mit der Implantation von Metallgitterstents (anstelle von Plastiktuben) als optimale Lösung heraus. Die Erfahrungen im Krankengut der Chirurgische Endoskopie der Abteilung Allgemeinen Chirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen mit 240 Stentimplantationen bei 200 Patienten zeigen, dass technische und funktionelle Erfolgsraten von über 90% mit Beschwerdearmut oder Freiheit bei 88% der Patienten im follow-up von median 24 (bis zu 150) Wochen zu erreichen sind. Die Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen sind mit Raten unter 5% sehr gering, die Lebensqualität verbessert sich sofort nach dem Eingriff. Eine Wiederholung und Modifikation der endoskopischen Therapie ist fast immer problemlos. Die Endoskopie steht somit innerhalb der rein palliativ intendierten Therapieverfahren völlig konkurrenzlos da, insbesondere wenn man bedenkt, dass bei z. T. zeitlich limitiertem Therapieerfolg der RCT die Verbesserung der Lebensqualität meist erst nach frühestens zwei Wochen eintritt und die Erfolgsrate unsicher ist (40).

Unabhängig vom Therapiekonzept bieten endoskopische Therapieformen eine sofort einsetzende, langfristige und entscheidende Besserung der Lebensqualität. Dieser Aspekt muss im Trend zu neo-adjuvanten Therapieformen, deren Wirksamkeit im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, besonders betont werden (82).

### **5.5.7. Medikamentöse Therapie**

In Tübingen wird bei positiven CLO-Test eine Eradikation mit Italian Triple empfohlen, ein Cocktail aus Omeprazol, Metronidazol und Clarithromycin, welche die besten Ergebnisse bei dieser Keimlage erbracht haben. Ein konservativer Therapieansatz um das Bakterium *Helicobacter Pylori* zu dezimieren, stellt die Wismut-Methode dar. Sie ist als komplementärmedizinische Methode durchaus erfolgreich, wird in der Schulmedizin aber immer mehr verdrängt durch neue, selektive Antibiotika.

Sturgis und Miller (92) sprechen von einem vielversprechenden Therapieansatz, als vor beinahe zehn Jahren die ersten Ergebnisse von Doppelblindstudien der chemischen Differenzierungstherapie veröffentlicht wurden. Diese bewirkt in abnormal differenzierten Zellen einen Wiedereintritt in den Weg der normalen Differenzierung. Der verwendete Wirkstoff Isotretinoin wirkt aber nur der Bildung von Zweittumoren entgegen, kann also nicht zur Remission des Indextumors eingesetzt werden.

## **5.6. Bronchoskopie**

Die Tracheobronchoskopie konnte nur bei 140 der 154 Patienten der Studie durchgeführt werden, dennoch ergaben sich hier auch zahlreiche neue Befunde. Die Notwendigkeit der Bronchoskopie wird unterstrichen durch schlechte Prognose der Bronchialkarzinome aufgrund der schwierigen Lage, die sehr invasive und radikale Operationstechniken nach sich zieht.

### **5.6.1. Befunde**

Von den 140 bronchoskopierten Patienten wiesen 79 pathologische Befunde auf, in den verbleibenden 55 Fällen war die Bronchoskopie unauffällig. Dabei gab es allein sechs Bronchialkarzinome, insgesamt wurden 52 Bronchitiden

entdeckt; des weiteren drei Fälle mit ödematös verschwollener Schleimhaut, zwei Fälle mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COLD), welche mittels Spirometrie diagnostiziert wurde; zwei mit Candidiasis und ein Patient mit Fibrose und einer mit Verdacht auf Tuberkulose. Auch gab es weitere entzündliche Veränderungen, wie Leukoplakie, Papillom, Rhinitis, Kontaktblutung und verschlossener Abgang eines ganzen Nebenbronchus.

Im Klartext bedeutet dies, dass die Bronchoskopie durchaus ihre Rechtfertigung hat, da man verwertbare Befunde bei über der Hälfte der Untersuchten erhielt. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache: Je umfassender die Diagnostik, desto zielgerichteter kann die Therapie gestaltet werden. Weymuller (95) fordert bereits seit 1997 die absolut akribische Anamnese sowie genaueste Morbiditätsprofile eines jeden Tumorpatienten, um möglichst gezielt therapieren zu können. Dafür sind sogenannte Nebenbefunde bei der Endoskopie durchaus therapie relevant. Wenn ein Arzt jedweder Fachrichtung mit Tumorpatienten konfrontiert wird, wird oft das maligne Geschehen allein als Fokus der Therapieplanung gesehen; dass aber auch noch weitere Morbiditätsfaktoren vorliegen wird allzu oft übersehen. Daher sehen wir auch in zahlreichen Nebenbefunden eine Indikation zur Panendoskopie, zumal das Risiko äußerst gering, der Aufwand für den Patienten in Sedierung tragbar, und die Kosten in vernünftiger Relation zum Nutzen stehen.

#### **5.6.1.1. Bronchialkarzinome**

Bei der Bronchoskopie wurden bei sechs Patienten, allesamt Männer, Tumoren gefunden. In einem Fall gab es neben Primärtumor und Bronchialkarzinom noch einen dritten Tumor im Ösophagus. Der Anteil der bronchoskopisch entdeckten Karzinome beträgt also 4,2% aller Bronchoskopierten. Es handelte sich aber nur in vier Fällen um anatomisch korrekte Bronchialkarzinome, in einem Fall wurde ein Trachealkarzinom gefunden, ein Fall war ein endoskopisch entdecktes Karzinom der Stimmlippe.

Wagenfeld et al. (96) fanden in ihrem 163 Personen mit supraglottischen Karzinomen umfassenden Kollektiv insgesamt 20 (12%) Zweittumoren, davon waren 13 (8%) Lungenkarzinome. Zwölf dieser Patienten starben innerhalb fünf Jahren aufgrund des Tumors, nur einer wurde operiert und überlebte den Beobachtungszeitraum. Sie berichten weiterhin, dass ein Drittel ihres Gesamtkollektivs nach fünf Jahren noch am Leben war, ein weiteres Drittel starb an den Folgen des Primärtumors, und ein Drittel starb aufgrund hinzutretender Erkrankungen, welche zur Hälfte Zweittumoren waren. Lyons et al. (60) fanden in ihrem 1373 Militärangehörige umfassenden, inhomogenen Kollektiv insgesamt 25 Mehrfachtumoren (1,8%), die allesamt in der Lunge gelegen waren.

Weichert und Shumrick (100) fanden in ihrem Kollektiv 22% Bronchialkarzinome, hingegen war der Anteil der Ösophaguskarzinome mit 7% verhältnismäßig gering. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie war die Inzidenz der Lungenkarzinome dort dreimal so hoch wie die der Tumoren der Speiseröhre. Die beachtliche Inzidenz an Zweitneoplasien der Lunge in unserem Kollektiv unterstreicht die Notwendigkeit der Panendoskopie als routinemäßige Stagingmethode.

#### **5.6.1.1.1. Lokalisation**

Zur Lokalisation der Zweittumoren im Kollektiv der vorliegenden Studie folgende Verteilung: Ein Tumor war ein Hypopharynxkarzinom an der rechten Stimmlippe. Eines war ein Trachealkarzinom. Der Patient mit Bronchialkarzinom am Abgang des rechten Oberlappenbronchus hatte ein synchrones Ösophaguskarzinom. Gefunden wurde auch ein großes Karzinom am Abgang des rechten Hauptbronchus, welches sich histologisch als kleinzelliges Bronchialkarzinom von infauster Prognose darstellte. Ein weiteres kleineres am linken Hauptbronchus, und am rechten Mittellappenbronchus. Der Mehrfachkarzinomträger hatte hierbei den kleinsten Tumor.

Bei der Auswertung von 4623 Zweittumoren in 38856 Kopf-Hals-Tumor-Patienten fanden Haughey et al. (45) eine Verteilung der Lokalisation wie folgt: 35% waren im Kopf-Hals-Bereich gelegen, 31% andere Lokalisationen, 25% in der Lunge und 9% im Ösophagus. Di Martino et al. (26) fanden 20% der Zweittumoren in der Lunge und 15,4% in der Mundhöhle.

#### **5.6.1.1.2. Histopathologische Untersuchung**

Die Unterscheidung zwischen einem primären Lungenkarzinom und einer Lungenmetastase ist bei gleicher Histologie zweier Tumoren erschwert. Im Fall eines metachronen pulmonalen Tumorbefalls wurde ein Lungenbefund nur dann als Zweittumor gewertet, wenn 1. eine entsprechende Nikotinanamnese vorlag, 2. der Ersttumor ohne Anhalt auf ein Rezidiv sicher saniert worden war und 3. der Befund endobronchial lokalisiert war (26). Dies trifft für die beiden metachronen Tumoren zu, die vier weiteren traten synchron auf.

Fünfmal wurde im histologischen Präparat ein primäres Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Die Plattenepithelkarzinome machen in der Literatur rund 40 bis 50% aller Lungenkarzinome aus, sie sind vorwiegend zentral lokalisiert. Der T4-Tumor des Patienten A.T. war ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, welches als hochmaligne und schwer therapierbar gilt, und aufgrund der hohen Metastasierungsrate eine sehr schlechte Prognose aufweist. Der Anteil kleinzelliger Bronchialkarzinome gibt Herold (46) mit 25% an; die Tumorverdopplungszeit ist dreimal kürzer als beim Plattenepithelkarzinom.

