



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
TUM School of Medicine and Health

**Durchführung der Panendoskopie in der Primärdiagnostik
bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom
am Klinikum Rechts der Isar:
eine Bestandsaufnahme mit Risiko-Nutzen-Analyse**

Katherina Jordan

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Markus Nieberler
2. apl. Prof. Dr. Clemens Heiser

Die Dissertation wurde am 15.05.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.23 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	2
<i>1. Einleitung</i>	4
1.1 Das Mundhöhlenkarzinom	6
1.1.1 Definition	6
1.1.2 Risikofaktoren	7
1.2 Mehrfachtumore im Aerodigestivtrakt	7
1.2.1 Definition eines synchronen Zweitkarzinoms	8
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	9
1.3 Primärdiagnostik nach aktueller S3-Leitlinie des Mundhöhlenkarzinoms	10
1.3.1 Klinische Untersuchung.....	10
1.3.2 Panendoskopie.....	11
1.4 Bildgebende Verfahren	13
1.4.1 Diagnostik des Indextumors.....	13
1.4.2 Diagnostik zum Nachweis von lokalen Metastasen	13
1.4.3 Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen und synchroner Zweittumoren insbesondere in der Lunge	14
1.5 Therapie des Mundhöhlenkarzinoms	14
<i>2. Zielsetzung und Fragestellung</i>	15
2.1 Praktisches Vorgehen im Staging bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar: Die Rolle der Panendoskopie	15
2.2 Erstellen einer Risiko-Nutzen Analyse	15
<i>3. Material und Methodik</i>	17
3.1 Systematische Literaturrecherche	17
3.2 Patientengut und Zeitraum	17
3.3 HNO-Status: Die Spiegeluntersuchung	19
3.4 Durchführung der Panendoskopie	20
3.5 Datenerhebung	23
3.5.1 Allgemeine Patientendaten	23
3.5.2 Indextumor	26
3.5.3 Primärdiagnostik	28
3.5.4 Synchrones Zweitkarzinom	31
3.5.5 Nachkontrollen	31
3.6 Datenaufbereitung und -auswertung	32
<i>4. Ergebnisse</i>	33
4.1 Gibt es bestimmte Parameter, welche die Durchführung einer Panendoskopie beeinflussten?	33
4.1.1 Allgemeine Übersicht zur Durchführung einer Panendoskopie.....	33
4.1.2 Geschlecht und Alter.....	33
4.1.3 ASA-Klasse.....	34
4.1.4 Tumorlokalisierung	34
4.1.5 Tumorentität.....	37
4.1.6 UICC-Stadium	37
4.1.7 Risikofaktoren	38
4.1.8 HNO-Status	42

4.1.9	Bildgebung	43
4.1.10	HNO-Status vs. Bildgebung	44
4.2	Untersuchung der Panendoskopiefälle in der Primärdiagnostik	45
4.2.1	Indikationsstellung und Zeitpunkt der Panendoskopie.....	45
4.2.2	Histologisch gesicherte Diagnosen der Panendoskopiefälle und deren Auswirkungen auf die Therapie des Indextumors	49
4.2.3	Mögliche Komplikationen und Risiken einer Panendoskopie	52
5.Diskussion	53	
5.1	Material- und Methodenkritik	53
5.1.1	Eingeschränkte Vergleichbarkeit und Interpretation der Ergebnisse	53
5.1.2	Number needed to harm (NNH) anstelle Number needed to treat (NNT)	54
5.1.3	Mangelnde Standardisierung des Panendoskopieablaufs	55
5.1.4	Personenabhängige Dokumentation und andere die Datenauswertung erschwerende Komponenten	56
5.2	Bewertung der Ergebnisse	57
5.2.1	Beeinflussende Parameter	57
5.2.2	Untersuchung der Panendoskopiefälle in Primärdiagnostik.....	62
5.3	Eine Risiko-Nutzen Analyse	72
5.3.1	Allgemeiner Benefit der Panendoskopie in der Primärdiagnostik	72
5.3.2	Stellenwert der Panendoskopie zur Detektion von synchronen Zweitkarzinomen	73
5.3.3	Risiken und Komplikationen bei Durchführung einer Panendoskopie.....	75
6.Schlussfolgerung	77	
	Eine Empfehlung für die Anwendung der Panendoskopie in der Primärdiagnostik bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar	77
7.Zusammenfassung.....	84	
Abstract	88	
Literaturverzeichnis	89	
Abbildungsverzeichnis	94	
Tabellenverzeichnis	95	
Abkürzungsverzeichnis	96	
Danksagung	97	
Eidesstattliche Erklärung	98	
Ethikvotum.....	99	
Lebenslauf.....	101	

1. Einleitung

Die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms beträgt 200.000-350.000 Neuerkrankungen pro Jahr, weltweit ist ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bekannt (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021; Figuero Ruiz E., Carretero Peláez M.A., Cerero Lapiedra R., Esparza Gómez G., & L.A., 2004; La Vecchia C. et al., 1997). Für die Prognose und posttherapeutische Lebensqualität ist die Früherkennung von zentraler Bedeutung, dennoch ist die öffentliche Wahrnehmung und Aufklärung über diese maligne Erkrankung gering (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021; Gustavo D. et al., 2002; Hay J.L. et al., 2002; Horowitz A.M., Canto M.T., & Child W.L., 2002 ; Vora A.R., Yeoman C.M., & J.P., 2000; Warnakulasuriya K.A. et al., 1999).

Insbesondere Zahnärzten und allen anderen im Bereich der Mundhöhle tätigen Ärzten kommt die Aufgabe zu, Patienten über dieses Problem umfassender aufzuklären. Grundsätzlich ist die Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms interdisziplinär ausgerichtet. Das führt nicht selten zu unterschiedlichen Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Damit sind nicht immer ideale Voraussetzungen für das Erreichen der bestmöglichen Prognose gegeben. (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021)

Die Durchführung der Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik ist dabei nicht selten ein Punkt, der bei Hals-Nasen-Ohren-Ärzten und den Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen zu unterschiedlichen Ansichten führt.

Laut einigen Studien ist die Panendoskopie ein Standardverfahren beim Staging von oralen Plattenepithelkarzinomen, das unter anderem dem Ausschluss von synchronen Zweitkarzinomen dienen soll (Metzger et al., 2019; Priante A.V., Castilho E.C., & L.P., 2011; Sharma S.J., Linke J.J., Kroll T., Klußmann J.P., & C., 2013; Stoeckli S.J., Zimmermann R., & S., 2001). Der Stellenwert in Bezug auf die Detektion von synchronen Malignitäten im oberen Aerodigestivtrakt ist allerdings fraglich (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021).

Problematisch sind auch die in Studien veröffentlichten Angaben zu Inzidenzen von synchronen und metachronen Zweittumoren, die stark variieren (Hoffmann

J., Scheiderbauer H., Krimmel M., Grund K. E., & S., 2002; Koerdt S. et al., 2021; Stoeckli S.J. et al., 2001). Dabei sind die Werte nicht vergleichbar aufgrund verschiedener Untersuchungstechniken und unterschiedlichem Patientengut.

Die Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie im Staging bezieht sich in der deutschen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) ausschließlich auf die Detektion von synchronen Zweittumoren. Für die Indikationsstellung werden dabei nur das Vorliegen von klinischen Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung und/ oder der Bildgebung berücksichtigt (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). In der Praxis obliegt die Anordnung der Panendoskopie, als Baustein der Primärdiagnostik, noch weiteren Einflussfaktoren.

Das Ziel dieser Studie war, das praktische Vorgehen, d.h. ob und wann eine Panendoskopie bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom Teil des Stagings war, zu untersuchen. Daraus ließ sich analysieren, in welchen Patientenfällen eine Panendoskopie durchgeführt wurde und inwiefern diese den Patienten einen Benefit verschafft hat. Diese Bestandsaufnahme dient der Überprüfung der Panendoskopie in ihrer Rolle beim Staging - nicht nur in Bezug auf die Detektion von synchronen Zweitkarzinomen: Die Rolle der Panendoskopie soll allgemein neu definiert werden. Aus der Risiko-Nutzen-Analyse soll schlussendlich eine Empfehlung für die praktische Anwendung der Panendoskopie im Staging am Klinikum Rechts der Isar ausgesprochen werden.

1.1 Das Mundhöhlenkarzinom

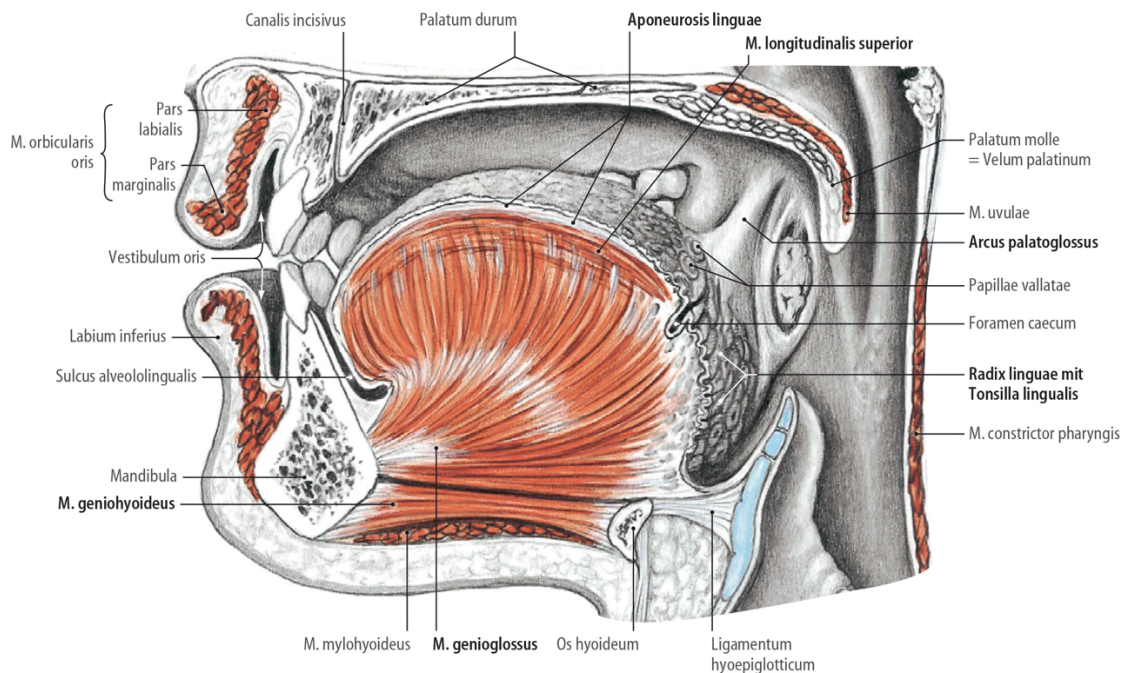


Abbildung 1: Mundvorhof, Mundhöhle und Nasen-Rachen-Raum. Nach Tillmann: Atlas der Anatomie des Menschen (Tillmann, 2005).

1.1.1 Definition

Bei einem Mundhöhlenkarzinom handelt es sich in 95% (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut, 2021; Howaldt H.P., Vorast H., Blecher J.C., Reicherts M., & M., 2000; Lo W.L., Kao S.Y., Chi L.Y., Y.K., & R.C., 2003) um ein Plattenepithelkarzinom, dessen Ätiologie häufig mit den Risikofaktoren eines chronischen Alkoholabusus und Tabakkonsums assoziiert ist (Talamini R. et al., 2002). Neben dem Plattenepithelkarzinom sind in dieser Studie auch andere Tumoren erfasst, die an dieser Stelle aufgrund ihrer Seltenheit nicht näher definiert werden. Betroffen sind häufiger Männer im Alter zwischen 55 und 65, aber auch Frauen zwischen 50 und 75 Jahren (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut, 2021; Howaldt H.P. et al., 2000). Innerhalb der Mundhöhle können sich maligne Tumoren an verschiedenen Regionen, wie Innenwange, retromolares Dreieck, Alveolarfortsatz, harter Gaumen, weicher Gaumen, vordere 2/3 der Zunge, Mundboden, nicht keratinisiertes

Lippenrot und Vestibulum manifestieren. (Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021)

1.1.2 Risikofaktoren

Für das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms sind chronischer Tabak- oder Alkoholabusus die Hauptrisikofaktoren. Besteht eine Kombination von Tabak- und Alkoholkonsum steigt das Risiko sogar auf eine bis zu 30-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem Mundhöhlenkarzinom zu erkranken (Bagnardi V., Blangiardo M., La Vecchia C., & G., 2001; Talamini R. et al., 2002). Der Konsum von Kautabak kann ebenso die Gefahr einer Karzinomentstehung in der Mundhöhle erhöhen (Critchley J.A. & B., 2003). Einseitige Ernährung, vor allem übermäßiger Fleischkonsum oder der Verzehr von gebratenem Essen, ist als prädisponierender Faktor nicht zu vernachlässigen (Bosetti C., Gallus S., Negri E., & C., 2003; Bosetti C. et al., 2002; Levi F., Pasche C., Lucchini F., Jacobs Jr., & C., 2000; Oreggia F., De Stefani E., Brennan P., & Deneo-Pellegrini H., 2001). Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms werden in einer eigenen Leitlinie abgehandelt (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2019). Andere Faktoren werden im Rahmen dieser Arbeit nicht erwähnt, da sie wesentlich seltener sind. (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) In der Datenerhebung sind nur die Hauptrisikofaktoren erfasst.

1.2 Mehrfachumore im Aerodigestivtrakt

Bei einem Auftreten von zwei oder mehreren Tumoren im Aerodigestivtrakt bei einem Patienten wird von Mehrfachtumoren gesprochen. Der zuerst entdeckte Tumor wird als Indexumor bezeichnet. Der Begriff des oberen Aerodigestivtrakts beschränkt sich in dieser Studie auf Mundhöhle, Pharynx, und Larynx. Der Ösophagus wird als Teil des unteren Aerodigestivtrakts in dieser Untersuchung miteinbezogen.

1.2.1 Definition eines synchronen Zweitkarzinoms

Nach den allgemein bekannten, im Jahr 1932 von Warren und Gates (Warren S. & O., 1932) veröffentlichten Kriterien muss das Zweitkarzinom bei Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakts folgende Kriterien erfüllen:

1. Die histologische Untersuchung muss die Malignität beider Tumore bestätigen.
2. Eine räumliche Trennung beider Tumoren durch gesunde, nicht neoplastisch veränderte Schleimhaut ist vorausgesetzt.
3. Bei dem Zweittumor muss die Möglichkeit einer Metastase ausgeschlossen sein.

Eine Metastase ist ein Abkömmling des Primärtumors. Bei einem Zweitkarzinom handelt es sich um ein zusätzlich primäres Karzinom, das deutlich separat vom zuerst diagnostizierten Primärtumor auftritt. Das lokoregionäre Rezidiv entsteht im Gegensatz zum Zweitkarzinom erst nach Therapie mit zeitweiliger Tumorfreiheit (bis 10 Jahre) und an gleicher Lokalisation des Primärtumors.

Mit Moertel (Moertel C.G., 1977) folgte 1977 eine andere Einteilung der Zweitkarzinome, die weitere Tumorarten verschiedener Gewebe und Organe umfasst.

Tab. 1.: Klassifikation multipler maligner Neubildungen nach Moertel (Moertel C.G., 1977)

I. Patienten mit mehreren malignen Neubildungen multizentrischen Ursprungs:

A. Mehrfachtumore desselben Gewebes und Organs

z.B. multiple Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

B. Mehrfachtumore desselben Gewebes, die von benachbarten Organen geteilt werden.

z.B. ein Plattenepithelkarzinom im Pharynx und ein Plattenepithelkarzinom im Larynx

C. Mehrfachtumore in bilateral gepaarten Organen

z.B. bilaterales Mammakarzinom

II. Mehrfachtumore verschiedener Gewebe oder Organe.

z.B. ein Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und ein Adenokarzinom des Ösophagus

III. Patienten mit mehreren malignen Neubildungen multizentrischen Ursprungs der Kategorie I plus eine oder mehrere Läsionen eines anderen Gewebes oder Organs.

Die dritte Kategorie kombiniert die ersten beiden

Wie in einigen anderen Studien postuliert, können synchrone Zweitkarzinome auch nach dem Zeitpunkt des Auftretens (Maisel R.H. & Vermeersch H., 1981; Metzger et al., 2019; Snow G.B. & N., 1991) definiert werden.

In dieser Arbeit ist das „synchrone Zweitkarzinom“ mit einem zeitlichen Maximalabstand von sechs Monaten zwischen den Diagnosesicherungen mittels einer Probenentnahme definiert (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Metzger et al., 2019; Snow G.B. & N., 1991). Metachrone Tumore sind solche, die mehr als sechs Monate nach dem Indextumor entdeckt werden (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Snow G.B. & N., 1991).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Konzept der Feldkanzerisierung wurde erstmals 1953 von Slaughter et al. postuliert. Das sich um das orale Plattenepithelkarzinom umgebende abnorme Gewebe wurde histologisch untersucht, um die Entwicklung von Mehrfachtumoren und Lokalrezidiven zu erforschen. Der Begriff „field cancerization“ wird als ein Auftreten multipler „unabhängiger“ Tumoren in der Schleimhaut erläutert. (Slaughter D.P., Southwick H.W., & Smejkal W., 1953)

Nach diesem Modell werden Epithelzellen der Mundhöhle gleichermaßen wie Epithelzellen des oberen Aerodigestivtraktes durch langfristige Exposition gegenüber bekannten Karzinogenen wie Alkohol oder Tabak genetisch verändert. (Slaughter D.P. et al., 1953)

Daher besteht in den großen Schleimhautarealen des oberen Aerodigestivtraktes, die Möglichkeit, ein synchrones oder metachrones Karzinom zu entwickeln (Day G.L. & Blot W.J., 1992; Mohan M. & Jagannathan N., 2014; Priante A.V. et al., 2011). Dieses Konzept der Feldkanzerisierung wird seit langem als Begründung für routinemäßige Panendoskopie verwendet (Noor A. et al., 2018).

Eine Ausweitung dieses Konzepts auf Mehrfachtumore unterschiedlicher Entitäten ist denkbar, sofern beide Entitäten einem oder mehreren gleichen Risikofaktoren unterliegen. So stellt das Rauchen für beide maligne Krankheitserscheinungen, sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinom des Ösophagus einen der Hauptrisikofaktoren dar. Alkohol dagegen ist nur Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022).

1.3 Primärdiagnostik nach aktueller S3-Leitlinie des Mundhöhlenkarzinoms

1.3.1 Klinische Untersuchung

Nach aktueller deutscher S3-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) ist jede Schleimhautläsion unklarer Genese, die länger als zwei Wochen besteht, tumorverdächtig und mit einer Probenentnahme bei einem Spezialisten abzuklären. Ein Staging mit Bildgebung folgt nur, wenn die Pathohistologie den Malignitätsverdacht bestätigt. In bis zu 40% bestehen okkulte Metastasen in Halslymphknoten. Eine hämatogene Streuung, besonders in die Lunge, ist in fortgeschrittenen Stadien möglich. Von multilokalem Tumorwachstum wird bei einem gleichzeitigen Befall mehrerer Regionen der Mundhöhle gesprochen. (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021)

Aufgrund eines möglichen Vorhandenseins synchroner Zweitkarzinome im Aerodigestivtrakt, insbesondere in Pharynx oder Larynx (Day G.L. & Blot W.J., 1992; Day T.A. et al., 2003; de Vries N., Van der Waal I., & Snow G.B., 1986; Kramer F.J., Janssen M., & Eckardt A., 2004) wird die Spiegeluntersuchung durch den Hals-Nasen-Ohren-Arzt routinemäßig durchgeführt (Details siehe Material und Methodik 3.3.). Im Falle von klinischen Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung oder Bildgebung gehört eine zusätzliche Panendoskopie (Chow T.L., Lee D.T., Choi C.Y., Chan T.T., & Lam S.H., 2009; Fielding D., Agnew J., Wright D., & Hodge R., 2010; Kesting M.R., Al-Benna S., et al., 2009; Kesting M.R., Schurr C., et al., 2009; Lee C.T. et al., 2010; Takenaka R. et al., 2009) zur Primärdiagnostik (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021).

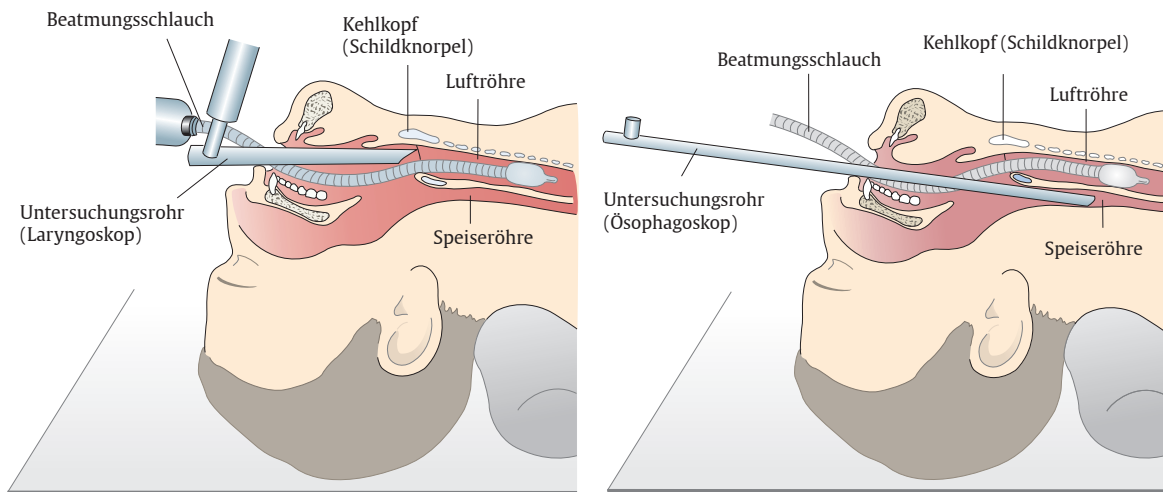


Abbildung 2: Schematische Darstellung zur Durchführung der Panendoskopie. A: Mikrolaryngoskopie B: starre Ösophagoskopie. Aus dem Aufklärungsbogen HNOE06, Thieme-Compliance-System (Thieme Compliance System).

1.3.2 Panendoskopie

In publizierten Studien lag die Inzidenz synchroner Zweittumore bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals Bereich zwischen 0 - 14,8% (Ishibashi-Kanno N. et al., 2017; Koerdt S. et al., 2021; Koo K., Harris R., Wiesenfeld D., & Iseli T., 2015; Krishnatreya M., Rahman T., Kataki A.C., Das A., & Lahkar K., 2013; Liu F.Y., Liao C.T., & Yen T.C., 2011; McGuirt W.F., Brian M., James A., & Kufman, 1982; Noor A. et al., 2018; Parker J.T. & Hill J.H., 1988; Rennemo E., Zatterstrom U., & Boysen M., 2011; Sharma S.J. et al., 2018; Stoeckli S.J. et al., 2001).

Die Ursache dieser hohen Variation an Inzidenzangaben kann an verschiedenen Untersuchungstechniken und unterschiedlichem Patientengut liegen.

Eine andere Ursache kann in dem Auftreten von HPV-assoziierten malignen Erkrankungen des Kopfes und des Halses liegen. Die HPV-assoziierten Karzinome unterliegen nicht dem von Slaughter et al. (Slaughter D.P. et al., 1953) beschriebenen Konzept der Feldkanzerisierung aufgrund biologisch und klinischer Besonderheiten im Vergleich zu nicht HPV-assoziierten Karzinomen (Noor A. et al., 2018).

Diese von Noor aufgestellte These wird durch einen Trend zu niedriger gemeldeten Raten synchroner Zweitumore in neueren Untersuchungen (1 - 4,8 Prozent) gestützt. (Haughey B.H., Gates G.A., Arfken C.L., & Harvey J., 1992; Hsu S.H. et al., 2013; Jain K.S., Sikora A.G., Baxi S.S., & Morris L.G., 2013; Krishnatreya M. et al., 2013; Liu F.Y. et al., 2011; Rennemo E. et al., 2011; Stoeckli S.J. et al., 2001)

Tab. 2.: Inzidenzen synchroner/ metachroner Zweitkarzinome im durch Panendoskopie diagnostizierbaren Bereich (Mundhöhle, Larynx, Oro-, Hypopharynx, Ösophagus) in (%)

Autor	Jahr	Patientenanzahl	Synchrone Zweitkarzinome	Metachrone Zweitkarzinome	Total
McGuirt (McGuirt W.F. et al., 1982)	1982	81	14,8	-	-
Parker& Hill (Parker J.T. & Hill J.H., 1988)	1988	208	7,2	-	-
Stoeckli (Stoeckli S.J. et al., 2001)	2001	358	5,0	7,0	12,0
Liu (Liu F.Y. et al., 2011)	2011	764	4,1	-	-
Rennemo (Rennemo E. et al., 2011)	2011	2016	0,99	-	-
Krishnatreya (Krishnatreya M. et al., 2013)	2013	4184	1,2	-	-
Koo (Koo K. et al., 2015)	2015	112	0	8,9	8,9
Ishibashi (Ishibashi-Kanno N. et al., 2017)	2017	190	2,1	-	-
Sharmer (Sharma S.J. et al., 2018)	2018	227	5,1	-	-
Noor (Noor A. et al., 2018)	2018	176	1,1	-	-
Koerdt (Koerdt S. et al., 2021)	2021	265	0,8	3,4	4,2

Im Allgemeinen – ohne hierbei die Lokalisation des Indextumors (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx) zu berücksichtigen – kann die Aussage getroffen werden, dass die Anzahl der synchronen Zweitkarzinome im oberen Verdauungstrakt (Mundhöhle, Pharynx, Larynx) gegenüber denen in Ösophagus und Lunge überwiegt (Sharma S.J. et al., 2018; Stoeckli S.J. et al., 2001). Bei einem Mundhöhlenkarzinom als Indextumor befindet sich das synchrone Zweitkarzinom vor allem im Bereich von Pharynx und Larynx (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Lamprecht A., Lamprecht C., & Morgenstern C., 1983; Sharma S.J. et al., 2018).

Ein metachroner Zweittumor befindet sich am häufigsten in der Lunge (Koerdt S. et al., 2021; Stoeckli S.J. et al., 2001).

Das Erlangen der Kenntnisse über die Zusammenhänge der Tumorlokalisationen beim Auftreten von Zweittumoren sollte beim Umfang des diagnostischen Vorgehens mitberücksichtigt werden (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996).

Nicht zu vernachlässigen ist hierbei die Tatsache, dass nur die Minderheit der synchronen Zweittumore allein durch die Endoskopie entdeckt wird (Parker J.T. & Hill J.H., 1988; Sharma S.J. et al., 2018; Stoeckli S.J. et al., 2001).

Neueren Studien zufolge werden die Detektionsraten von Zweitkarzinomen durch eine Panendoskopie in der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms im einstelligen Prozentbereich (1,1%) aufgeführt (Koerdt S. et al., 2021; Noor A. et al., 2018; Sharma S.J. et al., 2018). Bei negativer Risikoanamnese ist der Anteil noch niedriger bis hin zu 0% (Rodriguez-Bruno K., Ali M.J., & Wang S.J., 2011). (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021)

Durch stetige technische Verbesserung der radiologischen Bildgebung und ambulante Biopsiemöglichkeiten hat sich die Rolle der Panendoskopie verändert und wird immer noch kontrovers diskutiert (Koerdt S. et al., 2021; Noor A. et al., 2018; Sharma S.J. et al., 2018).

1.4 Bildgebende Verfahren

1.4.1 Diagnostik des Indextumors

Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung des Indextumors besteht die evidenzbasierte Empfehlung, eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchzuführen (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021).

1.4.2 Diagnostik zum Nachweis von lokalen Metastasen

Zur Ermittlung der N-Kategorie im Rahmen des Stagings soll die gesamte Kopf-Hals-Region bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Dabei sind CT und MRT für die Beurteilung von Halslymphknoten von vergleichbarer Genauigkeit (van den Brekel M.W. et al., 1993). Als weitere

Standardmethode wird in der aktuellen Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) die Ultraschalluntersuchung angegeben, die allerdings stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

1.4.3 Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen und synchroner Zweittumoren insbesondere in der Lunge

Zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Mundhöhlenkarzinom (Stadium III, IIV) die Durchführung eines Thorax-CT empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021).

1.5 Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Die Therapie für das Mundhöhlenkarzinom erfolgt am Klinikum Rechts der Isar als zertifiziertes Tumorzentrum nach der S3-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Behandlungsmaßnahmen sollen interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls erfolgen. Beteiligt sind die Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie. Kurative Therapiemaßnahmen bestehen in der:

- alleinigen chirurgischen Therapie
- alleinigen Strahlentherapie
- Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie und
- Kombination aus chirurgischer Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie

Letzteres gilt für fortgeschrittene Karzinome, die zusätzlich zur Operation eine adjuvante Therapie erhalten.

2. Zielsetzung und Fragestellung

2.1 Praktisches Vorgehen im Staging bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar: Die Rolle der Panendoskopie

Diese retrospektive Studie mit 191 Fällen ist eine Bestandsaufnahme für das praktische Vorgehen im Staging bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar.

Aus dem Praxisalltag am Klinikum Rechts der Isar lässt sich analysieren:

1. In welchen Patientenfällen eine Panendoskopie im Staging durchgeführt wurde. Dabei berücksichtigte Variablen sind die ASA-Klasse, Tumorlokalisation und -entität, UICC-Stadium, Risikofaktoren, HNO-Status und Bildgebung.
2. Zu welchem Zeitpunkt die Panendoskopie bei Patienten mit operativer Therapie durchgeführt wurde.
3. Risiko-Nutzen Verhältnis anhand Fallbeispielen bei Patienten mit Panendoskopie.