Lyons et al. (60) konnten in ihrer Studie mit inhomogenen Kollektiv an einem amerikanischen Militärkrankenhaus nachweisen, dass 60% ihrer gefundenen Zweittumoren in der Lunge eine unterschiedliche histologische Klassifizierung hatten. Von allen Patienten mit Zweitmalignom (N=25) hatten zehn Plattenepithelkarzinome (40%), neun wiesen in der Histologie ein Adenokarzinom auf (35%), in fünf Fällen wurden kleinzellige Karzinome diagnostiziert, einer hatte ein undifferenziertes, großzelliges Karzinom (4%). Sie fanden nach extendierter Literaturrecherche 937 Fälle mit Mehrfachtumoren im

Kopf-Hals-Bereich und in der Lunge im englischsprachigen Schriftgut seit 1932. Dabei zeigten nur 100 Fälle (10,8%) eine histologische Diskrepanz zwischen den Tumoren. Sie nennen dieses nicht seltene Phänomen „histologische Verlagerung“ zu nicht-Plattenepithelkarzinomen. In unserem Kollektiv waren fünf von sechs Lungenneoplasien Plattenepithelkarzinome (83,3%), eines von sechs gefundenen Zweitmalignomen war ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (16,7%).

#### **5.6.1.1.3. pTNM-Klassifikation**

Es liegen für alle Bronchialkarzinome die T-Werte vor. Vier Tumoren, darunter 3 Lungenkarzinome und ein Karzinom des Stimmbandes, wurden mit T4 bezeichnet, der Tumor der Trachea war T2 und ein Bronchialkarzinom war T1. Interessanterweise war der kleine Tumor der Mehrfach tumor, wobei der Indextumor auch ein T1 und G2 war. Dies entspricht der Sichtweise von Sturgis und Miller (92), die von gleichen oder höheren Stadien der Sekundärtumoren als der Indextumoren ausgehen. In einer italienischen Studie von Ferri et al. (28) wird von 4 Zweittumoren im Bronchialsystem berichtet, allerdings bei doppelt so großem Gesamtkollektiv. Sie fanden drei T3 und ein T4, bei dreimal N1 und einmal N0 als TNM-Werte. Lyons et al. (60) fanden in ihrer Auswertung von 1373 Patienten 25 Zweittumoren der Lunge (1,8%). Dabei registrierten sie zwei T2, 13 T2, neun T3 und ein T4. Zum Lymphknotenbefund gaben sie 21 N0, dreimal N1 und einmal N3 an. Verglichen mit den vorliegenden Ergebnissen lässt sich einerseits eine recht hohe Inzidenz an Zweittumoren der Lunge, andererseits aber auch ein sehr fortgeschrittenes Stadium der einzelnen Neoplasien feststellen. Daraus kann man wiederum die Forderung nach routinemäßiger Bronchoskopie und engmaschigen Nachkontrollen ableiten.

### **5.6.1.2. Patienten mit Bronchialkarzinom**

Laut Siegenthaler (86) ist das Bronchialkarzinom der häufigste zum Tode führende Krebs des Mannes in der Bundesrepublik Deutschland und in den meisten anderen industrialisierten Ländern.

Von den sechs allesamt männlichen Patienten mit bronchoskopisch entdeckten Zweittumoren hatten vier echte Bronchialkarzinome, einer hatte ein Trachealkarzinom und einer ein Hypopharynxkarzinom an der Stimmlippe. Ein Patient hatte zum Bronchialkarzinom noch ein simultanes Mehrfachkarzinom im Ösophagus. Vier wurden synchron, zwei metachron gefunden. Die Metachronen traten im Schnitt erst nach 7,6 Jahren auf. Fünf von sechs Patienten gaben an regelmäßig Alkohol und Zigaretten zu konsumieren. Einer hingegen hatte keinerlei Risikofaktoren in der Anamnese.

Davidson et al. (18) haben nach umfangreicher Literaturrecherche ein fiktives Kollektiv von 1000 Patienten erstellt und anhand dessen diese Verteilung berechnet: Angenommen, es hätten 1000 Patienten einen nachgewiesenen Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich; wären 40 darunter, die synchrone Zweittumoren hätten. 14 würden im Kopf-Hals-Bereich auftauchen und könnten durch einen geübten Untersucher mittels direkter Laryngoskopie gefunden werden. Zehn Tumoren würden in der Lunge auftreten und könnten mittels Thorax-Röntgen oder Thorax-CT diagnostiziert werden. 13 würden außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt entstehen, und drei von 40 würden im Ösophagus gelegen sein und könnten potenziell mit Hilfe der Ösophagoskopie (starr oder flexibel) entdeckt werden.

### **5.6.1.3. Bronchitiden**

Insgesamt wurde der Befund Bronchitis 52 mal angegeben. Bei 140 Patienten mit Bronchoskopie-Befund sind das 37,1%. 41 der 52 Patienten hatten eine Raucheranamnese. Nur sieben Frauen waren darunter, die restlichen 45 waren

männlich. Die Bronchitismorbidität nimmt vom 20. Lebensjahr bis ins hohe Alter linear zu. Jeder zweite Raucher im Alter von über 40 Jahren hat eine chronische Bronchitis. Die Verteilung männlich zu weiblich entspricht 3:1 (46). Im vorliegenden Kollektiv ist die Inzidenz der Bronchitis bei Männern stark überdurchschnittlich. Dies ist auch ein Hinweis auf die Risikofaktoren, welche auch ein Missverhältnis im Geschlechtervergleich aufwiesen. Die therapeutische Relevanz dieser Resultate ist natürlich enorm. Man geht selbstredend nicht davon aus, dass die Bronchitiden vor der Endoskopie unbekannt waren, dennoch ergibt sich durch die Exploration unter Sicht ein anderes Bild, als durch die Angaben des Patienten in der Anamnese, so dass hier gezielter und wohldosierter therapiert werden kann.

#### **5.6.1.4. Sonstige Befunde**

Nebenbefunde mit Therapiebedarf waren drei Lungenödeme, in je zwei Fällen Candidiasis und chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COLD). Je einmal traten nasse Tuberkulose, Fibrose, Leukoplakie, Papillom, Rhinitis, Kontaktblutung und ein verschlossener Nebenbronchus auf.

Bei den Patienten mit ödematöser Lunge gilt es zunächst die Ursache abzuklären, da hier verschiedene Möglichkeiten in Frage kommen; Gegen Pilzbefall der respirativen Schleimhäute mit *Candida albicans* versucht man mittels Antimykotika vorzugehen, allerdings muss mit Nebenwirkungen gerechnet werden, oft ist der Ausgang dieser Erkrankung letal. Die COLD ist als Spätfolge des jahrelangen Rauchens bekannt; erste Konsequenz muss Zigarettenkarenz sein, dazu sollte medikamentös therapiert werden. Die endoskopisch entdeckte Tuberkulose ist zwar selten, aber lebensbedrohlich bei Therapiekarenz. Herold (46) weist darauf hin, dass ein Bronchialkarzinom die häufigste Fehldiagnose von autoptisch entdeckten Tuberkulosen ist. Die Therapie sollte in jedem Fall initial stationär erfolgen und besteht in der Regel aus Penizillingabe über mehrere Monate.

Die Lungenfibrose ist eine sehr ernste Erkrankung, deren Ursache mit histologischen Präparat geklärt werden muss; man unterscheidet zwischen idiopathischen Lungenfibrosen (50%) und bekannten Ursachen wie Infektion, inhalative Noxen, nichtinhalative Noxen, kreislaufbedingte Lungenschädigungen und Systemerkrankungen. Bei bekannter Ursache erfolgt kausale Therapie, beispielsweise mit Antibiotika bei infektiöser Genese oder Allergenkarenz bei inhalativen Noxen; bei idiopathischen Fibrosen besteht die Therapie meist aus Kortikosteroiden, eventuell können auch Immunsuppressiva eingesetzt werden, die Prognose ist oftmals schlecht.

Die Leukoplakie steht im Verdacht eine Präkanzerose zu sein, muss aber nicht per se therapiert werden; meist genügt ein cytologischer Abstrich mit der Bürste, um histologisch Malignität auszuschließen. Wenn dies der Fall ist, sollte eine weitere Proliferation durch engmaschige Nachkontrollen beobachtet werden.

Das Papillom gehört zu den Bronchialadenomen, welche auch als semimaligne Bronchialtumoren mit geringer Metastasierungstendenz bezeichnet werden. Papillome sind extrem selten und als familiäre Präkanzerose zu betrachten, denn 50% entarten karzinomatös. Auch bei semimaligen Tumoren sollte eine chirurgische Entfernung angestrebt werden; mit Hilfe der heutigen endochirurgischen Techniken ist dies in vielen Fällen problemlos und komplikationsarm. Eine Rhinitis bedingt ebenfalls der ursächlichen Abklärung und entsprechender Therapie.

Kontaktblutung und verlegter Nebenbronchus sind Komplikationen, deren Beherrschung für einen versierten Endochirurgen problemlos sind, hier haben sich die Argonplasmakoagulation und der Nd:YAG-Laser hervorragend bewährt (38, 39, 82).

Die nicht therapiererelevanten Bagatellbefunde sollten jedoch im Sinne eines Zusammentragens von Morbiditätsfaktoren dokumentiert werden, da daraus in der nächsten Nachsorge sich unter Umständen ein therapiererelevanter Befund entwickeln kann.

## 5.6.2. Diagnostik

Bei den Ergebnissen der Bronchoskopie stehen 60,7% mit pathologischem Befund - davon 4,3% Bronchialkarzinome (n=6) - 39,3% mit unauffälliger Bronchoskopie gegenüber. Das heißt, bei 3 von 5 Patienten wurde eine pathologische Veränderung beim Procedere der Bronchoskopie entdeckt. Dies allein ist ein deutliches Indiz für die Notwendigkeit und Effektivität dieser Untersuchung.