2.2 Erstellen einer Risiko-Nutzen Analyse

Die Risiko-Nutzen Analyse bezieht sich auf die Patientenfälle, bei denen eine Panendoskopie in der Primärdiagnostik durchgeführt wurde.

Auf Grundlage der Ergebnisse wird das Risiko und der diagnostische Mehrwert einer Panendoskopie im Allgemeinen und speziell in Bezug auf die Detektion synchroner Zweittumore debattiert und mit Fallbeispielen belegt. Dabei steht in kritischer Betrachtung, welchen Mehrwert die Diagnostik allein durch die Panendoskopie gewinnt: Gibt es Befunde oder Nebenbefunde aus Probeentnahmen in der Panendoskopie, die nur durch die Panendoskopie gestellt werden konnten?

Wie viele histologisch gesicherte Diagnosen durch die Panendoskopie haben eine Auswirkung auf die Therapie des Indextumors gehabt oder indizierten eine zusätzliche Therapie? Zudem werden Risiken und Komplikationen eruiert und sollen dem Nutzen der Panendoskopie gegenübergestellt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Empfehlung für die praktische Anwendung der Pan-
enoskopie in Primärdiagnostik am Klinikum Rechts der Isar auszusprechen.

3. Material und Methodik

3.1 Systematische Literaturrecherche

Eine systematische Literaturrecherche in den internationalen Datenbanken PubMed und Google Scholar wurde unter Zuhilfenahme des Literaturprogramms Endnote® (Version X9.3.3) durchgeführt. Schlagwörter für die Suche waren Kombinationen folgender Begriffe: Head and neck cancer, oral cavity cancer, OSCC, oral squamous cell carcinoma, cancer in head and neck region, synchronous malignancy, second primary, synchronous second cancer, synchronous neoplasms, simultaneous second primary carcinoma, multiple primary cancers, staging, endoscopy, triple endoscopy, panendoscopy, staging.

3.2 Patientengut und Zeitraum

Die für das Klinikum Rechts der Isar zuständige Ethikkommission der Technischen Universität München hat die Genehmigung für diese Untersuchung mit dem Zeichen 2022-326-S-NP erteilt.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung umfasst Patientendaten mit einer gesicherten Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms am Klinikum Rechts der Isar in München aus dem Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019. Die Daten wurden hauptsächlich aus dem klinikinternen SAP-Patienten Management System (SAP, Walldorf, Deutschland) generiert und mithilfe von analogen Patientenakten der Hals-Nasen-Ohren Abteilung ergänzt.

Für die Zusammenstellung der 191 Patientenfälle wurden die Daten aus dem SAP-System mithilfe der Klassifikation nach ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification) gesucht (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018). Als amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland beschränkte sich die Suche in dieser Arbeit auf Patienten mit stationärem Aufenthalt in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

Folgende ICD-Codes wurden bei der Suche berücksichtigt:

Tab. 3.: Berücksichtigte ICD-Codes nach ICD-10-GM für die Datenakquise			
C00.- C00.3	Bösartige Neubildung der Lippe Oberlippe, Innenseite Inkl.: Oberlippe; Frenulum, Mundhöhlenseite, Schleimhaut, Wangenseite	C03.- C03.0 C03.1 C03.9	Bösartige Neubildung des Zahnfleisches Inkl.: Alveolar-(Kamm-) Mukosa, Gingiva Exkl.: Bösartige odontogene Neubildungen (C41.02-C41.1) Oberkieferzahnfleisch Unterkieferzahnfleisch Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet
C00.4	Unterlippe, Innenseite Inkl.: Unterlippe; Frenulum, Mundhöhlenseite, Schleimhaut, Wangenseite	C04.- C04.0	Bösartige Neubildung des Mundbodens Vorderer Teil des Mundbodens Inkl.: von vorn bis zum Prämolareckzahn-Übergang Seitlicher Teil des Mundbodens Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend Mundboden, nicht näher bezeichnet
C00.5	Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite Inkl.: Lippe, ohne Angabe, ob Oberlippe oder Unterlippe; Frenulum, Mundhöhlenseite, Schleimhaut, Wangenseite	C04.1 C04.8 C04.9	
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes Inkl.: Dorsalfäche der Zungenbasis Fixierter Zungenteil o.n.A. Hinteres Drittel der Zunge		
C02.- C02.0	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge Zungenrücken Inkl.: vordere zwei Drittel der Zunge, Dorsalfäche Exkl.: Dorsalfäche der Zungenbasis	C05.- C05.0 C05.1	Bösartige Neubildung des Gaumens Harter Gaumen Weicher Gaumen Exkl.: Nasopharyngeale Fläche des weichen Gaumens Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend Gaumen, nicht näher bezeichnet
C02.1	Zungenrand Inkl.: Zungenspitze	C05.8 C05.9	
C02.2	Zungenunterfläche Inkl.: Frenulum linguae, vordere zwei Drittel der Zunge, Ventralfläche		
C02.3	Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet Inkl.: beweglicher Zungenteil o.n.A. Mittleres Drittel der Zunge o.n.A.		
C02.4	Zungentonsille Exkl.: Tonsille o.n.A. (C09.9)	C06.- C06.0 C06.1 C06.9 C06.8 C06.9	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes Wangenschleimhaut Inkl.: Mundschleimhaut o.n.A., Wange, innere Vestibulum oris Inkl.: Lippenumschlagsfalte, Wangenumschlagsfalte Retromolarregion Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend Mund, nicht näher bezeichnet Inkl.: Kleine Speicheldrüse, nicht näher bezeichnete Lokalisation Mundhöhle o.n.A.
C02.8	Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend Inkl.: bösartige Neubildung der Zunge, deren Ursprungsort nicht unter den Kategorien C01-C02.4 klassifiziert werden kann		
C02.9	Zunge, nicht näher bezeichnet		

Der Zungengrund zählt definitionsgemäß nach aktueller Leitlinie nicht zu den Lokalisationsmöglichkeiten des Mundhöhlenkarzinoms, wurde bei der Suche nach Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom dennoch berücksichtigt. Grund hierfür ist, dass sich Tumorlokalisationen häufig überlappen und je Patient nur ein ICD-

Code im System eingetragen werden kann. So ergab sich insgesamt eine Datenmenge von 191 Patientenfällen mit einem Mundhöhlenkarzinom.

3.3 HNO-Status: Die Spiegeluntersuchung

Der HNO-Status ist Teil der interdisziplinären Primärdiagnostik. Die Spiegeluntersuchung ist eine körperliche Untersuchung: Es wird inspiziert und palpirt.

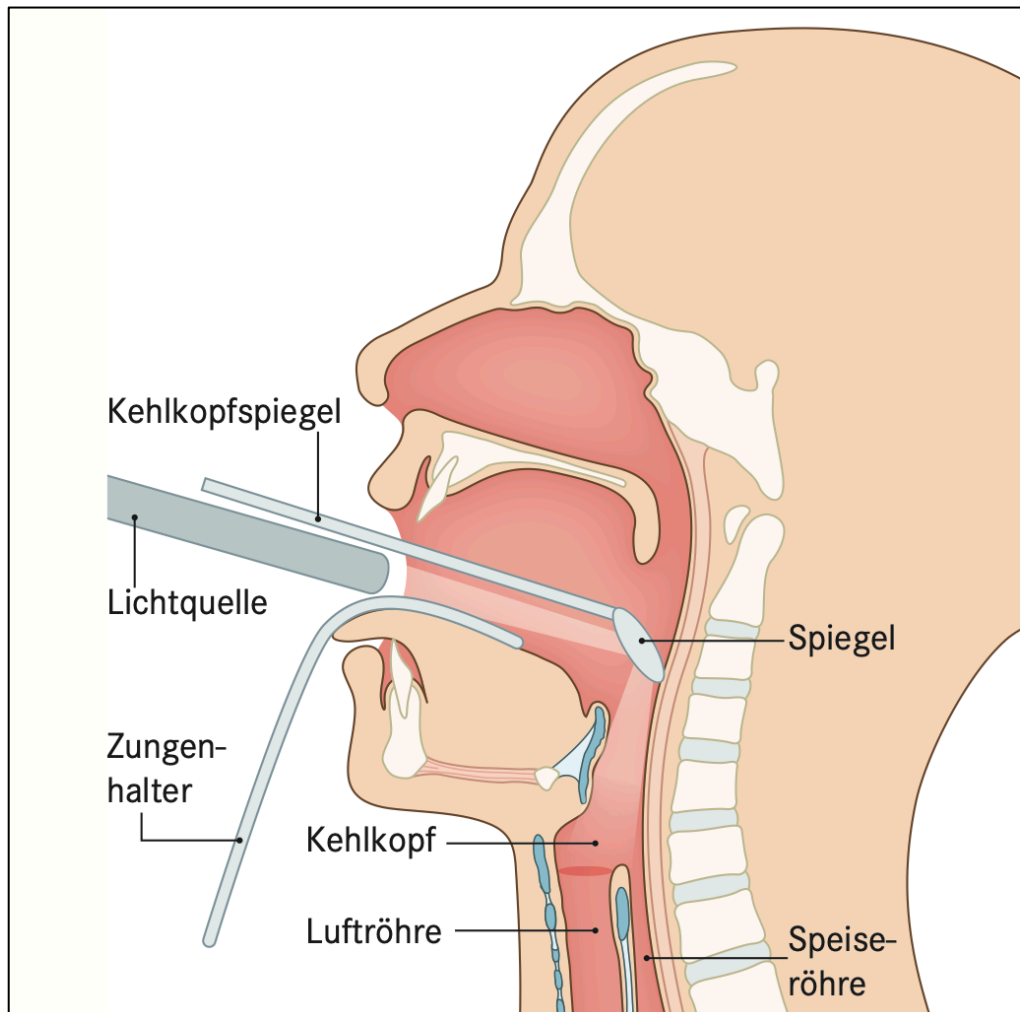


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer diagnostischen Spiegeluntersuchung. Nach Zacharias: Blick in den Rachen (Zacharias A., 2017).

Am Klinikum Rechts der Isar wird diese standardmäßig ggf. in Lokalanästhesie in folgender Reihenfolge durchgeführt:

I Ohrmikroskopie

II Nase

III Nasopharynx (Epipharynx): Inspektion mithilfe eines Spiegels von Choanen, hintere Septumkante bzw. Vomer, hintere Enden der unteren Nasenmuscheln. Die seitliche Begrenzung bilden die Plicae tubopharyngicae, die beidseits das Ostium der Tube umfassen. An der Hinterwand des Epipharynx ist die Tonsilla pharyngea sichtbar.

IV Mundhöhle und Oropharynx

Inspektion mithilfe eines Leiterspatels und Spiegel von Vestibulum oris, Mundschleimhaut buccal, Alveolarkamm, Mandibula und Maxilla, Palatum durum, Ausführungsgang der Parotis, Mundboden, Sulcus glossoalveolaris, Ausführungsgang der Glandula submandibularis (Warthon-Gang), Zunge.

Oropharynx: Arcus palatoglossus, Tonsillen, Uvula, Zungengrund und Rachenhinterwand.

V Hypopharynx/ Larynx

Mit einem Spiegel wird eine indirekte Laryngoskopie und Pharyngoskopie (Hypopharynx) durchgeführt. Die anatomischen Strukturen Epiglottis und Stimmlippen sind durch eine Reflexion auf dem in den Pharynx eingeführten Spiegel einsehbar.

VI Hals und Speicheldrüsen

Es erfolgt eine Palpation der Halslevel auf auffällige Raumforderungen oder Lymphknotenschwellungen. Eine orientierte Palpation der Schilddrüse und des Larynx sind möglich. Bei der Untersuchung der Speicheldrüsenausführungsgänge erfolgt eine bimanuelle Palpation von enoral und exoral.

3.4 Durchführung der Panendoskopie

Die Panendoskopie wird unter Allgemeinanästhesie durch ausgebildete Fachärzte für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde durchgeführt. In Fällen, in denen diese durch Assistenzärzte durchgeführt wird, ist die Anwesenheit eines Facharztes obligatorisch. Für die Mikrolaryngoskopie und Ösophagoskopie werden starre Rohre verwendet.

Folgende Tabelle 4 soll den Ablauf einer Panendoskopie am Klinikum Rechts der Isar veranschaulichen. Entsprechend zu untersuchende Regionen werden in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt.

Tab. 4.: Ablauf Panendoskopie am Klinikum rechts der Isar

Verfahren und Hilfsmittel	Inspektion anatomischer Strukturen
Inspektion <ul style="list-style-type: none"> • Denhart-Sperrer/ Mc-Ivor-Mundsperrer • Zungenspatel nach Brüning • Spiegel 	Mundhöhle und Oropharynx
Epipharyngoskopie <ul style="list-style-type: none"> • Velumhäkchen • Spiegel 	Nasopharynx (Epipharynx) Nach Velumtraktion Sicht auf die Choanen
Direkte Laryngoskopie (Mikrolaryngoskopie) bei überstreckter Kopf-lage <ul style="list-style-type: none"> • spezielle starrer Rohre: Kleinsasser B/C-Rohr • Mikroskop 	Hypopharynx/Larynx Im Unterschied zur indirekten Laryngoskopie werden hier der Hypopharynx und Endolarynx direkt eingesehen. Folgende Strukturen sind beurteilbar: Vallecularegion, Plica pharyngoepiglottica, Supraglottis, Plicae vestibulares, Glottis mit Plicae vocales und Sinus Morgani, Subglottis, zervikale Trachea
Starre Ösophagoskopie bis meist 25 cm ab oberer Zahnreihe (AOZ)	Hypopharynx und Ösophagus <ul style="list-style-type: none"> • beide Sinus piriformis • Postcricoidregion • Inspektion der Ösophagusschleimhaut

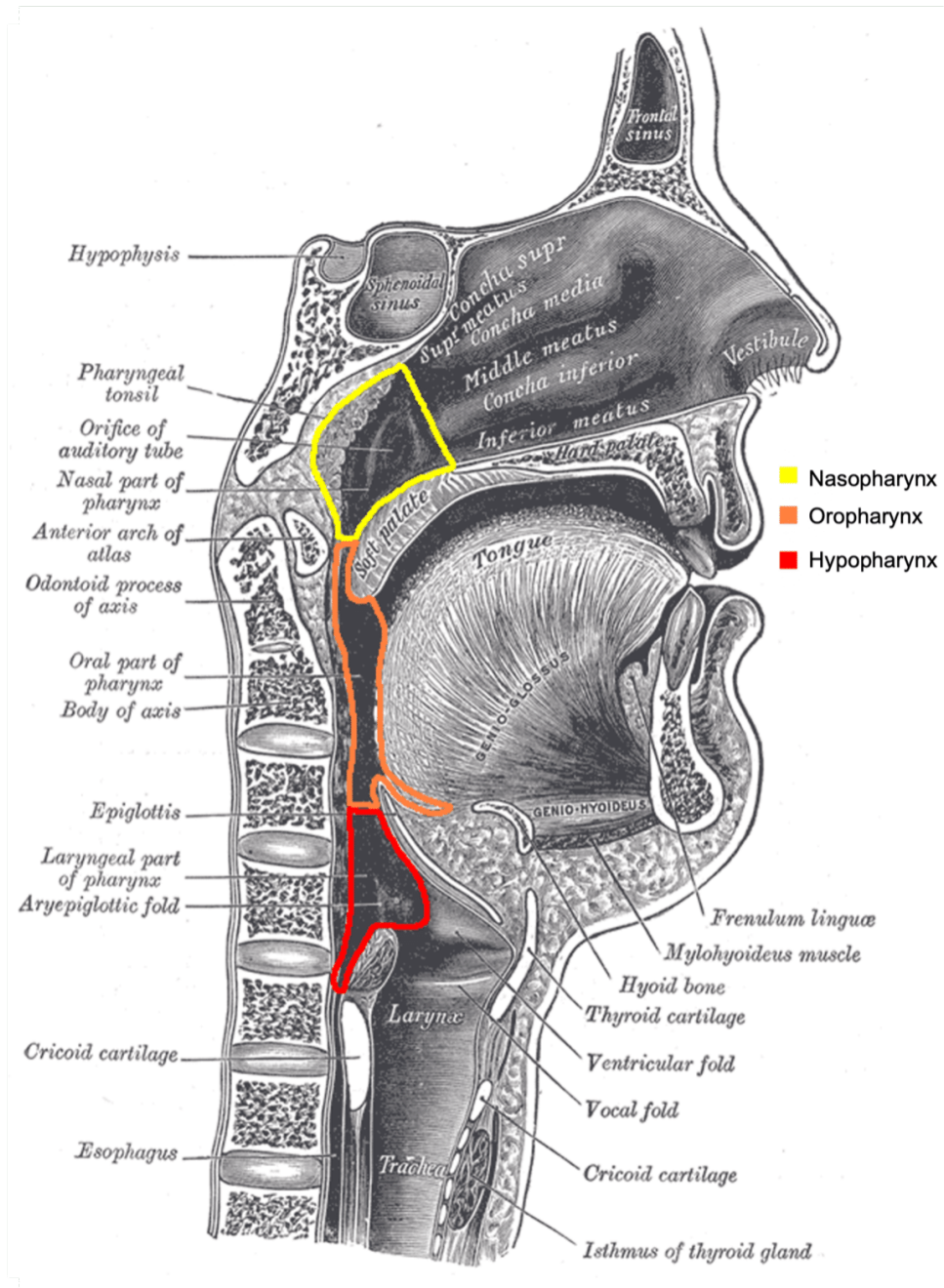


Abbildung 4: Sagittale Ansicht der Nasen- und Mundhöhle, Pharynx und Larynx.
 Nach Henry Gray: Anatomy of the Human Body (20th edition) (Gray H., 1918).

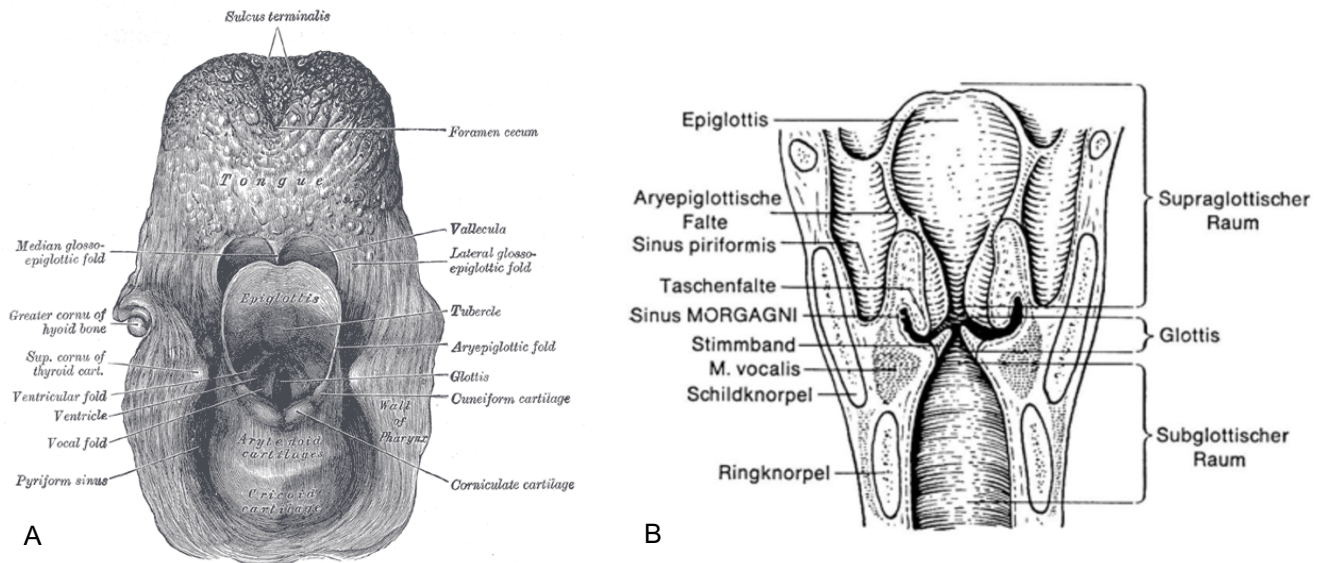


Abbildung 5: Ansicht des Larynx von hinten A: Eingang zum Larynx. Nach Henry Gray: Anatomy of the Human Body (Gray H., 1918). B: Kehlkopfinneres. Nach Boenninghaus: Hals- Nasen- Ohrenheilkunde für Medizinstudenten (H.G.m, 1970).

3.5 Datenerhebung

Für die Datensammlung wurden aus dem SAP-System folgende Dokumente eingesehen:

- Konsiliarberichte der HNO: HNO-Status
- OP-Berichte der MKG und HNO
- Arztbriefe der MKG und HNO
- Radiologische Befunde
- Pathologieberichte
- Bericht der präoperativen anästhesiologische Visite
- Multidisziplinäre Konferenzberichte: „Tumorboard“

3.5.1 Allgemeine Patientendaten

Bei der Datenerhebung wurden folgende Parameter systematisch erfasst:

- Geschlecht

- Alter bei Intervention
- Risikofaktoren: Tabak- und Alkoholkonsum
- ASA-Klasse
- Vorherige Bestrahlungstherapien bei Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich

Das Alter bei Intervention errechnete sich aus dem OP-Termin und Geburtsdatum. Wenn kein OP-Termin vorlag, so wurde das Alter mit dem Aufnahmedatum auf Station errechnet.

Risikofaktoren wurden nach dem ICD Code F10.- psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol und F17.- psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak gesucht. Anamneseangaben zu den Risikofaktoren wurden berücksichtigt, wobei früherer Tabakkonsum und/oder C2-Abusus als positive Angabe zählten mit der Begründung: Es ist unbekannt wie lange der/ die Patient/in bereits abstinent ist bzw. wie hoch der damalige Konsum war. Die Bewertung für den Risikofaktor Tabakkonsum richtete sich nach keinen Grenzwerten, sondern wurde unabhängig von der Konsummenge als positiv gewertet. In der Anamnese wurde der Risikofaktor Alkohol bei folgenden Angaben als positiv bewertet:

Tab. 5.: Grenzwerte für Alkoholkonsum als Risikofaktor	
Frau	Mann
> 12 g reiner Alkohol pro Tag	> 24 g reiner Alkohol pro Tag
<ul style="list-style-type: none"> • Ab 1 Bier • Ab > 1 Glas Wein (125ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ab 1,5 Bier • Ab > 2 Gläser Wein (250 ml)
Diese Bewertung richtet sich nach Grenzwerten aus aktuellen medizinischen Studien bei gesunden Erwachsenen (Holz C.).	

Für die Einschätzung des perioperativen Risikos wurde die aktuelle ASA-Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists mit den Klassen ASA I bis ASA VI herangezogen (Tab.: 6) (Doyle D.J., Goyal A., & Garmon E.H., 2022).

Tab.: 6 ASA Klassen nach American Society of Anesthesiologists

Definition		Allgemeine Beispiele für Erwachsene:	Pädiatrische Beispiele:
ASA I	normaler, gesunder Patient	<ul style="list-style-type: none"> • gesund • kein Raucher • kein Alkohol 	<ul style="list-style-type: none"> • gesund (keine akute oder chronische Erkrankung) • normaler BMI
ASA II	Patient mit leichter systemischer Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> • nur leichte Erkrankungen ohne wesentliche Funktionseinschränkungen • gegenwärtiger Raucher und/oder Alkoholtrinker • Schwangerschaft • Fettleibigkeit (30 < BMI < 40) • gut kontrolliertes Diabetes mellitus (DM) • leichte Lungenerkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • asymptomatische angeborene Herzerkrankung • gut kontrollierte Rhythmusstörungen • gut kontrollierte Epilepsie • nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus • abnormer BMI für das Alter • onkologischer Zustand in Remission • Autismus mit leichten Einschränkungen
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> • eine oder mehrere mittelschwere bis schwere Erkrankungen • schlecht eingestellte DM • COPD • krankhafte Adipositas (BMI ≥ 40) • aktive Hepatitis • Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch • implantierter Herzschrittmacher • mäßige Reduktion der Ejektionsfraktion • Vorgeschichte (> 3 Monate) von MI, CVA, TIA oder CAD/Stents. 	<ul style="list-style-type: none"> • unkorrigierte stabile angeborene Herzanomalie • Asthma mit Exazerbation • schlecht eingestellte Epilepsie • insulinabhängiger Diabetes mellitus • krankhafte Fettleibigkeit • Nierenversagen • Muskeldystrophie • Organtransplantation in der Anamnese • Fehlbildung des Gehirns/Rückenmarks • erschwerte Atemwege • langfristige parenterale Ernährung
ASA IV	Patient mit schwerer systemischer, lebensbedrohlicher Krankheit	<ul style="list-style-type: none"> • kürzlicher (< 3 Monate) MI, CVA, TIA oder CAD/Stents • andauernde Herzischämie oder schwere Klappenfunktionsstörung • schwere Reduktion der Ejektionsfraktion • Sepsis, DIC, ARD oder ESRD, die sich keiner regelmäßigen Dialyse unterziehen 	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatische angeborene Herzfehler • akute hypoxisch-ischämische Enzephalopathie • Schock, Sepsis, disseminierte intravasculäre Gerinnung • automatischer implantierbarer Kardioverter-Defibrillator • Beatmungsabhängigkeit • Endokrinopathie, schweres Trauma, schwere Atemnot • fortgeschrittener onkologischer Zustand.
ASA V	OP ist überlebensnotwendig	<ul style="list-style-type: none"> • geplatztes abdominales/thorakales Aneurysma, massives Trauma, intrakranielle Blutung mit Masseneffekt • senereffekt • ischämischer Darm angesichts einer signifikanten Herzpathologie oder multipler Organ-/Systemfunktionsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • massives Trauma • intrakranielle Blutung mit Masseneffekt • Atemversagen oder Atemstillstand • maligne Hypertonie • dekompensierte Herzinsuffizienz • hepatische Enzephalopathie
ASA VI	Als Hirntod deklarierter Patient, OP nur aus Spenderzwecken		

Vorherige Bestrahlungsmaßnahmen (Radio- und Radiochemotherapie) im Kopf-Hals-Bereich können Auswirkungen auf die Durchführung einer Panendoskopie haben und wurden deshalb dokumentiert.

3.5.2 Indextumor

In Bezug auf den Indextumor der Mundhöhle wurden folgende Variablen aus dem SAP-System untersucht:

- Entität
- Lokalisation
- UICC-Stadium
- Aufnahme- und Entlassungsdatum
- Initialtherapie
- OP-Datum

Der Indextumor wurde in folgende Entitäten kategorisiert:

- Plattenepithelkarzinom
 - Primarius
 - Rezidiv: Wurden bei einem Patienten im Verlauf der Datenerhebung mehrere Tumore in der Mundhöhle (Primarius und Rezidiv) diagnostiziert, so wurden diese als einzelne Indextumore in die Studie aufgenommen.
 - Metachrones Mehrfachkarzinom: Der zeitliche Abstand zwischen den Diagnosen beträgt mehr als sechs Monate. Wurden bei einem Patienten im Verlauf der Datenerhebung mehrere Tumore in der Mundhöhle (Primarius/ Rezidiv und folgendes metachrones Mehrfachkarzinom) diagnostiziert, so wurden diese als einzelne Indextumore in die Studie aufgenommen, sofern es sich nicht um ein synchrones Zweitkarzinom handelte.
- Sonstige Karzinome: Relativ seltene maligne Entitäten (wie z.B. Mukoepitheloidkarzinom, Polymorphes Adenokarzinom, Adenoidzystisches Karzinom, Dermatofibrosarkom, Synovialsarkom) und deren Rezidive wurden zu einer Gruppe zusammengefasst.

Die Tumorlokalisationen innerhalb der Mundhöhle wurden wie folgt voneinander abgegrenzt. Große Tumore mit mehreren überlappenden Teilbereichen wurden als multilokal definiert.

Zunge

- Zungenrücken
- Zungenrand: mit oder ohne Beteiligung Sulcus glossoalveolaris, seitlicher Mundboden
- Zungengrund mit oder ohne Beteiligung der Zungentonsille
- Zungenunterfläche

Mundboden

- vorderer Mundboden: Sulcus glossoalveolaris
- seitlicher Mundboden
- hinterer Mundboden
- mittiger Mundboden

Gaumen

- harter Gaumen
- weicher Gaumen: Arcus palatoglossus
- Gaumen überlappend

Oberkiefer

- Alveolarkamm
- Oberkieferzahnfleisch
- mit oder ohne Beteiligung weicher/ harter Gaumen

Unterkiefer

- Alveolarkamm
- Unterkieferzahnfleisch
- Retromolarregion

Speicheldrüsen

Ober- und Unterlippeninnenseite

Wangenschleimhaut

Das Staging wurde in dieser Studie konsequent nach deutscher S3-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) für das orale Plattenepithelkarzinom dokumentiert. Die malignen Tumore wurden nach der UICC-TNM-Klassifikation (Stadium I-IVc) eingeteilt, welche die anatomische Ausdehnung des Indextumors, das Vorhandensein regionaler Lymphknotenmetastasen und die Fernmetastasierung mit Organbefall berücksichtigt. Patienten mit Stadium 0 (Carcinoma in situ) wurden aus dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Die Zusammenarbeit mit dem Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München ermöglichte das Einsehen pathologischer Berichte.