Davidson et al. (18) berichten von einer zusätzlichen Erfolgsquote unter 2% der Panendoskopie gegenüber Thorax-Röntgenaufnahmen. Hingegen verwiesen Benninger et al. 1993 in ihrer Studie über 100 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren auf zwei Fälle mit pulmonalen Metastasen, welche mit herkömmlichem Thorax-Röntgen entdeckt wurden; hingegen war die Bronchoskopie und auch die Bronchiallavage unauffällig. Sie empfehlen eine strikt symptomorientierte, selektive Endoskopie, jedoch eine Röntgenuntersuchung bei jedem Patienten, um die Kosteneffektivität zu erhöhen. Dies empfehlen auch Dhooge et al. (24) und Dammer et al. (17), sie fanden keine Zweittumoren und sehen eine Bronchoskopie nur bei röntgenologischem Verdacht indiziert. Choy et al. (14) fanden die meisten ihrer metachronen Lungentumoren mit Röntgenaufnahmen des Thorax und ziehen daher die Röntgendiagnostik der Endoskopie bei der Suche nach Lungentumoren vor.

Für die Bronchoskopie sprachen sich vor allem in der jüngeren Vergangenheit viele Autoren aus. Halpern (43) weist darauf hin, dass ein Zweittumor der Lunge als der malignere der beiden Tumoren bezeichnet werden kann und therapeutische Priorität haben sollte. Leipzig (56) sieht in einer Routine-Bronchoskopie eine ausgezeichnete Gelegenheit, einen solitären Tumor von röntgenologisch unentdeckten, multiplen Metastasen zu unterscheiden. Wenn das der Fall sein sollte, oder der Lungentumor inoperabel wäre, würde dies das Ausmaß der anschließenden Therapie für beide Tumoren maßgeblich beeinflussen. Skinner und Timon (88) wiesen darauf hin, dass der Bronchoskopie bis zu 16% der Neoplasien entgehen, die im Röntgenbild zu

sehen sind. Sie konnten dies jedoch nicht bestätigen, da die Tumoren ihrer Studie sowohl endoskopisch als auch röntgenologisch nachweisbar waren. 50% der Tumoren waren symptomlos, daher kann eine symptom-orientierte Bronchoskopie Tumoren verfehlen. Sie konnten auch feststellen, dass die flexible Endoskopie mehr Dysplasien darstellt als die starre Bronchoskopie, speziell bei peripherer Lokalisation. Sie berichten auch von einer Komplikationsrate von 1,25% aufgrund Re-Intubation bei der starren Bronchoskopie. Levine und Nielsen (57) beleuchten in ihrem Literaturbericht die Tatsache, dass ein Bronchialmalignom größer als ein Zentimeter im Durchmesser sein muss, um röntgenologisch sichtbar zu sein. Um Tumoren im Hauptbronchus oder im Hilusschatten im Röntgenbild zu entdecken, müssen diese zwei Zentimeter überschreiten. Als Konsequenz daraus kann die Thorax-Übersichtsaufnahme nicht als ein absoluter Indikator für die Präsenz von Neoplasien in der Lunge gelten.

#### **5.6.2.1. Intervention**

Interventionen waren verhältnismäßig häufig: In 42 Fällen wurden Probeexcisionen entnommen, Bronchiallavagen durchgeführt, abgesaugt oder andere Interventionen durchgeführt. Dagegen gab es insgesamt immerhin 98 Untersuchungen ohne jegliche Intervention.

Benninger et al. (6) weisen in ihrer Studie darauf hin, dass die Bronchiallavage in keinem Fall ein korrektes Ergebnis erbracht hat. Bei zwei Patienten mit Bronchialkarzinom war sie negativ, in 8% fand man abnormale Lavageergebnisse, wovon  $\frac{3}{4}$  Spuren von Plattenepithelkarzinomen zeigten. Bei anschließender Bronchoskopie konnte in keinem Fall ein Tumor nachgewiesen werden; sie gehen hier von einer Kontamination vom bekannten Kopf-Hals-Tumor aus. Leipzig et al. (56) fanden in einer prospektiven Untersuchung von Bronchoskopien bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren falsch-positive Bronchiallavagen in 3% der Fälle, ohne innerhalb 6 Monaten einen Tumor zu finden, was wohl auf dasselbe Phänomen zurückzuführen ist. Über ähnliche

Zusammenhänge berichten Ferri et al. (28) in ihrer Studie mit 260 endoskopierte Patienten mit gesichertem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich; sie fanden von 216 Bronchialabstrichen von 18 Fällen (8,3%) maligne Zellen, welche sich histologisch nach Biopsie aber nicht bestätigten; sie führten dies auch auf eine Verschmutzung durch Zellen vom bekannten Tumor zurück. Auch Skinner und Timon (88) berichten von falsch-positiven Ergebnissen bei Bronchiallavagen; sie konnten die Abschuppung vom Primärtumor dadurch nachvollziehen, dass in zwei Fällen die zytologischen Ergebnisse aus beiden Hauptbronchi Spuren von Plattenepithelkarzinom ergab, jedoch in keinem ein Karzinom nachgewiesen werden konnte. Die Kontamination konnten sie hauptsächlich bei der starren Technik feststellen.

#### **5.6.2.2. Therapiemaßnahmen**

Die Therapie des Bronchialkarzinoms gestaltet sich vor allem im fortgeschrittenen Stadium als äußerst schwierig, dann meist nur mit palliativer Zielsetzung möglich. Für die Hälfte der gefundenen Zweittumoren kam eine kurative Therapie zu spät, da sie schon bei Diagnose im Stadium IV und T4 waren. Sie wurden in zwei Fällen Radio(chemo)therapeutisch behandelt; ein Fall wurde nicht therapiert, da die Prognose wenig Hoffnung auf therapeutische Besserung ließ. Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist durchweg schlecht, die Fünfjahresüberlebensrate aller Patienten beträgt nur 5%. Fast 2/3 aller Fälle sind bereits bei der Aufnahme in die Klinik inoperabel. Von dem restlichen Drittel erweist sich ein Teil intraoperativ als inoperabel. Das kleinzellige Bronchialkarzinom hat dabei die schlechteste Prognose. Chirurgisch therapiert mittels Lobektomie werden lediglich lokalisierte, nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome im frühen Stadium (86).

Alternative hierzu ist die Strahlentherapie meist in Verbindung mit Zytostatika. Auch Therapiekombinationen von chirurgischer und Radio-Chemo-Therapie werden mit Erfolg eingesetzt. Sowohl zur primären Behandlung als auch als adjuvantes Verfahren ist die Strahlentherapie ein wesentlicher Bestandteil bei

der Behandlung maligner epithelialer Neoplasien. So hat in den letzten Jahren v.a. eine präzisierte Bestrahlungsplanung und der Einsatz spezieller Therapieschemata wesentlich zur Verbesserung der Überlebensprognose und zur Reduktion der Morbidität betroffener Patienten beigetragen (48).

Haughey et al. (45) betonen, dass Zweitkarzinome bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten ernste Konsequenzen haben. Sie begründen dies mit der schlechten individuellen Prognose für einige Lokalisationen (Lunge, Ösophagus), der meist späten Diagnosestellung, und in der potentiellen Schwierigkeit, zwei verschiedenen Stellen gleichzeitig die optimale Therapie zukommen zu lassen.

### **5.6.2.3. Medikamentöse Therapie**

Bei Inoperabilität des Bronchialkarzinoms kommt aus heutiger Sicht die Kombination aus Radio- und Chemotherapie in Frage, welche zunehmend sequentiell ausgeführt wird. Zum Einsatz kommen dabei radiosensibilisierende Substanzen sowie Zytostatika. Leipzig et al. (56) berichten von einem Fall mit T2 N1 Plattenepithelkarzinom des Rezessus Piriformis, bei dem ein Zweittumor der Lunge mit zwei Zentimeter Durchmesser bronchoskopisch entdeckt wurde. Röntgenologisch war dieser Patient unauffällig. Das Plattenepithelkarzinom war bereits extensiv in den Hilus eingedrungen, daher kam eine Pneumonektomie nicht in Frage. Die Therapie bestand aus der Gabe von Methotrexaten und Cyclophosphamiden (Cytosan) vor und nach der vollständigen Radiatio beider Tumoren. Ein Jahr nach Abschluss dieser Behandlung war dieser Patient klinisch befundfrei, sowohl Bronchoskopie, Röntgen des Thorax, als auch Computertomographie ergaben keinen Anhalt auf einen Tumor. Nach neuerlichem Ergebnissen wird von der Kombinationstherapie aus Radiatio und Zytostatika der beste therapeutische Erfolg erwartet, aufgrund der erhöhten Akutmorbidität wird sie jedoch in sequentieller Technik empfohlen (47). Unter den zahlreichen Nebenbefunden wurden vereinzelt Erkrankungen manifestiert, die auch medikamentös behandelt werden (s. auch Kap. 5.6.1.4.). Es kommen Antimykotika, Antibiotika, Kortikosteroide und Immunsuppressiva zum Einsatz.

## 5.7. Zweittumoren im Kollektiv

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 22 Tumoren in 20 Patienten entdeckt, 13 Tumoren in zwölf Patienten endoskopisch. Bei einem Gesamtpool von 154 Probanden macht das eine Inzidenz von insgesamt 13%, das Resultat der Panendoskopie beträgt 7,8% Zweitmalignome. Damit liegt die ermittelte Häufigkeit über der in der Literatur zusammengetragenen durchschnittlichen Inzidenz von 11,9%. Der Anteil endoskopisch diagnostizierter Zweitkarzinome bewegt sich im Vergleich zur Literatur im Rahmen; hier wird die Bandbreite zwischen 0 und 26% angegeben, der dazu recherchierte Durchschnittswert liegt im Bereich von 8,3%. Hier zeigt sich ebenfalls eine Bestätigung der Tatsache, die viele Autoren beschreiben; nämlich der deutliche Anstieg der Inzidenz von Zweitkarzinomen in den letzten Jahrzehnten (26, 45).