Die Initialtherapie des Indextumors ist folgendermaßen definiert:

- Operativ, wenn das Karzinom durch eine Operation reseziert wurde
- Nicht-operative Maßnahmen stellen die Radiotherapie, Radio-Chemotherapie, Chemotherapie, Immuntherapie und Best Supportive Care dar. Best Supportive Care steht in der Onkologie für unterstützende Maßnahmen im Sinne der Palliativmedizin. Ziel ist es, Symptome der Krebserkrankung zu lindern, um den Patienten eine möglichst gute Lebensqualität zu ermöglichen.

3.5.3 Primärdiagnostik

Wie in der Einleitung bereits erläutert, ist die Primärdiagnostik bei Patienten mit einem histologisch gesicherten Mundhöhlenkarzinom umfangreich. Für diese Arbeit wurden bestimmte Variablen genauer betrachtet, vor allem mit dem Fokus auf die Panendoskopie und deren Stellenwert zur Detektion von synchronen Zweitkarzinomen:

- Erstmalige histologische Diagnosesicherung des Indextumors
- HNO-Status
- Bildgebung (CT/MRT)
- Indikation zur Panendoskopie
- Korrelation der Bildgebung (CT/MRT) mit dem Panendoskopiebefund
- Datum und Zeitpunkt der Panendoskopie
- Probeentnahme in der Panendoskopie

- Histologisch gesicherte Diagnosen aus der Panendoskopie
- Durchführung der starren Ösophagoskopie
- Vorherige Panendoskopien

Die erstmalige histologische Diagnosesicherung des Karzinoms kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: Die Erstvorstellung der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom erfolgt meist in der Ambulanz der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie oder der Hals-Nasen-Ohrenklinik. Hier erfolgt bei entsprechendem Verdacht eine Probeentnahme in Lokalanästhesie zur erstmaligen histologischen Diagnosesicherung. In manchen Fällen wird die Malignität erst im Rahmen der Panendoskopie anhand einer Biopsie durch Hals-Nasen-Ohren Ärzte oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen histologisch gesichert. Diese Dokumentation der erstmaligen histologischen Diagnosesicherung eines Karzinoms wurde nur für Patientenfälle mit einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik erhoben.

Der HNO-Status und die Bildgebung wurden für alle Patientenfälle erfasst: Für den HNO-Status (Spiegelbefund) wurde der Befund aus dem Konsiliarbericht herangezogen: Waren hier klinische Auffälligkeiten in Bezug auf ein synchrones Zweitkarzinom in Pharynx (Oropharynx und Hypopharynx) und/oder Larynx dokumentiert, so wurde der Spiegelbefund als „positiv“ bewertet. Klinische Auffälligkeiten waren beispielsweise Schleimhautveränderungen, Asymmetrien und Raumforderungen. Gab es keinen Anhalt für ein synchrones Zweitkarzinom wurde der HNO-Status als „negativ“ festgehalten. Zusätzlich wurden beschränkt beurteilbare Fälle erfasst, in denen der Befund nicht erhebbar oder unklar war.

Die Bildgebung (CT/MRT) wurde anhand der vorliegenden CT bzw. MRT Hals Befunde und der radiologischen Beurteilung erfasst. Die Bewertung erfolgte gleichermaßen wie bei dem HNO-Status. Klinische Auffälligkeiten, zum Beispiel Raumforderungen oder Asymmetrien mit Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom in Pharynx (Oropharynx und Hypopharynx) und Larynx wurden dokumentiert. Beispielhaft sind einige Formulierungen aus den Radiologiebefunden aufgezählt, wie klinische Auffälligkeiten dokumentiert wurden: Gewebsvermehrung und Kontrastmittelaufnahme an der rechten Vallecula, Asymmetrie der Glottis, Oropharynxwand imponiert links lateral etwas wandverdickt, Weichteilschwelung an der linken Stimmlippe und oropharyngeal.

In Vorarbeit auf die vorliegende Studie wurden zwei Kategorien zur Indikationsstellung aus dem praktischen Vorgehen am Klinikum Rechts der Isar in München (siehe 2.1) erörtert, die weiterhin wie folgt unterteilt wurden:

- Klinische Indikation in Bezug auf Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom:
 - Indikation gegeben durch HNO-Status
 - Indikation gegeben durch Bildgebung (CT/MRT)
 - Indikation gegeben durch HNO-Status und Bildgebung (CT/MRT)
- Primär andere Indikation, wobei der Ausschluss eines synchrones Zweitkarzinoms gleichzeitig inkludiert ist:
 - Indikation in Bezug auf Lokalisation und Tumorausdehnung des Indextumors
 - Indikation in Bezug auf Rezidivsituation des Indextumors
 - Sonstige Indikationen

Der Vergleich zwischen dem Befund der Bildgebung (CT/MRT) mit dem Panendoskopiebefund zeigte, ob die radiologischen Befunde in der Panendoskopie ebenso visibel waren und miteinander korrelierten. Eine Nicht-Korrelation bestand demnach, wenn beispielsweise in der Bildgebung befundete Asymmetrien oder Raumforderungen endoskopisch nicht zu erkennen waren.

Ausschlaggebend für die Relevanz der Panendoskopie in der Primärdiagnostik ist die histologisch gesicherte Diagnose aus den Probeentnahmen und deren Auswirkung auf die Therapie. Dafür wurde zunächst untersucht, ob im Rahmen der Panendoskopie biopsiert wurde und aus welchen Beweggründen.

Eine Panendoskopie kann grundsätzlich im Rahmen der operativen Therapie des Indextumors (intraoperativ) oder vor der operativen Therapie des Indextumors (präoperativ, d.h. zusätzliche Allgemeinanästhesie für Panendoskopie) erfolgen. Zudem kann eine Panendoskopie auch bei nicht-operativer Therapie des Indextumors in einer separaten Allgemeinanästhesie erfolgen.

Aus den pathohistologischen Befunden der eingesandten Probeentnahmen ließ sich entnehmen, ob ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom bestätigt werden konnte. Histologisch gesicherte Nebendiagnosen wurden zusätzlich ausgewertet.

Die starre Ösophagoskopie wurde mit den folgenden Variablen untersucht:

- Durchgeführt
- Abgebrochen
- Nicht durchgeführt

Bereits in der Vergangenheit durchgeführte Panendoskopien wurden bei allen Patientenfällen mit Jahresangabe dokumentiert.

3.5.4 Synchrones Zweitkarzinom

- Entität
- Lokalisation
- UICC-Stadium
- Therapie
- Therapieabweichung des Indextumors

Wie bei der Datenerfassung zum Erstkarzinom wurden im Falle eines synchronen Zweitkarzinoms die Entität, Lokalisation und das UICC-Stadium erfasst.

Die Lokalisationen wurden eingeteilt in:

- Mundhöhle
- Pharynx (Oro- und Hypopharynx)
- Larynx
- Ösophagus

Die Therapievariablen stimmen mit denen der Initialtherapie des Indextumors überein. Im Falle einer operativen Therapie wurde zwischen zwei Variablen unterschieden:

- Separate Operation für das synchrone Zweitkarzinom
- Simultane Resektion im Rahmen der Operation des Indextumors

Der Parameter „Therapieabweichung des Indextumors“ wurde mit der Entscheidungsfrage ja/nein festgelegt.

3.5.5 Nachkontrollen

Wenn in den routinemäßigen Nachkontrollen (sofern die Nachkontrollen im Haus erfolgten) bis Oktober 2020 kein Anhalt für neue Malignitätserscheinungen bestand, so wurde der weitere Verlauf dieses Patienten als unauffällig

dokumentiert. Festgehalten wurden außerdem das Auftreten von metachronen Zweitkarzinomen, aber auch Rezidive (mit und ohne Metastasen), Metastasen ohne Rezidiverscheinung, Lymphknoten Rezidive und Todesfälle. Wurde bei einem Patienten im Verlauf der Datenerhebung in der Nachkontrolle ein metachrones Mehrfachkarzinom/ Rezidiv diagnostiziert, so wurden diese als einzelne In-dextumore in die Studie aufgenommen.

3.6 Datenaufbereitung und -auswertung

Die Datenerfassung aller konsekutiven Patientenfälle mit einem Mundhöhlenkarzinom (n=191) in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum Rechts der Isar in München im Zeitraum von 01.01.2018 bis 31.12.2019 erfolgte über das Programm Microsoft® Excel für Mac (Version 16.56). Durch dreifaches Abgleichen der erstellten Excel-Dateien mit Daten aus dem SAP-System wurde die korrekte Datenerfassung sichergestellt. Diese Datenbanken wurden zur weiteren Analyse in das Statistikprogramm SPSS® (IBM® SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.0.0 (190) Armonk, NY: IBM® Corp.) und R (R Core Team, 2020, Version 4.0.1) importiert. Die zusätzliche Dokumentation von Patientenfallbeispielen erfolgte mit Microsoft® Word für Mac (Version 16.57).

Für die Identifikation potenzieller Risikofaktoren wurden unabhängige logistische Regressionsmodelle berechnet. Als binäre Zielgröße wurde das Merkmal Panendoskopie ja/nein betrachtet und als Einflussgröße der jeweilige Risikofaktor. Für die Prüfung der statistischen Signifikanz wurden Likelihood-Ratio-Tests (LRT) verwendet sowie die Risiken entlang der möglichen Ausprägungen der Risikofaktoren mit Hilfe von paarweise berechneten relativen Risiken verglichen. Der p-Wert ist mit dem klassischen Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Gibt es bestimmte Parameter, welche die Durchführung einer Panendoskopie beeinflussten?

4.1.1 Allgemeine Übersicht zur Durchführung einer Panendoskopie

Tab. 7 beschreibt die Häufigkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum Rechts der Isar in München im Zeitraum vom 01.01.2018 - 31.12.2019 (n=191). Von insgesamt 191 Fällen wurde in 31 Fällen eine Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt. Im weiteren Verlauf des Ergebnisteils werden die Patientenfälle mit einer Panendoskopie in Nachsorge und alio loco nicht aufgeführt.

Tab. 7.: Durchführung Panendoskopie von 191 Fällen in % (n)

Keine Panendoskopie	78,5% (150)
Panendoskopie in Primärdiagnostik	16,2% (31)
Panendoskopie in Nachsorge	3,7% (7)
Panendoskopie alio loco	1,6% (3)

4.1.2 Geschlecht und Alter

Tab. 8 spiegelt die Geschlechteraufteilung aller Fälle wider. So wurde bei Frauen in 12,3% eine Panendoskopie durchgeführt, bei Männern in 19,1%. Dabei waren Frauen im Durchschnitt etwas älter (Tab. 9).

Tab. 8.: Geschlechterverteilung in 191 Fällen in % (n)

	Gesamt (n=191*)	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik
Frau	42,4% (81)	82,8% (67)	12,3% (10)
Mann	57,6% (110)	75,4% (83)	19,1% (21)

*Alio loco (Mann n=2, Frau n=1) und Panendoskopien in Nachsorge (Mann n=4, Frau n=3) hier nicht aufgeführt.

Tab. 9.: Alter in Jahren

	Männer	Frauen
Mittelwert	61,9	66,2
Median	62,0	69,0
Minimum	29,0	24,0
Maximum	92,0	90,0

4.1.3 ASA-Klasse

Die in Tab. 10 aufgeführten Ergebnisse zeigen die Tendenz, dass bei einer höheren ASA-Klasse eine Panendoskopie häufiger durchgeführt wurde, jedoch ohne statistischen Nachweis.

Tab. 10.: ASA-Klasse der 191 Fälle in % (n)

	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik
Gesamt (n=178*)		
I	100% (10)	-% (-)
II	83,9% (73)	16,1% (14)
III	81,0% (64)	19,0% (15)
IV	50,0% (1)	50,0% (1)

*Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3), Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) und Fälle mit unbekannter ASA-Klasse (n=3) hier ausgeschlossen.

4.1.4 Tumorlokalisation

Für eine deskriptive Beschreibung fasst Tab. 11 die unterschiedlichen Tumorlokalisationen zusammen. Prinzipiell kann das Mundhöhlenkarzinom überall in der Mundhöhle auftreten, einige Regionen wie z.B. die Zunge oder der Mundboden sind jedoch häufiger betroffen. Aufgrund der Diskrepanz der Tumorgeschehen in bestimmten Lokalisationen resultiert hier eine konsekutive Unterrepräsentation von Regionen wie bspw. dem Gaumen. Dies ist auf die höhere Inzidenz von PECA (v.a. an der Zunge) im Vergleich zu bspw. Speicheldrüsentumoren (v.a. am Gaumen) zurückzuführen (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., & Deutsche Krebshilfe e.V., 2014; El-Naggar A.K. et al., 2017; Ihrler S. et al., 2021). Mit der

höchsten Fallzahl ist der Zungenrand gefolgt von dem Unterkiefer und vorderen Mundboden in dieser Studie zu nennen.

Tab. 11.: Tumorlokalisationen der 191 Fälle in % (n)

	Gesamt (n=181*)	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik
Zungenrand	26,5% (48)	75,0% (36)	25,0% (12)
UK ¹	17,7% (32)	96,9% (31)	3,1% (1)
Vorderer MuBo ²	11,0% (20)	80,0% (16)	20,0% (4)
Multilokal ³	9,4% (17)	82,4% (14)	17,3% (3)
Wangenschleimhaut	8,3% (15)	93,3% (14)	6,7% (1)
Seitlicher MuBo ⁴	5,5% (10)	80,0% (8)	20,0% (2)
OK ⁵	5,5% (10)	90,0% (9)	10,0% (1)
Weicher Gaumen	3,3% (6)	66,7% (4)	33,3% (2)
Zungenunterfläche	2,2% (4)	100% (4)	-% (-)
Zungengrund	2,2% (4)	50,0% (2)	50,0% (2)
Harter Gaumen	1,7% (3)	100% (3)	-% (-)
Zungenrücken	1,7% (3)	66,7% (2)	33,3% (1)
Gaumen überlappend	1,1% (2)	100% (2)	-% (-)
Unterlippe Innenseite	1,1% (2)	100% (2)	-% (-)
Hinterer MuBo ⁶	1,1% (2)	50,0% (1)	50,0% (1)
Mittlerer MuBo ⁷	1,1% (2)	50,0% (1)	50,0% (1)
Speicheldrüsen ⁸	0,6% (1)	100% (1)	-% (-)

*Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3) und Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) hier ausgeschlossen.

¹ Unterkiefer, ² vorderer Mundboden, ³ mehrere Teilbereiche überlappend, ⁴ seitlicher Mundboden, ⁵ Oberkiefer, ⁶ hinterer Mundboden, ⁷ mittlerer Mundboden, ⁸ Unterkieferspeicheldrüse

Für die statistische Überprüfung, inwiefern die Tumorlokalisation Einfluss auf die Durchführung einer Panendoskopie nahm, wurde das *Risiko* der Durchführung für die einzelnen Lokalisationen geschätzt. Wie in Material und Methodik 3.6 beschrieben, erfolgte diese Untersuchung anhand eines logistischen Regressionsmodells für binäre Zielgrößen.

Bevor der oben beschriebene Unterschied zwischen den einzelnen Tumorlokalisationen auf Signifikanz untersucht wurde, sollte der Likelihood-Ratio-Tests (LRT) zunächst prüfen, ob allgemein ein statistischer Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Panendoskopie und dem Merkmal Tumorlokalisation bestand (Ergebnis: $\chi^2 = 15,9$ mit 145,1 Freiheitsgraden; p -Wert: 0,144). Dieser p -

Wert ist größer als das klassische Signifikanzniveau von 0,05, somit konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Um dennoch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorlokalisationen auszumachen, erfolgte ein paarweiser Vergleich der relativen Risiken aller Tumorlokalisationen. Bestünde ein Effekt, würden sich einzelne Tumorlokalisationen in ihrem Risiko für eine Panendoskopie unterscheiden. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalisationen festgestellt werden, was sich mit dem Ergebnis des LRT deckt.

Die relative Betrachtung erlaubt dennoch einen Vergleich der unterschiedlichen Tumorlokalisationen: z.B. wurde eine Panendoskopie an dem schwieriger einsehbaren Zungengrund im Vergleich zum Zungenrand häufiger (nicht signifikant) durchgeführt (Abb. 6).

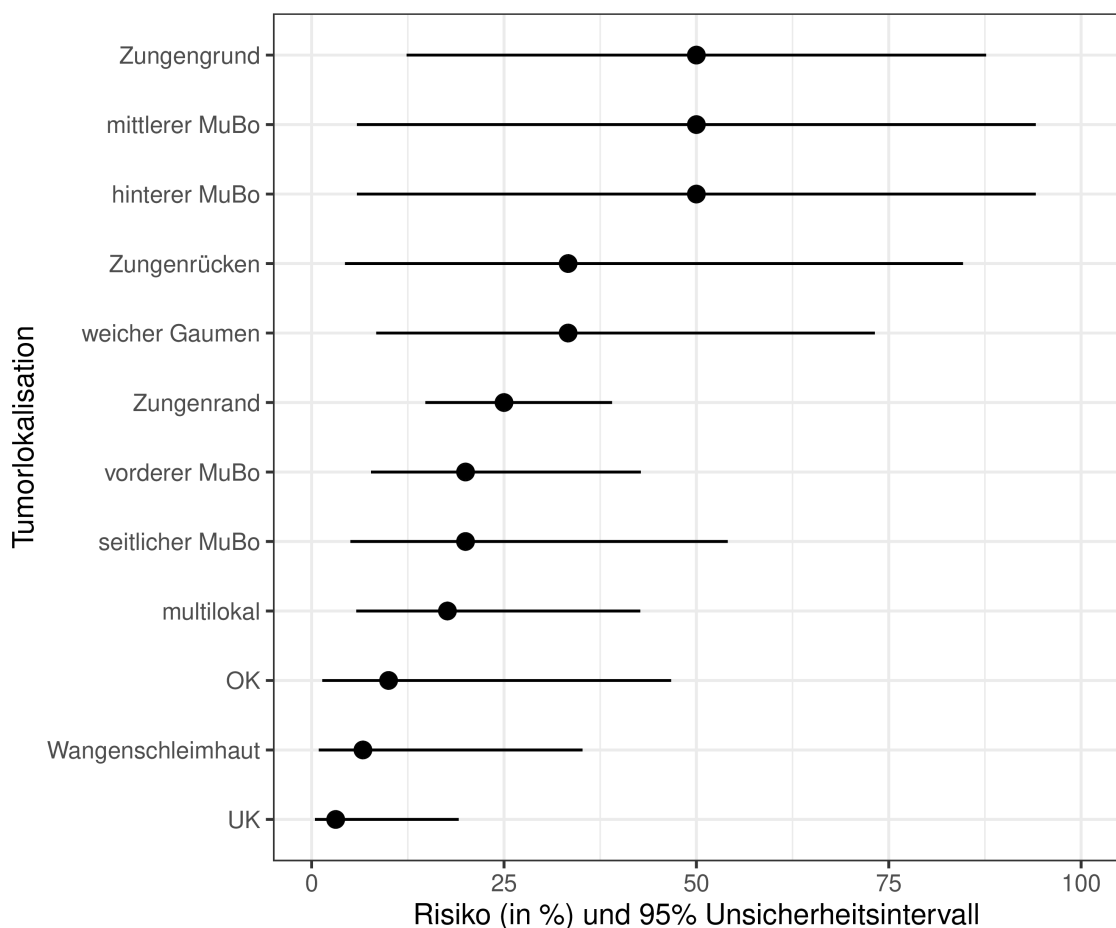


Abbildung 6.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit der Lokalisation.

4.1.5 Tumorentität

Wie in Tab. 12 zu sehen, machte das Plattenepithelkarzinom die Mehrzahl aller Entitäten mit 115 Fällen aus, gefolgt von Plattenepithelkarzinom Rezidiven. Sonstige Karzinome wie z.B. das Mukoepidermoidkarzinom waren vergleichsweise selten. Bei diesen seltenen Fällen fand keine endoskopische Untersuchung statt.

Tab. 12.: Entitäten der 191 Fälle in % (n)			
	Gesamt (n=181*)	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik
PECA	63,5%(115)	80,9% (93)	19,1% (22)
PECA Rezidiv	21,5%(39)	79,5% (31)	20,5% (8)
Metachrone	7,2%(13)	92,3% (12)	7,7% (1)
Mehrfachkarzinome **			
Sonstige***	7,7%(14)	100% (14)	-% (-)

*Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3) und Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) hier ausgeschlossen.
 ** bei 12 von 13 Fällen handelt es sich um Zweitkarzinome, bei einem Fall um ein Viertkarzinom
 *** sonstige Karzinome: Mukoepidermoidkarzinom (n=6), Adenoidzystisches Karzinom (n=3), Rezidiv eines Adenoidzystischen Karzinoms (n=1), Dermatofibrosarkom (n=1), Polymorphes Adenokarzinom (n=1), Adenokarzinom (n=1), Synovialsarkom (n=1).

4.1.6 UICC-Stadium

Die Ergebnisse in Tab. 13 sind inkohärent. Zwischen den einzelnen UICC-Stadien ist in Abb. 7 kein deutlicher Unterschied zu erkennen.

Tab. 13. UICC-Stadium der 191* Fälle in % (n)		
Gesamt (n=178*)	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik
I	91,7% (44)	8,3% (4)
II	81,0% (17)	19,0% (4)
III	75,0% (27)	25,0% (9)
IVa	79,6% (43)	20,4% (11)
IVb	85,7% (6)	14,3% (1)
IVc	91,7% (11)	8,3% (1)

Patienten mit UICC-Stadium 0 aus Studie ausgeschlossen
 *Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3), Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) und Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium (n=3) hier ausgeschlossen.

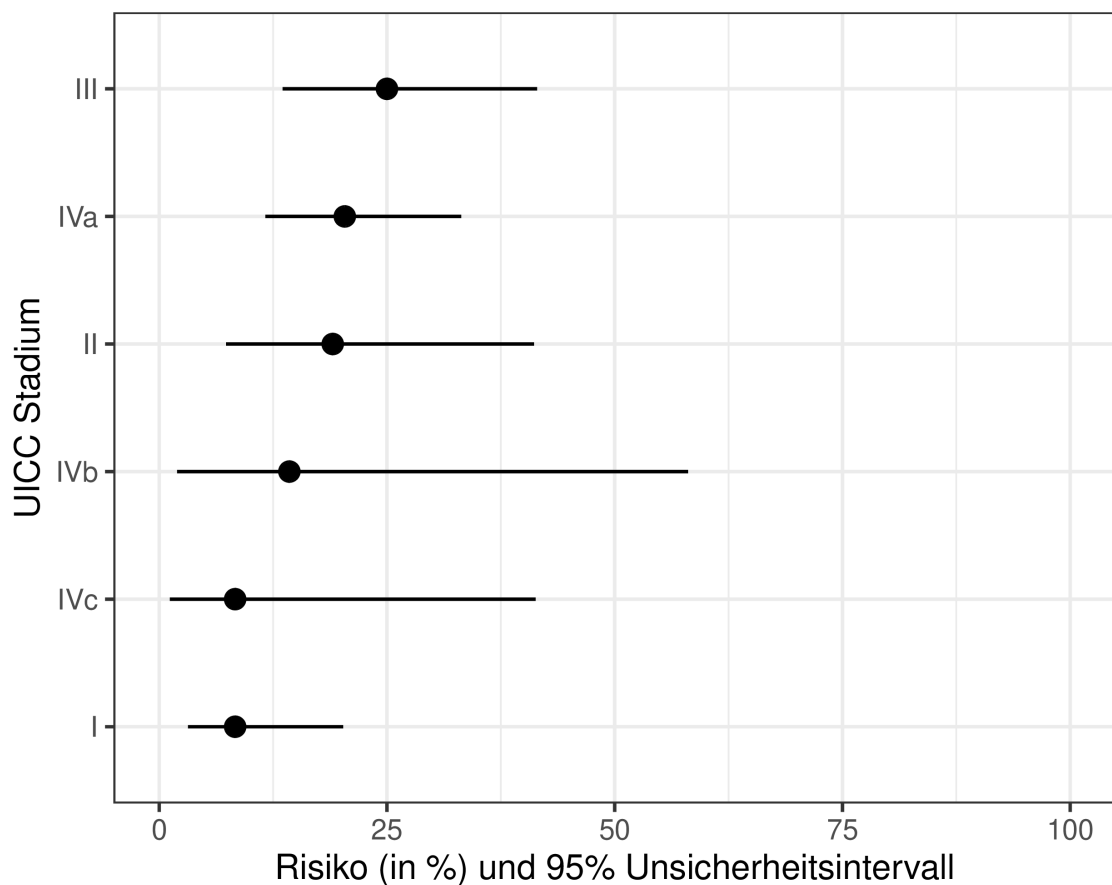


Abbildung 7.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit des UICC-Stadiums.

Auf Grundlage des LRT (Ergebnis: $\chi^2 = 5,8$ mit 155,7 Freiheitsgraden; p -Wert: 0,329) war kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Merkmal UICC-Stadium und der Panendoskopiedurchführung feststellbar.

Der Vergleich der relativen Risiken aller UICC-Stadien konnte keinen Effekt bestätigen, somit unterscheiden sich die einzelnen UICC-Stadien in ihrem Risiko für eine Panendoskopie nicht signifikant.

4.1.7 Risikofaktoren

Der LRT bestätigte einen signifikanten Einfluss der Risikofaktoren: Rauchen, Alkohol und Kombinationen (p -Werte siehe Tab. 14).

Tab. 14.: Risikofaktoren: Häufigkeiten in % (n)			
	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik	
Alkohol p=0,005 des LRT			
ja	73,7% (56)	26,3% (20)	p=0,007
nein	89,5% (94)	10,5% (11)	
Rauchen p<0,001 des LRT			
ja	73,4% (69)	26,6% (25)	p=0,002
nein	93,1% (81)	6,9% (6)	
Kombination p<0,001 des LRT			
Kein Alkohol und kein Rauchen	95,9% (71)	4,1% (3)	p-Werte siehe Abb. 10
Alkohol und kein Rauchen	76,9% (10)	23,2% (3)	
Kein Alkohol und Rauchen	74,2% (23)	25,8% (8)	
Alkohol und Rauchen	73,0% (46)	27,0% (17)	
Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3) und Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) hier nicht aufgeführt.			

Nachdem eine allgemeine Signifikanz der Risikofaktoren festgestellt werden konnte, sollte geprüft werden, ob bei einem gegebenen Risikofaktor die Panendoskopie häufiger durchgeführt wurde (Abb.8, 9). Gab ein Patient bei der Anamnese den Alkoholkonsum an, so wurde eine Panendoskopie um das Zweieinhalbfache signifikant ($p=0,007$) häufiger durchgeführt. Bei Vorliegen des Risikofaktors Rauchen wurde eine Panendoskopie um mehr als das Dreifache signifikant ($p=0,002$) häufiger durchgeführt.

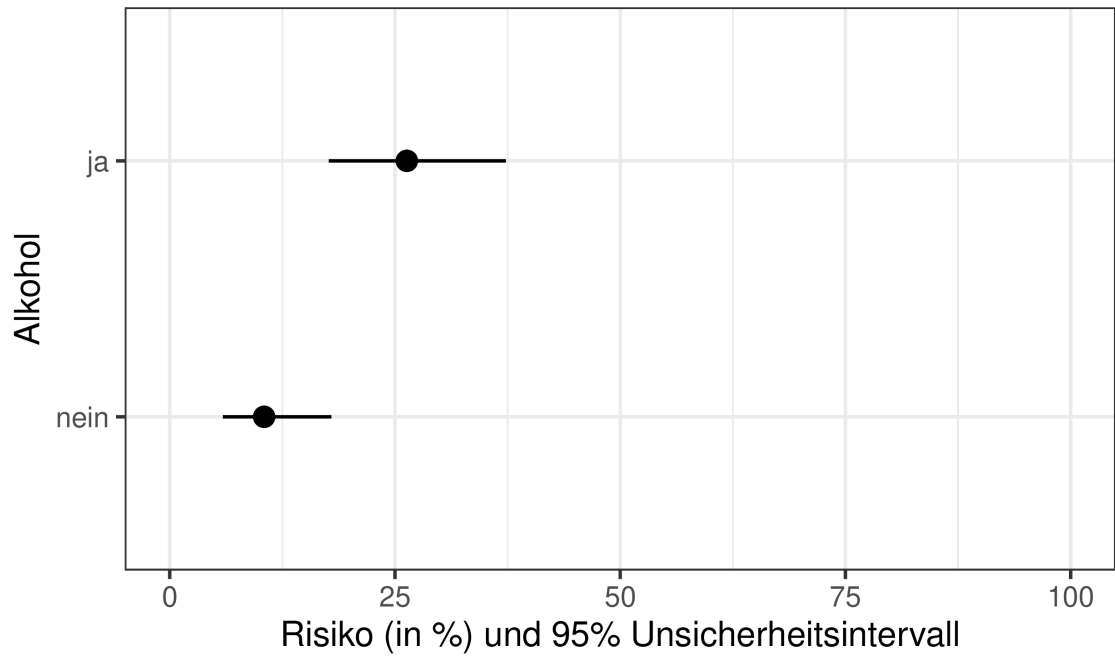


Abbildung 8.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Vorliegen des Risikofaktors Alkohol.