Brandau und Glanz (10) kamen zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu Einfachkarzinompatienten die Patienten mit Mehrfachtumoren beim Auftreten des Primärtumors jünger sind, und eine schlechtere Prognose haben. Der Geschlechtsvergleich ergibt keine Signifikanzen, er liegt in allen verglichenen Untergruppen (z.B. Ösophaguskarzinome, Bronchialkarzinome, metachrone oder synchrone etc.) im Bereich zwischen 1:5 und 1:7 beim Anteil Frauen zu Männern, was relativ exakt den Durchschnittswerten in der Literatur entspricht.

Vergleicht man die chronologische Komponente der Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich mit den endoskopisch gefundenen dieser Studie, so fällt auf, dass der Anteil der metachronen Kopf-Hals-Tumoren (65%) merklich größer ist als der im oberen Aerodigestivtrakt, die mittels endoskopischer Diagnostik (46,2%) ans Licht kamen. Hingegen fand man im Zuge der panendoskopischen Untersuchungen mehr synchrone Zweitmanifestationen (53,8%) als durch die klinische Exploration im Kopf-Hals-Bereich (35%). Eine Signifikanz in bezug auf die Primärtumorlokalisation konnte nicht festgestellt werden. Auffällig sind die Unterschiede zwischen Bronchoskopie und Ösophagoskopie: War bei letzterer eine ausgewogene Anzahl metachroner und synchroner Neoplasien, so wurden doch alle metachronen im Zeitraum zwischen sechs und 18 Monaten entdeckt. Hingegen waren bei den Sekundärmalignomen der Luftwege nur ein Drittel

metachron, doch traten diese beiden Tumoren erst nach 6,8 und 8,4 Jahren auf. Auffallend hoch ist der Anteil (2/3) der synchronen Lungentumoren.

Di Martino et al. (26) fanden in Ihrem 843 Patienten fassenden Kollektiv 65 Zweitmalignome, davon waren 49 (75,4%) metachron und 16 (24,6%) synchron. Fünf von 16 Lungentumoren waren synchron aufgetreten, elf von 16 waren metachron. Haughey et al. (45) fanden in ihrer Metaanalyse 80% metachrone und 20% synchrone Zweittumoren; bereits nach 2 Jahren waren mehr metachrone Tumoren entdeckt worden als simultane und synchrone im ersten halben Jahr. Sie fanden weiterhin ganze 40% ihrer Zweittumoren nach 5 Jahren. In der jüngeren Literatur finden sich meist hohe Anteile metachroner Zweittumoren, während in den Achtziger Jahren die synchronen überwogen.

Viele metachrone Zweitkarzinome fordern zur lebenslangen Nachsorge auf. Diesen Standpunkt vertreten wir auch nach wie vor. Der hohe Anteil synchroner Tumoren lässt sich durchaus auch durch eine verbesserte Frühdiagnostik erklären, welche die Prognose der Betroffenen zu verbessern vermag.

### **5.7.1. Überlebenszeit**

Als Einflussgröße für die Überlebenszeit von Patienten mit Mehrfachtumoren werden Lokalisation und Größe der Tumoren und das Intervall zwischen Erst- und Zweittumor angegeben. Nach Popella et al. (77) beläuft sich die Fünfjahresüberlebensrate bei Doppeltumoren mit Primärtumor in der Mundhöhle in der Literatur auf 58%. Für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen ohne Zweittumor dagegen wird eine Überlebensrate von 60-70% zuerkannt. Sie fanden auch heraus, dass Geschlecht, Grading und Kanzerisierungsart keinen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. Hingegen hat das Tumorstadium des Primärtumors einen ganz deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeit. Ein höheres klinisches Tumorstadium bedingt ein fünffach höheres Risiko für eine geringere Überlebenszeit (77).

Der Nachweis von Zweitkarzinomen beeinflusst die individuelle Therapiestrategie wesentlich. Diese wird insbesondere durch die bei multipler

Karzinommanifestation deutlich verschlechterte Überlebenszeitprognose beeinflusst. So beschrieben Panosetti et al. (73) für ein Patientengut von 855 Patienten mit entsprechender Symptomatik eine Fünfjahres-Überlebensprognose von 8%, Gluckman et al. (35) gaben einen Wert von 22% an, während Di Martino et al. (26) 3 Jahre nach der Primärdiagnose multipler simultaner Karzinome ein Überleben von lediglich 15% feststellen. Andere Angaben von Dreijahresüberlebensraten reichen von 4% bis 21% (77). Auch in unserem Studienkollektiv nahm die Diagnose multipler Tumoren einen deutlichen Einfluss auf die Überlebenszeitprognose der betroffenen Patienten. Gluckman et al. (35) beschrieben eine deutlich erniedrigte Überlebensrate für Patienten mit Zweitkarzinom. Als Gründe nennen sie den hohen Anteil an Bronchial- und Ösophaguskarzinomen unter den Zweittumoren, welche tendenziell mit einer schlechten Prognose einhergehen sowie die häufig erst spät gestellte Diagnose eines Zweitkarzinoms.

Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im frühen Stadium ist die Entwicklung eines Zweittumors im oberen Aerodigestivtrakt assoziiert mit einer stark reduzierten Überlebensrate (12). Im Endeffekt befindet sich der Patient mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms des oberen Aerodigestivtrakt in doppelter Gefahr: Je länger er überlebt, desto höher ist das Risiko an einem zweiten Tumor im Kopf-Hals-Bereich, im Ösophagus oder in der Lunge zu erkranken. Selbst wenn er die Rauch- und Trinkgewohnheiten abstellt, unterläuft er immer noch einem signifikanten Risiko (11).

Die Nachsorge sollte auf jeden Fall engmaschig und langfristig betrieben werden. Donnelly et al. (27) weisen darauf hin, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich nicht nach fünf Jahren als geheilt betrachtet werden dürfen, vielmehr sollten sie lebenslang in die Nachsorge kommen.

### 5.7.2. Panendoskopie und Nachsorge

Atkins (2) wies 1984 darauf hin, dass von einem strengen, statistischen Blickwinkel aus gesehen, die Panendoskopie keine kosteneffektive Methode sei, da er weniger als 1/5 seiner Zweitkarzinome bei der Endoskopie fand; bezogen auf seinen gesamten Patientenpool betrug die Inzidenz der positiven Endoskopien 1%. Trotz des relativ geringen Ertrags in ihrer Studie empfehlen Skinner und Timon (88) die Panendoskopie, da sie ein komplettes Staging erlaubt; letztendlich sei sie auch kosteneffektiv, wenn ein zusätzlicher Tumor bei der Erstuntersuchung gefunden wird.

Aufgrund der in Ihrer Metaanalyse ermittelten mittleren Prävalenz von 14,2% Zweittumoren kamen Haughey et al (46) zu dem Ergebnis; dass es ein ausreichend hoher Ertrag ist, um die Panendoskopie als Standard-Screeningmethode zu etablieren. Ihre Analyse zeigte auch, dass prospektive panendoskopische Studien ein um den Faktor 2,5 erhöhtes Ergebnis erzielen, als retrospektive Studien, die mit oder ohne Panendoskopien ihre Diagnostik betrieben haben. Sie empfehlen mindestens eine gewissenhafte Untersuchung der Kopf-Hals-Region, eine Bronchoskopie und eine Ösophagoskopie 18 bis 20 Monate nach Diagnose des Primärtumors. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Untersuchung der Lunge, speziell bei Patienten mit Larynxkarzinom gewidmet werden durch flexible endoskopische Techniken, Bronchiallavagen und Thorax-Röntgen. Bei Primärtumoren in der Mundhöhle und im Oropharynx sollte zur Früherkennung maligner Dysplasien die Intravitalfärbung mit Toluidinblau oder Lugolscher Lösung angewandt werden, da diese nachweislich die Sensitivität erhöhen. Über den Zeitraum von 2 Jahren hinaus empfehlen sie eine symptomindizierte Panendoskopie, doch sollte die Suche nach Zweittumoren in regelmäßigen Abständen auch nach fünf Jahren fortgesetzt werden.

Aufgrund unseren Ergebnissen halten wir eine engmaschigere Nachsorge als bisher üblich für notwendig. Wir betrachten auf der Grundlage eigener Erfahrungen in Übereinstimmung mit verschiedenen anderen Autoren (63, 66)

ein Nachsorgeintervall von maximal drei Monaten für sinnvoll und empfehlen unseren Patienten eine lebenslange Kontrolle um möglichst frühzeitig weitere Primärherde oder Metastasen erfassen zu können (26).

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird die flexible Panendoskopie mit Ösophagogastroduodenoskopie und Laryngotracheobronchoskopie empfohlen. Dies wird durch das Bestreben gerechtfertigt, die potenziellen Zweitumoren möglichst frühzeitig zu entdecken, da die Therapiemöglichkeiten und die Prognose weitaus besser sind; verglichen mit endoskopisch entdeckten Tumoren in fortgeschrittenen Stadien, bei denen konkrete Symptome die Indikation zur Endoskopie darstellten. Da in letzter Zeit der Ruf nach exakter Dokumentation der Komorbiditätsfaktoren immer lauter wird, ist aus dieser Sicht die Panendoskopie als Routine-Stagingmethode auch zu rechtfertigen, nachdem die vorliegenden Ergebnisse eine Vielzahl solcher wichtiger Faktoren aufzeigen (101).