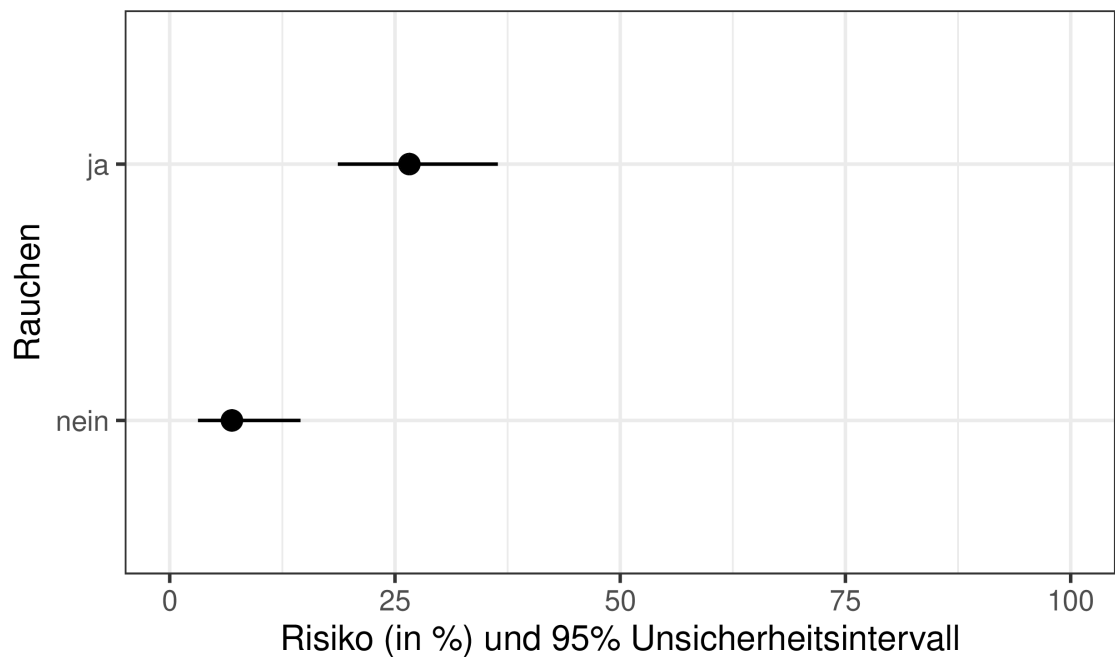


Abbildung 9.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Vorliegen des Risikofaktors Rauchen.

Bei Betrachtung der Risikofaktor Kombinationen (Abb.10) („kein Alkohol und kein Rauchen“, „kein Alkohol und Rauchen“, „Alkohol und Rauchen“) konnte ein

signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für die Kombination „Alkohol und kein Rauchen“ konnte kein statistisch gesicherter Effekt gemessen werden aufgrund zu niedriger Fallzahlen ($n=13$). Wenn die Kombination „Alkohol und Rauchen“ oder „kein Alkohol und Rauchen“ vorlag, so wurde eine Panendoskopie häufiger durchgeführt als bei nicht Vorliegen von Risikofaktoren.

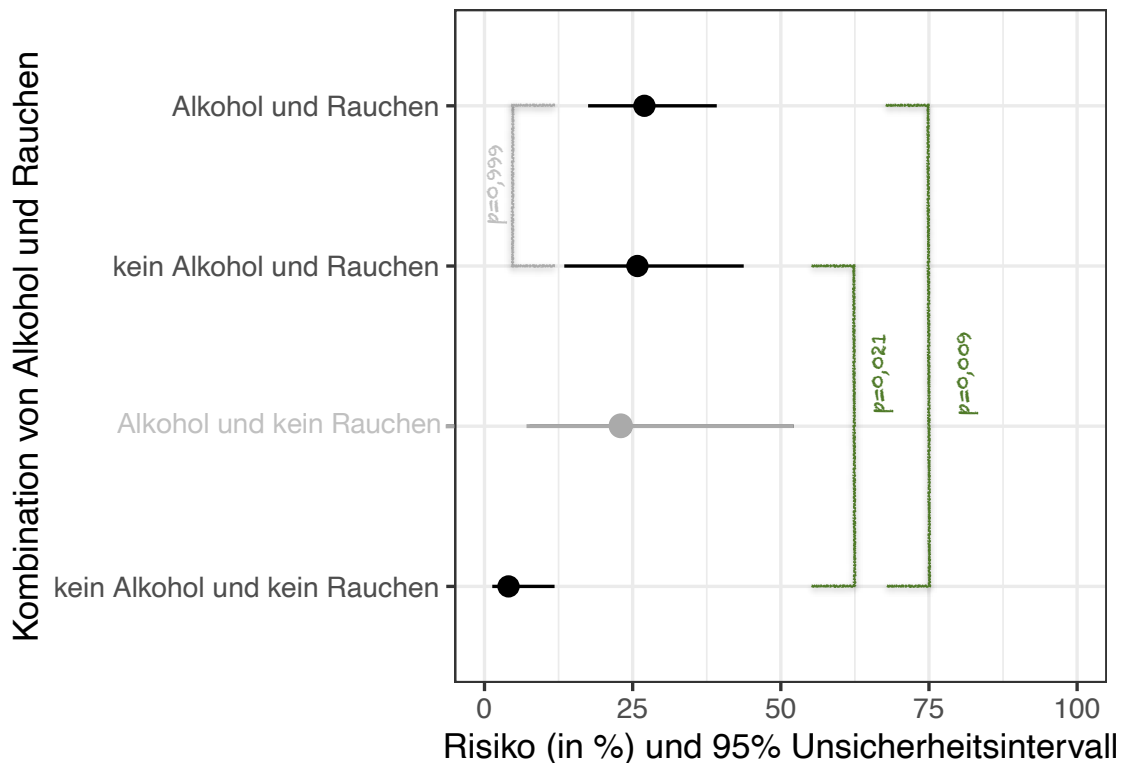


Abbildung 10.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Vorliegen/nicht Vorliegen oder der Kombination beider Risikofaktoren (Alkohol, Rauchen).

In einer weiteren Subanalyse (Abb. 11, 12) werden die Merkmale Rauchen und Alkohol nicht kombiniert, sondern bleiben als eigenständige Merkmale bestehen. Inwiefern beeinflusst der Risikofaktor Alkohol innerhalb der Gruppen „Rauchen“ und „Kein Rauchen“ zusätzlich die Durchführung der Panendoskopie? So liegt hier der zusätzliche Effekt von Alkohol nur in der Gruppe der Patienten ohne Risikofaktor Rauchen vor ($p=0,022$). Analog dazu stellte sich die Frage: Inwiefern beeinflusst der Risikofaktor Rauchen innerhalb der Gruppen „Alkohol“ und „Kein Alkohol“ zusätzlich die Durchführung der Panendoskopie? Der additional Effekt von Rauchen ist nur bei Patienten ohne Risikofaktor Alkohol ausgeprägt ($p=0,004$).

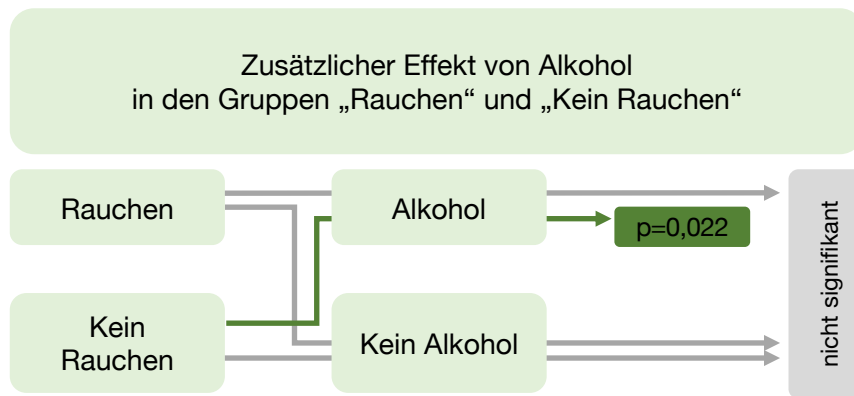


Abbildung 11.: Subanalyse zur Betrachtung des zusätzlichen Effektes von Alkohol in den Gruppen „Rauchen“ und „Kein Rauchen“

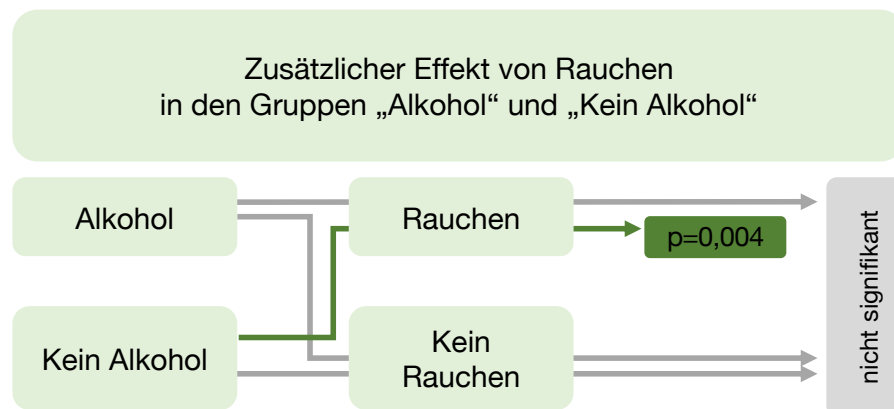


Abbildung 12.: Subanalyse zur Betrachtung des zusätzlichen Effektes von Rauchen in den Gruppen „Alkohol“ und „Kein Alkohol“

4.1.8 HNO-Status

Die tabellarische Darstellung zu den Häufigkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Bezug auf den HNO-Status ergibt:

Tab. 15.: HNO-Status der 191 Fälle in % (n)		
Gesamt (n=181*)	Keine Panendoskopie	Panendoskopie in Primärdiagnostik
Positiv (n=5)	40% (2)	60,0% (3)**
Negativ (n=160)	88,1% (141)	11,9% (19)***
beschränkte Beurteilbarkeit (n=16)	43,8% (7)	56,2% (9)****

*Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3) und Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) hier ausgeschlossen.
 ** Alle 3 Panendoskopien fanden präoperativ statt
 *** 7 intraop, 10 präop, 2 separate Narkosen ohne operative Therapie des Karzinoms.
 **** 3 intraop, 2 präop, 4 separate Narkosen ohne operative Therapie des Karzinoms.

Der in Abbildung 13 dargestellte Unterschied der relativen Risiken lässt die Aussage formulieren: Bei Patienten mit einem positivem und beschränkt beurteilbarem HNO-Status wurde eine Panendoskopie signifikant häufiger durchgeführt ($p < 0,001$) als bei Patienten mit einem negativem Spiegelbefund.

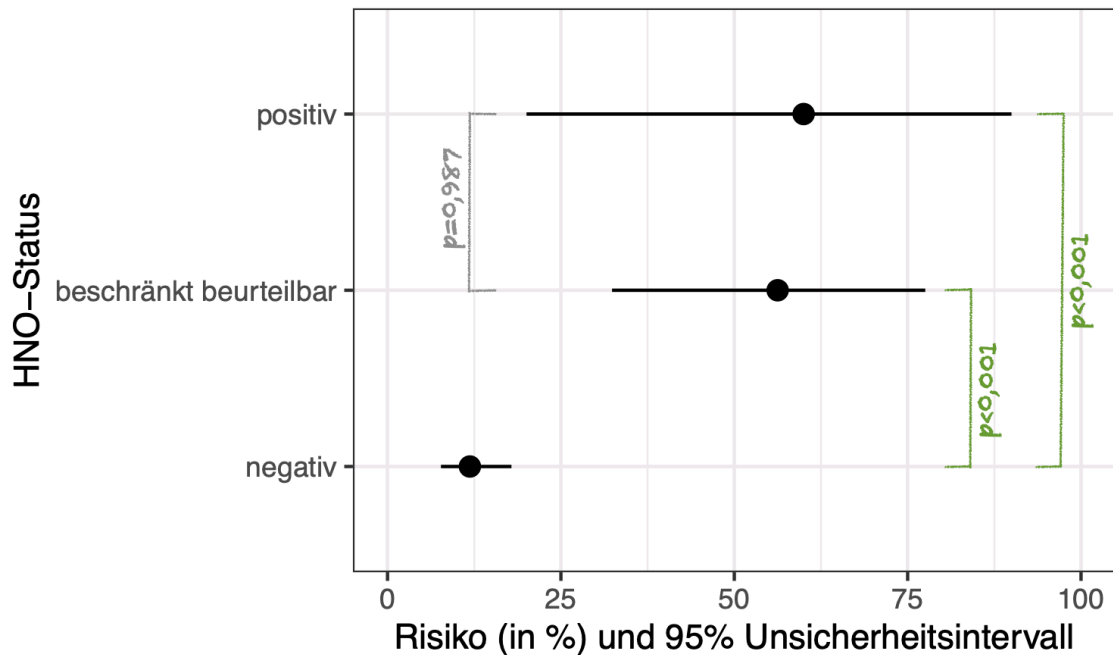


Abbildung 13.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit des HNO-Status.

4.1.9 Bildgebung

Tabelle 16 zeigt, dass ein positiver, d.h. auffälliger Befund in der Bildgebung im Vergleich zu einem negativen bzw. unbekanntem Befund häufiger mit einer Panendoskopie zu assoziieren war (40,0% vs. 15,3% bzw. 12,5%).

Tab. 16.: Radiologisch auffällige Befunde in der Bildgebung (CT/MRT) der 191 Fälle in % (n)

Gesamt (n=181*)	Keine Panendoskopie (n=150)	Panendoskopie in Primärdiagnostik (n=31)
positiv (n=15)	60,0% (9)	40,0% (6)
negativ (n=150)	84,7% (127)	15,3% (23)
unbekannt (n=16)	87,5% (14)	12,5% (2)

*Fälle mit Panendoskopie alio loco (n=3) und Fälle mit Panendoskopie in Nachsorge (n=7) hier ausgeschlossen.

Bei dieser Untersuchung liefert der LRT ein p-Wert von 0,083. Ein Effekt der Bildgebung auf die Durchführung einer Panendoskopie kann damit zum hier verwendeten Signifikanzniveau nicht bestätigt werden. Auch wenn der LRT keinen Effekt erkennt, so besteht ein signifikanter Unterschied zwischen positiven und negativen Befunden der Bildgebung. Bei Patienten mit einem radiologisch auffälligen Befund in der Bildgebung (CT/MRT) wurde eine Panendoskopie signifikant häufiger durchgeführt ($p=0,026$).