### **5.7.3. Alternative Stagingmethoden**

Die Alternativen zur Panendoskopie beim Tumorstaging und bei der Nachsorge könnten immunhistochemische Tumormarker sein. Eine Vielzahl solcher Verfahren sind inzwischen bekannt; jedoch stellt keines ein ausreichend sensibles und zuverlässiges Diagnostikum dar. Zu nennen wären hierbei die SSC-Antigen- Tumormarker (1) und der Transkriptionsfaktor p53 (9). Die Positronenemissionstomographie (PET) scheint seitens der Treffsicherheit derzeit die vielversprechendste Methode zu sein, der in Zukunft mehr Augenmerk geschenkt werden wird (36, 91). Diese dient zum einen der Untersuchung des lokoregionalen Lymphabflussgebiets, zum anderen können durch Ganzkörperaufnahmen maligne Zweitbefunde mit hoher Genauigkeit dargestellt werden (76). Hier limitieren jedoch v. a. die noch eingeschränkte Verfügbarkeit und die hohen Kosten der Untersuchung bislang deren regelmäßigen Einsatz (47).

Di Martino et al. (25) kamen beim Methodenvergleich von Panendoskopie mit farbcodierter Duplexsonographie, Computertomographie und Positronenemissionstomographie zum Ergebnis, dass PET die sensitivste und spezifischste Stagingmethode ist, jedoch die Panendoskopie derzeit nicht ersetzen kann, da diese wiederum immer noch die erste Wahl bei der Suche nach Rezidiven und Zweittumoren im Kopf-Halsbereich ist. Derzeit wird erprobt, ob die Suche nach malignem Gewebe mit der Autofluoreszenz-Endoskopie noch verbessert werden kann, da im fluoreszierenden Licht auch mikroinvasive Neoplasien schon erkennbar sein sollen (53). Es ist jedoch ein absoluter Spezialist erforderlich, um tatsächlich einen Vorteil gegenüber der herkömmlichen Methode zu erzielen (20).

Die Endosonographie als Bindeglied zwischen Endoskopie und Sonographie bekommt für viele Diagnosefelder (Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, submuköse Tumoren etc.) immer höhere Bedeutung als diagnostische Maßnahme; mit weiteren Modalitäten (3-D-Rekonstruktion, gesteuerte Punktion etc.) wird die Bedeutung weiter zunehmen (38, 39).

Ebenso muss Entwicklungen moderner schichtbildgebender Verfahren mit der Möglichkeit der virtuellen Bronchoskopie bzw. Gastroskopie Rechnung getragen werden. Mit diesen Verfahren können v. a. große Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Tracheobronchialsystems insbesondere in ihrer Tiefenausdehnung und bei extraluminalem Wachstum sehr gut dargestellt werden. Dagegen ist jedoch bei den häufig flächigen Malignomen in diesen Regionen eine deutlich schlechtere Darstellungsgenauigkeit festzustellen. Entzündliche Veränderungen sind in der Regel schichtbildgebend nicht zu evaluieren; eine mikrobiologische und/oder histopathologische Sicherung verdächtiger intraluminaler Befunde gelingt letztlich nur unter Verwendung endoskopischer Verfahren (47).

#### 5.7.4. Sozioökonomische Bedeutung

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Panendoskopie mit flexiblen Endoskopen heute sowohl im Primärstaging, als auch in der Nachsorge, nicht nur aufgrund der Inzidenz von Zweitkarzinomen, sondern vor allem aufgrund der hohen Inzidenz entzündlicher Begleitbefunde empfohlen werden kann (14, 17, 25, 75). Natürlich verursacht eine solche Untersuchungsmaßnahme zusätzliche Kosten, doch sprechen die vorliegenden Ergebnisse für eine lohnende Kosten-Nutzen-Relation. Der Ertrag einer derartigen Untersuchung ist bei konsequenter Auswertung aller Befunde, und deren Umsetzung in therapeutische Maßnahmen sehr umfassend, man kann sogar behaupten, durch die Panendoskopie können an anderer Stelle wiederum Gelder gespart werden. Beispielsweise erspart man einen zweiten Eingriff, wenn kleine chirurgische Ablationen sofort vorgenommen werden (38, 39, 40, 41, 82).

Aus sozioökonomischer Sicht ist die flexible Endoskopie eine interessante Alternative, deren Stellenwert in Zukunft deutlich an Wert gewinnen wird. Durch den ambulant unter Sedierung durchführbaren Eingriff bleiben sowohl Kosten als auch Risiken in geringem Rahmen. Oftmals können so stationäre Aufenthalte deutlich verkürzt oder sogar vermieden werden, ein Zugewinn auf der Kostenseite. Man geht davon aus, dass in Zukunft diese Untersuchungen zunehmend auch von niedergelassenen Kollegen ambulant durchgeführt werden, so dass der Aufwand immer geringer wird (47).

Insgesamt lässt sich in der Bevölkerung ein Rückgang der Ablehnung gegen endoskopische Techniken feststellen, was unter anderem sicher auf zahlreiche Medienberichte zurückzuführen ist. Dadurch steigt die Compliance, was uns auf bessere Frühdiagnostik und konsequentere Nachsorge hoffen lässt, daraus resultierend eine bessere Prognose für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

## 5.8. Schlussfolgerung

Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen weisen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors eine hohe Inzidenz multipler primärer Karzinome auf. Die Panendoskopie liefert hier Schlüsselinformationen zur Diagnose und Therapieplanung. Behandlungskonzepte, die chirurgische Maßnahmen umfassen, führen zu den höchsten Überlebensraten. Mit erfolgreicher Therapie des Primärtumors sowie einer verlängerten Überlebenszeit steigt das Risiko ein Zweitkarzinom zu entwickeln. Die in unserer Studie nachgewiesene hohe Inzidenz synchroner und metachroner Zweitneoplasien, sowie die besseren Therapiemöglichkeiten im frühen Stadium eines Zweitkarzinoms verdeutlichen die Notwendigkeit, bei Patienten mit einem primären Kopf-Hals-Malignom ein möglichst gründliches Primärstaging mit Hilfe der flexiblen Panendoskopie und der bildgebenden Diagnostik zu erbringen und eine regelmäßige Tumornachsorge über einen Zeitraum von fünf Jahren hinaus durchzuführen

Die Panendoskopie ist nach unserer Einschätzung bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik zu empfehlen. Die Bedeutung des Verfahrens ergibt sich insbesondere durch den prognostisch bedeutsamen Nachweis neoplastischer Zweitmanifestationen, welche erheblichen Einfluss auf die Therapieplanung nehmen. Darüber hinaus hat die Untersuchung durch den häufigen Nachweis entzündlicher und dysplastischer Veränderungen eine wesentliche Bedeutung. Aufgrund der Inzidenz der Zweittumoren im oberen Aerodigestivtrakt im Kollektiv dieser Studie, empfehlen wir die Panendoskopie als Routine-Stagingmethode bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, da die Treffsicherheit und Zuverlässigkeit derzeit von keiner anderen, weniger kostenintensiven Methode erreicht wird. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass gerade aufgrund der Relevanz der Nebenbefunde die Endoskopie unverzichtbar ist.

Aufgrund der Besonderheiten in unserem Kollektiv weisen wir auf das engmaschige Recall aufgrund der vermehrt nach sechs bis 18 Monaten

aufgetretenen metachronen Ösophaguskarzinome hin. Weiterhin fiel die lange Refraktärphase der metachronen Lungentumoren auf, daher fordern wir eine lebenslange Nachsorge aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Wir erwarten, dass derzeit in der gastroenterologischen Diagnostik schon etablierte Methoden wie die Endosonographie oder die Intravitalfärbung sowie in der Entwicklung befindliche diagnostische Verfahren, wie z. B. die photodynamische Diagnostik mit fluoreszierenden Markern die Präzision der endoskopischen Untersuchungen weiter erhöhen werden. Hinsichtlich des Tumorscreenings erwarten wir einen Fortschritt von der Weiterentwicklung der Positronenemissionstomographie und deren flächendeckendere Anwendung.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die endoskopische Untersuchung des Tracheobronchialsystems, des Epi-, Meso- und Hypopharynx sowie des oberen Gastrointestinaltrakts im Sinne einer Panendoskopie ist an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie am Zentrum für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen bei Mundhöhlenkarzinomen ein wesentlicher Bestandteil der Tumorausbreitungsdiagnostik. Im Vordergrund steht hierbei der Ausschluss von Zweitkarzinomen in diesem Untersuchungsbereich. Ziel der hier vorgestellten Studie war eine Zusammenstellung der mit dieser Methode erhobenen pathologischen Befunde.

**Studie:** Wir berichten über die Ergebnisse einer retrospektiven katamnestischen Studie, in welcher bei 154 Patienten mit nicht vorbehandelten Karzinomen der Mundhöhle die endoskopisch dargestellten und in einem standardisierten Untersuchungsprotokoll dokumentierten Befunde erhoben wurden. Es konnten mit Hilfe der Panendoskopie insgesamt 13 Mehrfachkarzinome bei 12 (7,8%) der untersuchten Fälle nachgewiesen werden, davon wurden 41,7% synchron entdeckt, 53,8% waren metachron. Die Malignome waren im Bereich des Ösophagus (n=6), des Magens (n=1), sowie des Hypopharynx (n=1), der Trachea (n=1) und der Lunge (n=4) festzustellen, wobei bei einem Patienten multiple Manifestationen vorlagen. Die Überlebenszeit der von einem Zweitkarzinom betroffenen Patienten war deutlich geringer als die des restlichen Krankenguts. Der Nachweis eines Zweitkarzinoms nahm darüber hinaus wesentlichen Einfluss auf das jeweilige Therapiekonzept. Der bei den untersuchten Patienten z. T. ausgeprägte Nikotin- und Alkoholabusus ist auch für einen hohen Anteil entzündlicher Begleiterkrankungen im Tracheobronchialsystem sowie im Gastrointestinaltrakt verantwortlich zu machen. So waren bei 27 Patienten (17,5%) Ulzera im Bereich des Magens bzw. des Duodenums nachzuweisen, bei den meisten Patienten (n=115, 74,7%) konnten immerhin z. T. erhebliche entzündliche Alterationen der Schleimhäute (Ösophagitis, Duodenitis, Gastritis) festgestellt

werden. In 52 Fällen (36,9%) war eine chronische Tracheobronchitis nachweisbar.

**Diskussion:** Bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen sehen wir eine dringende Indikation für die Durchführung panendoskopischer Untersuchungen im Rahmen der Tumorausbreitungsdiagnostik. In Fällen mit dem Nachweis ausgeprägter dysplastischer Veränderungen ist darüber hinaus eine engmaschige, lebenslange Verlaufskontrolle mit festen Nachsorgeintervallen erforderlich.

# 7. Anhang

## Der Erhebungsbogen

Name : \_\_\_\_\_ Endo:  1x  3x  
Geburtsdatum : \_\_\_\_\_ Geschlecht :  männlich  weiblich  2x  4x  
Adresse : \_\_\_\_\_ Dropout :   
Telefonnummer : \_\_\_\_\_ Beruf : \_\_\_\_\_ PET:  J  N  
Unters.-datum : \_\_\_\_\_ Alter : \_\_\_\_\_ Endo/Dös.:  E  D Dösak:  J  N

---

Untersuchung :  Primärstaging  Nachsorge Risikofaktoren :  Alkoholkonsum  Nikotinabusus  
Histologie :  Plattenepithel-Ca  Zweittumor  Basaliom  80713  NNH-T  Erst-Diagn.: \_\_\_\_\_  
 Adenoidzyst. Ca  Muko-Ca  Mal. Mela  80823  Rezidiv  OP-Dat.: \_\_\_\_\_  
Tumorlokalisation : \_\_\_\_\_ Zus.bef.BeZ.: \_\_\_\_\_ Wenn enoral :  präcanin  primtum  Operiert  
Seitenlokalisation :  rechts  Mittellinienzone  Zusatz :  unilokulär  postcanin  vorbeh.:  Radiatio  
 links  beidseitig  multilokulär  postmolar  Nein  
Klin.TNM-Klass: T: \_\_\_\_\_ N: \_\_\_\_\_ M: \_\_\_\_\_ Klin Stadium.:  0  I  II  III  IV  
Grading (bei PEC) :  G1 gut differenz.  G3 schlecht differenz.  Entzündl.  gering  max.Tumordurchm.:  
 G2 mäßig differenz.  G4 undifferenziert  Randreakt.:  stark \_\_\_\_\_ mm

---

Endoskopie :  Ösophago-  Gastro-  Duodeno-  Jejunoskopie Untersuchungseinheit: \_\_\_\_\_  
Bei Intervention : Quick : \_\_\_\_\_ % PTT : \_\_\_\_\_ sec. Thrombo : \_\_\_\_\_ tausend ppm Qualität : \_\_\_\_\_  
Anästhesie : Atropin :  0,25  0,5  0,75  1.0 Tram.:  50  100 Ket.: \_\_\_\_\_ Relevanz : \_\_\_\_\_  
Midazolam :  2,5  5  7,5  10 Flum.:  0.1  0.2  0.3 Oral in cm : \_\_\_\_\_  
Befund :  PE-Karzinom  Ösophagitis  Gastritis  Erosion  Reflux  Lokalisation : Vers  +  
 Cardiainsuff.  Duodenitis  Bulbitis  Rötung  Ulcus \_\_\_\_\_  ++  
 Hiatishernie  Divertikel  Varizen  Blutung  Polyp \_\_\_\_\_  +++  
Befund 2:  PE-Karzinom  Ösophagitis  Gastritis  Erosion  Reflux  Galle  +  
 Cardiainsuff.  Duodenitis  Bulbitis  Rötung  Ulcus \_\_\_\_\_  ++  
 Hiatishernie  Divertikel  Varizen  Blutung  Polyp \_\_\_\_\_  +++  
Befund 3:  PE-Karzinom  Ösophagitis  Gastritis  Erosion  Reflux  Motilität  +  
 Cardiainsuff.  Duodenitis  Bulbitis  Rötung  Ulcus \_\_\_\_\_  ++  
 Hiatishernie  Divertikel  Varizen  Blutung  Polyp \_\_\_\_\_  +++  
(s. Anl.)  
Bewertung 1:  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°  
Bewertung 2:  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°  
Bewertung 3:  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°

---

Diagnose :  unauff. OGIT  kein Tumor  Ösophaguskarzinom  Ulcus ventr  Lokalisation :  
 PEG-Anlage  Magenkarzinom  Duodenalkarzinom  Ulcus duod \_\_\_\_\_  
Diagnose 2:  Cardiainsuff.  Divertikel  Duodenitis  Bulbitis  Erosion  
 Hiatishernie  Ösophagitis  Gastritis  Varizen  Polyp \_\_\_\_\_  
Diagnose 3:  Cardiainsuff.  Divertikel  Duodenitis  Bulbitis  Erosion (s. Anl)  
 Hiatishernie  Ösophagitis  Gastritis  Varizen  Polyp \_\_\_\_\_  
Bewertung1:  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°  
Bewertung2:  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°  
Bewertung3:  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°  
Intervention :  PE  PEG-Anlage  Stent  CLO 1 h  Markierung  Helicobacter :  
 Cyto  Tubus  Argon  CLO 24 h  Unterspritzen...  Positiv  
 Laser  Sonde  Dye  Fibrinkleber  Negativ

**Therapieempf.:**  Chirurgischer Eingriff  Verzicht auf Alkohol  Histologie abwarten  
 Medikation  Verzicht auf Zigaretten  CLO-Test abwarten

**Wachstumsform:**  Polypös wachsender intestinaler Typ **Einteilung:**  Frühkarzinom (Early cancer)  
 Diffus wachsender infiltrativer Typ  Fortgeschritt. Karzinom (advanced cancer)

**Histologie.:**  PEC 80703  PEC Meta 80706  Muko 84303  lok. Rez. 80762  80823  Lymph  
 Adeno 82003  mal. Mela 87203  Basal 80903  keine Malignität  80713  83903

**Grading.:**  G1 gut differenz.  G2 mäßig differenz.  G3 schlecht differenz.  G4 undifferenziert

**pTNM-Klass.:** T: \_\_\_\_\_ N: \_\_\_\_\_ M: \_\_\_\_\_ **Stage Patho.:**  0  I  II  III  IV

**Medikation:**  Amoxicillin  Sostril, Zantic (Rantidin)  Moronal (Nystatin)  
 Klacid (Clarithromycin)  Nizax, Gastrax (Nizatidin)  Pimafucin (Natamycin)  
 Antra, Gastroloc (Omeprazol)  Roxit (Roxatidin)  Propulsin (Cisaprid)  
 Clont, Flagyl (Metronidazol)  Ganor, Pepdul (Famotidin)  Domperidon, Bromoprid  
 Pantozol, Rifun (Pantoprazol)  Cytotec (Misoprostol)  Nifedipin  
 Agopton, Lanzor (Lansoprazol)  Buscopan (n-Butyl-Scopolamin)  Italian Triple  
 Tagamet (Cimetidin)  Amphomoronal (Amphotericin B)  Bei pos. CLO Eradikatio

**Dosierung:** \_\_\_\_\_ mg/d Dosierung2 \_\_\_\_\_ mg/d Dosierung3 \_\_\_\_\_ mg/d

**2. Endoskopie:**  Laryngo-  Tracheo-  Bronchoskopie **Untersuchungseinh.:** \_\_\_\_\_

**Zugang von:**  Oral  Nasal  rechts  links **Qualität.:** \_\_\_\_\_ **Relevanz.:** \_\_\_\_\_

**Anästhesie:** Atropin;  0,25  0,5  0,75  1,0  kein Midazolam;  2,5  5  7,5  10  
Flum. :  0,1  0,2  0,3  0,4  0,5 Xylo: \_\_\_\_\_ ml Nov.: \_\_\_\_\_ ml

**Befund.:**  Bronchialkarzinom  Tuberkulose  Candidiasis  Alveolitis **Lokalisation:** \_\_\_\_\_  
 Entzündliche Veränd.  Lungenödem  Bronchitis  Fibrose

**Befund.2:**  Bronchialkarzinom  Tuberkulose  Candidiasis  Alveolitis  
 Entzündliche Veränd.  Lungenödem  Bronchitis  Fibrose

**Befund.3:**  Bronchialkarzinom  Tuberkulose  Candidiasis  Alveolitis (s. Anl.)  
 Entzündliche Veränd.  Lungenödem  Bronchitis  Fibrose

**Bewertung.1:**  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°

**Bewertung.2:**  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°

**Bewertung.3:**  gering  mäßig  mittel  deutlich  ausgeprägt  stark  I°  II°  III°

**Diagnose.:**  unauff. Bronchoskopie **Intervention.:**  PE  Absaugung  
 Bronchialkarzinom  Bürste  Lavage  
 andere path. Veränderung  Nadel  Mikrobiologie

**Therapieempf.:**  Chirurgischer Eingriff  Verzicht auf Alkohol  Histologie abwarten  
 Medikation  Verzicht auf Zigaretten

**Histologie.:**  Plattenepithelkarzinom  kleinzelliges Bronchialkarzinom  kein malignes Gewebe  
 Adenokarzinom  großzelliges Bronchialkarzinom  Sonstiges...

**Klin. TNM-Klass.:** T: \_\_\_\_\_ N.: \_\_\_\_\_ M.: \_\_\_\_\_ **Klin. Stadium.:**  0  I  II  III  IV

**Grading:**  G1 gut diff.  G3 schlecht diff. **Einteilung.:**  Limited Disease  
 G2 mäßig diff.  G4 undifferenziert  Extensive Disease

**Lungenfunktion:**  Nicht überprüft  Restriktive "  Verteilungsstörungen  
 Ohne Befund  Diffusionsstörungen  Andere  
 Ventilationsstörungen (Obstruktive)  Perfusionsstörungen

## 8. Literaturverzeichnis

1. Arlt A; Luckhaupt H; Hildmann H (2000)  
Diagnostik von Kopf-Hals-Karzinom-Rezidiven mit dem Tumormarker SSC-Antigen  
Laryngo Rhino Otol 79: 207-12
2. Atkins JP Jr, Keane WM, Young KA, Rowe LD (1984)  
Value of panendoscopy in determination of second primary cancer  
Arch Otolaryngol 110: 533-534
3. Atkinson D, Fleming S, Weaver A (1982)  
Triple endoscopy. A valuable procedure in head and neck surgery.  
Am J Surg 144: 416-419
4. Baumann I, Plinkert PK (1996)  
Die Panendoskopie - Sinnvolle Routinemethode beim Staging der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes?  
HNO 44: 489-491
5. Benninger MS (1992)  
Presentation and evaluation of patients with epidermoid head and neck cancer  
Henry Ford Hosp Med J 40: 144-148
6. Benninger MS, Enrique RR, Nichols RD (1993)  
Symptom-directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head and neck cancer.  
Head Neck 15: 532-536
7. Billroth T (1889)  
Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie, in 15 Vorlesungen:  
Ein Handbuch für Studierende und Ärzte  
14. Auflage, Riemer, Berlin, S.980
8. Black RJ, Gluckman JL, Shumrick DA (1983)  
Multiple primary tumours of the upper aerodigestive tract.  
Clin Otolaryngol 8: 277-281
9. Bongers V, Snow GB, Van der Waal I, Braakhuis BJM (1995)  
Value of P53 expression in oral cancer and adjacent normal mucosa in relation to the occurrence of multiple primary carcinomas.  
Oral Oncol Eur J Cancer 31B: 392-395.

10. Brandau P, Glanz H (1989)  
Multizentrische Kanzerisierung in der Mundhöhle und im Oropharynx.  
HNO 37,485-489
11. Byers RM (1992)  
Multiple primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract.  
Adv Exp Med Biol 320: 27-29
12. Carey TE (1996)  
Field cancerization: are multiple primary cancers monoclonal or polyclonal?  
Ann Med 28: 183-188
13. Carr RJ, Langdon JD (1989)  
Multiple primaries in mouth cancer--the price of success.  
Br J Oral Maxillofac Surg 27: 394-399
14. Choy AT, van Hasselt CA, Chisholm EM, Williams SR, King WW, Li AK (1992)  
Multiple primary cancers in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head or neck.  
Cancer 70: 815-820
15. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, Laramore GE, Marcial VA, Davis LW, Cox JD (1989)  
Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 449-456
16. Cohn AM, Peppard SB (1980)  
Multiple primary malignant tumors of the head and neck.  
Am J Otol Laryngol 1: 411-417
17. Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, Friesenecker J, Schüsselbauer T (1999)  
Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie  
Mund Kiefer Gesichts Chir 3: 61-66
18. Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, Freeman J, Gullane P (2000)  
The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation.Head Neck 22: 449-54
19. Delank KW (1995)  
Die Tumoren in der Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde.  
Ther Umschau 52: 768-773

20. Delank KW, Khanavkar B, Nakhosteen JA, Stoll W (2000)  
A pilot study of autofluorescent endoscopy for the in vivo detection of laryngeal cancer.  
Laryngoscope 110: 368-73
21. Denoix PF, Schützenberger MP (1952)  
Documents statistiques sur la morbidité par cancer dans le monde.  
Monographie de l'Institut national d'hygiène 1, 268-74
22. De Vries N, Snow GB (1986)  
Multiple primary tumours in laryngeal cancer.  
J Laryngol Otol 100: 915-918
23. Deviri E, Bartal A, Goldsher M, Eliachar I, Steinitz R, Robinson E (1982)  
Occurrence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976).  
Ann Otol Rhinol Laryngol 91: 261-265
24. Dhooge IJ, De Vos M, Van Couwenberge PB (1998)  
Multiple primary malignant tumours in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives.  
Laryngoscope 108: 250-256
25. 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; 1457-61
26. Di Martino E, Rieger M, Hassan HA, Hausmann R, Reinecke T, Lohmann M, Westhofen M (2000)  
Zur Problematik multipler primärer Karzinome bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen.  
Laryngo Rhino Otol 79: 711-8
27. Donnelly MJ, O'Dwyer TP (1993)  
Multiple primary carcinomas of the upper aerodigestive tract.  
Ir J Med Sci 162: 341-342
28. Ferri T, Bacchi G, Cantoni E, Botazzi D (1996)  
La panendoscopia nella ricerca dei tumori maligni multipli sincroni occulti in pazienti portatori di cancro delle vie aero-digestive superiori.  
Acta Otorhinolaryngol Ital 16: 47-51

29. Fitzpatrick PJ, Tepperman BS, de Boer G (1984)  
Multiple primary squamous cell carcinomas in the upper digestive tract.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 10: 2273-2279
30. Frühmorgen P (1998)  
Gastroenterologische Endoskopie: Ein Leitfadens zur Diagnose und  
Therapie.  
4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
31. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ (1980)  
Gastrostomy without Laparotomy. A percutaneous endoscopic technique.  
J. Pediatr. Surg. 15(6): 872-5
32. Gayer MP (1988)  
Indikationsstellung und Untersuchungsergebnisse der Endoskopie des  
oberen Gastrointestinaltraktes.  
Med. Dissertation, Universität Tübingen
33. Gibson SE, Wenig BL, Watkins JL (1992)  
Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck  
patients.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 101: 46-50
34. Glaws WR, Etkorn KP, Wenig BL, Zulfiqar H, Wiley TE, Watkins JL  
(1996)  
Comparison of rigid and flexible esophagoscopy in the diagnosis of  
esophageal disease: diagnostic accuracy, complications, and cost.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 105: 262-266
35. Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO (1980)  
Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract.  
Head Neck Surg 3: 90-96
36. Greven KM, Keyes JW, Williams DW, McGuirt WF, Joyce WT (1999)  
Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron  
emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
Cancer 86: 114-8
37. Grossman TW, Toohill RJ, Lehmann RH, Duncavage JA, Malin TC (1983)  
Role of esophagoscopy in the evaluation of patients with head and neck  
carcinoma.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 92: 369-372
38. Grund KE, Lange V (2000)  
Stellenwert der flexiblen Endoskopie in der Chirurgie. Teil I  
Chirurg 71(9):1179-90.

39. Grund KE, Lange V (2000)  
Stellenwert der flexiblen Endoskopie in der Chirurgie. Teil II  
Chirurg 71(10):suppl 276-7.
40. Grund KE, Noetzel J, Zindel C (1996)  
Ösophaguskarzinom: Downstaging oder Stent?  
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 113:755-8.
41. Grund KE, Zindel C, Farin G (1997)  
Argonplasmakoagulation in der flexiblen Endoskopie. Bewertung eines  
neuen therapeutischen Verfahrens nach 1606 Anwendungen.  
Dtsch Med Wochenschr 122(14):432-8.
42. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg.) (2001)  
Med. Mikrobiologie und Infektiologie  
3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
43. Halpern J (1997)  
The value of chest CT scan in the work-up of head and neck cancers.  
J Med 28: 191-8
44. Harmer M, Denoix P, Hamperl H. (1970)  
The TNM-system.  
Aktuelle Probl Chir. 14: 25-36
45. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J (1992)  
Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the  
case for an endoscopic screening protocol.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 101: 105-112
46. Herold G (1994): Innere Medizin  
Herold-Verlag, Köln
47. Hoffmann J, Reinert S (2002)  
Das Plattenepithelkarzinom im Kiefer- und Gesichtsbereich  
Zahnärzteblatt Baden-Württemberg 4/2002: 16-20
48. Hoffmann J, Scheiderbauer H, Krimmel M, Grund KE, Reinert S. (2002)  
Aussagekraft panendoskopischer Untersuchungen im Rahmen der  
Ausbreitungsdiagnostik bei Mundhöhlenkarzinomen.  
Mund Kiefer Gesichtschir. 6(2):111-6.
49. Hordijk GJ, Bruggink T, Ravasz LA (1989)  
Panendoscopy: A valuable procedure?  
Otolaryngol Head Neck Surg 101: 426-428

50. Hordijk GJ, De Jong MA (1983)  
Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer. *J Laryng Otol* 97: 619-621
51. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR (1995)  
Second primary tumours in patients with head and neck squamous cell carcinoma.  
*Cancer* 95: 1343-1353
52. Kary D (1982)  
Stimmen Röntgendiagnostik und Endoskopiebefunde beim Ulkus ventriculi und Ulkus duodeni überein?  
Med. Dissertation, Universität Marburg
53. Kulapaditharom B, Boonkitticharoen V, Kunachak S (1999)  
Fluorescence-guided biopsy in the diagnosis of an unknown primary cancer in patients with metastatic cervical lymph nodes.  
*Ann-Otol-Rhino-Laryngol* 108: 700-4
54. Larson JT, Adams GL, Fattah HA (1990)  
Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer.  
*Otolaryngol Head Neck Surg* 103: 14-24
55. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, Ziegler S, Kruschke C, Arnold W, Schwaiger M (1995)  
Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous cell carcinomas.  
*J Nucl Med* 36: 1747-1757
56. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D (1985)  
The role of endoscopy evaluating patients with head and neck cancer. A multi institutional prospective study.  
*Arch Otolaryngol* 111: 589-594
57. Levine B, Nielsen EW (1992)  
The justifications and controversies of panendoscopy—A review.  
*Ear Nose Throat* 71: 335-341
58. Lundgren J, Olofsson J (1986)  
Multiple primary malignancies in patients treated for laryngeal carcinoma.  
*J Otolaryngol* 15: 145-150
59. Lyon ST, Holinger LD (1985)  
Endoscopic evaluation of the patient with head and neck cancer.  
*Clin Plast Surg* 12: 331-341

60. Lyons MF, Redmond J 3d, Covelli H (1986)  
Multiple primary neoplasia of the head and neck and lung. The changing histopathology.  
Cancer 57: 2193-2197
61. Maier H, Sennewald E (1994)  
Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich: Ergebnisse der Heidelberger Fallkontrollstudien.  
Hauptverband der gewerbl. Berufsgenoss. (HVBG), Sankt Augustin
62. Maisel RH, Vermeersch H (1981)  
Panendoscopy in second primaries in head and neck cancer.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 90: 460-464
63. Marchant FE, Lowry LD, Moffit JJ, Sabbagh R (1993)  
Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.  
Am J Otolaryngol 14: 88-93
64. Masaki N, Hashimoto T, Ikeda H, Inoue T, Kozuka T (1987)  
Multiple primary malignancies in patients with head and neck cancer.  
Jpn J Clin Oncol 17: 303-307
65. McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD (1989)  
Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment, and prevention.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 17: 457-465
66. McGarry GW, Mackenzie K, Periasamy P, McGurk F, Gatehouse S (1992)  
Multiple primary malignant tumours in patients with head and neck cancer: the implications for follow-up.  
Clin Otolaryngol 17: 558-562
67. McGuirt WF (1982)  
Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of literature  
Laryngoscope 92: 569-576
68. Mörl M, Demling L (1986)  
Die endoskopisch-bioptische Untersuchung: Indikationen und Kontraindikationen, Risiken und Grenzen der Methode.  
Perimed Fachbuch Verlags-Gesellschaft, Erlangen
69. Moertel CG (1977)  
Multiple primary malignant neoplasms.  
Cancer 40: 1786-92

70. Muto M, Ohtsu A, Boku N, Hosokawa K, Fujii T, Hasebe T, Tajiri H, Yoshida S (1999)  
Minute invasive squamous cell carcinoma of the esophagus associated with head and neck cancer: a case report.  
Endoscopy 31: S27-8
71. Odette J, Szymanowski RT, Nichols RD (1977)  
Multiple head and neck malignancies.  
Trans Amer Acad Ophthal Otolaryng 84: 805-809
72. O'Dwyer TP, Gullane PJ, Awerbuch D, Ho CS (1990)  
Percutaneous feeding gastrostomy in patients with head and neck tumors: A 5-year review.  
Laryngoscope 100: 29-32
73. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM (1989)  
Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study.  
Laryngoscope 99: 1267-1273
74. Parker JT, Hill JH (1988)  
Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies.  
Laryngoscope 98: 147-149
75. Pellanda A, Grosjean P, Leoni S, Mihaescu A, Monnier P, Pasche P (1999)  
Abrasive esophageal cytology for the oncological follow-up of patients with head and neck cancer.  
Laryngoscope 109: 1703-8
76. Périé S, Talbot JN, Monceaux G, Grahek D, Kerrou K, Montravers F, St-Guily JL (2000)  
Use of a coincidence gamma camera to detect primary tumor with 18fluoro-2-deoxy-glucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin. Ann Otol Rhinol Laryngol 109: 755-60
77. Popella C, Bödeker R, Glanz H, Kohl S (1999)  
Mehrfachkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt. Teil 1: Mundhöhle und Oropharynx.  
Laryngo Rhino Otol 78; 671-8
78. Pschyrembel W (Hrsg.) (1990)  
Klinisches Wörterbuch,  
256.Auflage. De Gruyter, Berlin, New York
79. Savary M, Monnier P, Pasche R (1984)  
Les cancers oro-pharyngo-oesophagiens: le bilan endoscopique.  
Helv Chir Acta 50: 509-518

80. Savary M, Monnier P, Pasche R, Brossard E, Pasche P, Lang F (1991)  
Multiple primary malignancies.  
Adv Otorhinolaryngol 46: 165-175
81. Schwager K, Nebel A, Baier G, Hoppe F (2000)  
Das Auftreten von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt bei unterschiedlichen Tumorlokalisationen und Altersgruppen.  
Laryngo Rhino Otol 79: 711-8
82. Sessler MJ, Noetzel J, Becker HD, Grund KE (1996)  
Therapeutischer Effekt der Argon Plasma Koagulation (APC) auf kleine Malignome des Gastrointestinums.  
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.113:540-2
83. Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y (1988)  
Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer?  
Am J Surg 154: 750-753
84. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, Kashima HK, Johns ME (1986)  
Multiple primary malignancies in head and neck cancer.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112: 1172-1179
85. Shons AR, McQuarrie DG (1985)  
Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract.  
Arch Surg 120: 1007-1009
86. Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornborstel, Waller HD (Hrsg.) (1987)  
Lehrbuch der inneren Medizin  
2. Auflage. Thieme, Stuttgart New York
87. Silverstein FE, Tytgat GNJ (1999)  
Praxis der gastroenterologischen Endoskopie: Atlas und Lehrbuch  
2. Aufl. Thieme, Stuttgart New York
88. Skinner LJ, Timon CI (2000)  
Panendoscopy and bronchial washings: role and efficacy in detection of simultaneous primary head and neck cancers.  
J Laryngol Otol 114: 690-3
89. Slaughter DP (1946)  
Multicentric origin of intraoral carcinoma.  
Surgery 20: 133
90. Stoeckli SJ, Zimmermann R (2000)  
Wertigkeit der Panendoskopie in der Abklärung von Mundhöhlen-, Pharynx- und Larynxkarzinomen.  
Schweiz Med Wochenschr Suppl. 116; 15S-17S

91. Stokkel MP, Moons KG, ten-Broek FW, van-Rijk PP, Hordijk GJ (1999)  
18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer.  
Cancer 86: 2370-7
92. Sturgis EM, Miller RH (1995)  
Second primary malignancies in the head and neck cancer patient.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 104: 946-54
93. UICC (1985)  
TNM-Atlas: Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM Klassifikation maligner Tumoren.  
Springer, Berlin Heidelberg New York
94. Vikram P, Strong EW, Shah JP, Spiro R (1984)  
Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer.  
Head Neck Surg 6: 734-7
95. Volz U (1981)  
Retrospektive Studie über 130 Patienten mit endoskopisch gesichertem Magenkarzinom.  
Med. Dissertation, Universität München
96. Wagenfeld DJ, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AW, de Boer G (1981)  
Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma.  
Arch Otolaryngol 107: 135-137
97. Waldecker-Herrmann P (1989)  
Tumorstaging bei Kopf-Hals-Tumoren-Ein Methodenvergleich.  
Med. Dissertation, Universität Heidelberg
98. Wangerin K, Schow J (1992)  
Multiple primäre maligne Tumoren in Kiefer-, Gesichtsbereich und oberem Aerodigestivtrakt.  
Fortschr Kiefer Gesichtschir 37: 65-68
99. Warren S, Gates O (1932)  
Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study.  
Am J Cancer 16: 1358-1414

100. Weichert KA, Schumrick D (1979)  
Multiple malignancies in patients with primary carcinomas of the head and neck.  
Laryngoscope 89:988-992
101. Weymuller EA jr. (1997)  
Clinical staging and operative reporting for multi-institutional trials in head and neck squamous cell carcinoma.  
Head Neck 19: 650-8
102. Wilson WH, Hariri SM (1995)  
Experience with percutaneous endoscopic gastrostomy on an otolaryngology service.  
Ear-Nose-Throat-J. 1995 Nov; 74(11): 760-2

Für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates danke ich Herrn Privatdozent Dr. Dr. J. Hoffmann.

Frau A. Munz danke ich besonders für die freundliche Unterstützung bei der Literaturrecherche. Frau I. Wiche, Frau B. Bosse und Herrn Dr. med. M. Bauer danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Korrektur der Arbeit.

## **LEBENS LAUF:**

<b>Name:</b>	Ulrich, Bodo Cornelius Frieder
<b>Geburtsdatum:</b>	04. Oktober 1972 in Bad Urach
<b>Eltern:</b>	Hans-Jürgen Ulrich, Heilerzieher und Doris Ulrich geb. Melchinger, Hausfrau
<b>Geschwister:</b>	Christian, Siegfried, Susanne und Angelika
<b>Staatsangehörigkeit:</b>	Deutsch
<b>Familienstand:</b>	Ledig, ohne Kinder
<b>Schulbildung:</b>	1979-1983 Grundschule in Bad Urach 1983-1992 Gymnasium in Bad Urach mit Abiturprüfung 1992
<b>Wehrdienst:</b>	Freigestellt als dritter Sohn der Familie.
<b>Studium:</b>	Sommersemester 1993 bis Sommersemester 1999: Studium der Zahnmedizin und Medizin in Tübingen Vorsitzender der Fachschaft Zahnmedizin Tübingen Mitglied der Studienkommission Zahnmedizin Gewählter studentischer Vertreter im Fakultätsrat der medizinischen Fakultät zu Tübingen September 1994: Naturwissenschaftliche Vorprüfung März 1996: Zahnärztliche Vorprüfung Juni 1999: Zahnärztliche Prüfung
<b>Berufstätigkeit:</b>	Von Juni 1999 bis Januar 2001 Ausbildungsassistent in Gärtringen Von Januar 2001 bis Juni 2001 Ausbildungsassistent in Pfaffenhofen/Ilm Seit Januar 2002 niedergelassen als Zahnarzt in eigener Praxis in Stuttgart