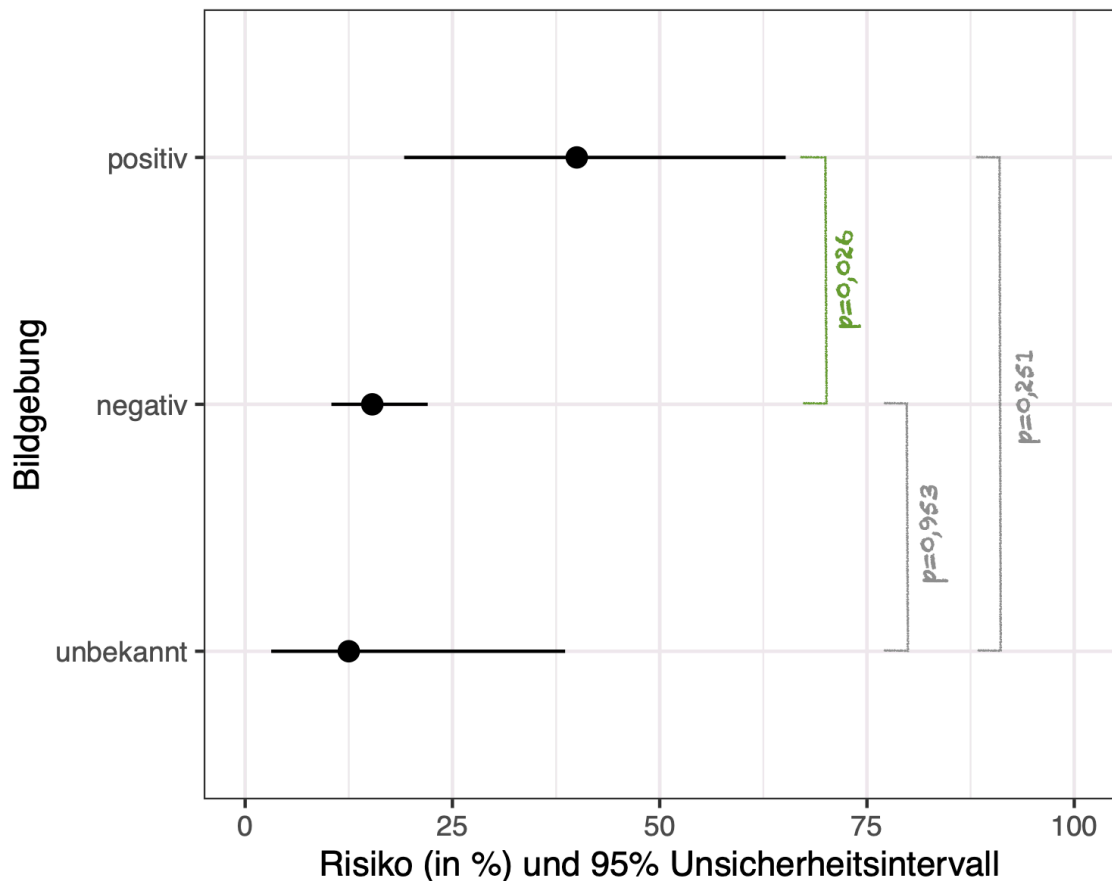


Abbildung 14.: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit der Bildgebung.

4.1.10 HNO-Status vs. Bildgebung

In diesem Abschnitt stellt sich die Frage, ob die Bildgebung oder der HNO-Status einen größeren Effekt auf die Durchführung einer Panendoskopie hatte.

Beim Vergleich der signifikanten relativen Risiken zwischen HNO-Status und Bildgebung wurde festgestellt, dass die betragsmäßig höheren relativen Risiken beim HNO-Status vorlagen. Dieser hat somit einen größeren Einfluss auf die Durchführung einer Panendoskopie als die Bildgebung, das ließen die Ergebnisse von 4.1.8. und 4.1.9. bereits vermuten.

4.2 Untersuchung der Panendoskopiefälle in der Primärdiagnostik

Nach Prüfung der beeinflussenden Parameter auf die Durchführung einer Panendoskopie, folgen im weiteren Verlauf die Indikationen und Ergebnisse der Panendoskopiefälle.

4.2.1 Indikationsstellung und Zeitpunkt der Panendoskopie

4.2.1.1 Indikation zur Panendoskopie

Tabelle 17 führt die Indikationen (Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom, Lokalisation und Tumorausdehnung des Index Tumors, Rezidivsituation) der 31 durchgeführten Panendoskopien in der Primärdiagnostik auf. Gründe für eine endoskopische Untersuchung können vielfältig sein, wobei keine Hauptindikation ausgemacht werden konnte.

Tab. 17.: Indikation zur Panendoskopie in Primärdiagnostik (n=31) in % (n)			
	(n=31)	Entität des Index Tumors	
In 22,5% (7) Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom			
gegeben durch:			
HNO-Status	3,2% (1)	• PECA	(n=1)
Bildgebung (CT/MRT)	16,1% (5)	• PECA	(n=4)
		• Metachrones Mehrfachkarzinom	(n=1)
HNO-Status + Bildgebung (CT/MRT)	3,2% (1)	• PECA	n=1)
Lokalisation und Tumorausdehnung des Index Tumors			
	25,8% (8)	• PECA	(n=8)
Rezidivsituation			
	29,0% (9)	• PECA*	(n=1)
		• PECA Rez.	(n=8)
Sonstige Indikation**			
	22,6% (7)	• PECA	(n=7)
* In diesem Fall bestand ein Verdacht auf ein Rezidiv eines sklerosierenden odontogenen Karzinoms. Histologisch gesicherte Abschlussdiagnose war dann ein PECA.			
** UICC Stadium \geq III (n=5), Risikofaktoren (n=5).			

4.2.1.2 Zusammenhang HNO-Status und Indikation

Inwiefern war der HNO-Status ausschlaggebend für die Indikationsstellung? Wird die Tabelle 18 betrachtet, so ist daraus zu lesen, dass in 26,3% der negativen Spiegelbefunde trotzdem eine Panendoskopie stattfand, und zwar mit der Indikationsstellung durch die Bildgebung. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten hier bis auf die deskriptive Häufigkeitsdarstellung keine weiterführenden statistischen Analysen vorgenommen werden.

Tab. 18.: Zusammenhang HNO-Status und Indikation bei einer Panendoskopie in Primärdiagnostik (n=31) in % (n)			
	HNO-Status: positiv (n=3)	negativ (n=19)	beschränkte Beurteilbarkeit (n=9)
Indikationen			
Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinoms gegeben durch:			
HNO-Status	33,3% (1)	0% (0)	0% (0)
Bildgebung (CT/MRT)	0% (0)	26,3% (5)	0% (0)
HNO- Status + Bildgebung (CT/MRT)	33,3% (1)	0 % (0)	0% (0)
Tumorausdehnung und Lokalisation des Indextumors			
	33,3% (1)	21,1% (4)	33,3% (3)
Rezidivsituation			
	0% (0)	21,1% (4)	55,6 % (5)
Sonstige Indikation*			
	0% (0)	31,6% (6)	11,1% (1)
* UICC-Stadium \geq III (n=5), Risikofaktoren (n=5).			

4.2.1.3 Indikation durch Bildgebung (CT/MRT): Korrelation Radiologie- und Panendoskopiebefund

Hier stellte sich die Frage, ob der Befund ergebend aus der Bildgebung mit dem in der Panendoskopie korrelierte. Keiner der auffälligen Befunde ergebend nur aus der Bildgebung konnte in einer anschließenden Panendoskopie bestätigt werden. Ergab sich eine Auffälligkeit jedoch aus Spiegeluntersuchung und

Bildgebung gemeinsam, so war diese im Panendoskopiebefund zu 100% (1 von 1 Fall) auch visibel.

4.2.1.4 Auswirkungen bestimmter Variablen auf den Zeitpunkt der Panendoskopie

Folgend sollen die Einflussfaktoren auf den Zeitpunkt der Panendoskopie und die möglichen Auswirkungen des Zeitpunktes untersucht werden. Tab. 19 zeigt die möglichen Zeitpunkte (intra-, präoperativ oder Zeitpunkt innerhalb nicht operativer Therapie) auf. Bei PECA Rezidiven wurde die Panendoskopie am häufigsten präoperativ durchgeführt.

Tab. 19.: Zeitpunkt der Panendoskopie in Primärdiagnostik (n=31) in % (n)

Zeitpunkt Panendoskopie	intraoperativ*	präoperativ**	Zeitpunkt innerhalb nicht-operativer Therapie***
PECA Primarius (n=22)	40,9% (9)	50,0% (11)	9,1% (2)
PECA Rezidiv (n=8)	12,5% (1)	50,0% (4)	37,5% (3)

Hier metachrones Mehrfachkarzinom nicht aufgeführt.
 * im Rahmen der operativen Therapie des Karzinoms.
 ** separate Narkose für Panendoskopie vor der operativen Therapie des Karzinoms.
 *** separate Narkose für Panendoskopie bei nicht-operativer Therapie des Karzinoms (RCT (n=3), BSC (n=1), IT(n=1)).

Hatten bestimmte Variablen Auswirkung auf den Zeitpunkt der Panendoskopie? Folgende Variablen wurden anhand statistischer Berechnungen (siehe Material und Methodik: 3.6.) geprüft:

- **ASA-Klasse**
- **Indikation**
- **Erstmalige Diagnosesicherung des Indextumors**

Bei keiner der Variablen konnte ein statistisch signifikanter Effekt im LRT auf den Zeitpunkt der Panendoskopie belegt werden. Tabelle 20, 21 und 22 zeigen die Häufigkeitsverteilungen der geprüften Variablen.

ASA-Klasse

Die in Tabelle 20 aufgezeigten Ergebnisse sind inkohärent.

Tab. 20.: Auswirkung der ASA-Klasse auf den Zeitpunkt der Panendoskopie bei 31* Fällen in % (n)

(n=30)	intraoperativ	präoperativ	Zeitpunkt innerhalb nicht-operativer Therapie **
II (n=14)	42,9% (6)	50,0% (7)	7,1% (1)
III (n=15)	26,7% (4)	46,7% (7)	26,7% (4)
IV (n=1)	-% (-)	100% (1)	-% (-)

kein Fall mit Klasse „I“, „V“ oder „VI“.
 * Fälle mit unbekannter ASA-Klasse (n=1) hier ausgeschlossen.
 ** separate Narkose nur für Panendoskopie vor nicht-operativer Therapie des Karzinoms (RCT (n=4), BSC (n=1), IT(n=1)).

Indikation

Die Ergebnisse aus Tab. 21 zeigen, dass bei einer Indikationsstellung in Bezug auf Tumorausdehnung und -lokalisierung die Panendoskopie häufiger zeitgleich mit der operativen Therapie (intraoperativ) erfolgte, bei einer Rezidivsituation hingegen eher separat vor der Operation (präoperativ).

Tab. 21.: Zusammenhang Indikation und Zeitpunkt einer Panendoskopie (n=31) in % (n)

Indikation	intraoperativ	präoperativ	Zeitpunkt innerhalb nicht-operativer Therapie*
Verdacht auf synchrones Zweitkarzinom gegeben durch:			
HNO-Status	-% (-)	100% (1)	-% (-)
Bildgebung (CT/MRT)	60,0% (3)	20,0% (1)	20,0% (1)
HNO-Status + Bildgebung (CT/MRT)	-% (-)	100% (1)	-% (-)
Tumorausdehnung und Lokalisation des Index Tumors			
	50,0% (4)	37,5% (3)	12,5% (1)
Rezidivsituation			
	11,1% (1)	44,4% (4)	44,4% (4)
Sonstige Indikation**			
	28,6% (2)	71,4% (5)	-% (-)

* separate Narkose nur für Panendoskopie vor nicht-operativer Therapie des Karzinoms (RCT (n=4), BSC (n=1), IT (n=1)).
 ** UICC-Stadium \geq III (n=5), Risikofaktoren (n=5).

Erstmalige Diagnosesicherung des Indextumors

Bei intern gesicherter Diagnose (erstmalige Diagnosesicherung vor Panendoskopie) des Indextumors fanden die Panendoskopie und operative Therapie mit 43,8% häufiger in einer Sitzung statt (intraoperativ). Dabei ist die Anzahl der Panendoskopien, die separat in ITN vor der Operation durchgeführt wurden mit 37,5%, hervorzuheben. Bei einer von extern (alio loco: außerhalb der Klinikums Rechts der Isar) vorliegenden Diagnose wurde die Panendoskopie mit 57,1% häufiger präoperativ durchgeführt. Bei noch nicht erfolgter Diagnosesicherung (erstmalige Diagnosesicherung in Panendoskopie) wurde die Panendoskopie zur Diagnosesicherung konsekutiv in allen Fällen gesondert vor der operativen Therapie (62,5%) durchgeführt.

Tab. 22.: Auswirkung der Art und Weise der Diagnosesicherung des Indextumors auf den Zeitpunkt der Panendoskopie bei 31 Fällen in % (n)

Zeitpunkt Panendoskopie	intraoperativ	präoperativ	Zeitpunkt innerhalb nicht-operativer Therapie *
Erstmalige Diagnosesicherung			
Vor Panendoskopie (n=16)	43,8% (7)	37,5% (6 ^{**})	18,8% (3)
Alio loco (n=7)	42,9% (3)	57,1% (4)	-% (-)
In Panendoskopie (n=8)	-% (-)	62,5% (5)	37,5% (3)

*separate Narkose nur für Panendoskopie bei nicht-operativer Therapie des Karzinoms (RCT (n=4), BSC (n=1), IT(n=1)).

** bei 3 davon war die Panendoskopie aufgrund einer Rezidivsituation indiziert

4.2.2 Histologisch gesicherte Diagnosen der Panendoskopiefälle und deren Auswirkungen auf die Therapie des Indextumors

4.2.2.1 Probeentnahme in Panendoskopie: Konnte der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom bestätigt werden?

Von den 31 durchgeführten Panendoskopien wurde in 67,7% (n=21) eine Gewebeprobe entnommen, in 32,3% (n=19) wurde nicht biopsiert. Der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom ergab sich im Vorhinein klinisch durch den Spiegelbefund und/ oder radiologisch durch die Bildgebung oder erst während der endoskopischen Untersuchung. Keiner der verdächtigten Fälle erwies sich

tatsächlich als ein synchrones Zweitkarzinom. Nebenbefundlich konnten beispielsweise Zysten und Leukoplakien diagnostiziert werden.

Tab. 23.: Gründe und Ergebnisse der Probeentnahme (n=21) in % (n)		
Klinischer/ radiologischer V.a. synchrones Zweitkarzinom (vor Panendoskopie *)		
19,0% (4)	Bestätigung des Verdachts	-
	Keine Bestätigung des Verdachtes und kein Nebenbefund	n=3
	Keine Bestätigung des Verdachtes, aber Nebenbefund	n=1 <i>Vallekula-Zyste und Hypopharynx-Zyste links</i>
V.a. synchrones Zweitkarzinom ergab sich erst in Panendoskopie		
9,5% (2)	Bestätigung des Verdachts aus Panendoskopie	-
	Keine Bestätigung des Verdachtes und kein Nebenbefund	n=1
	Keine Bestätigung des Verdachtes, aber Nebenbefund	n=1 <i>Leukoplakie auf der Stimmlippe rechts und auf apikaler Tonsillenloge, Leukoplakie am harten Gaumen</i>
Lokalisation und Ausdehnung des Primarius**		
47,6% (10)		
sonstige Gründe***		
23,8% (5)	Ohne Nebenbefund	n=4
	Mit Nebenbefund	n=1 <i>Epiglottiszyste rechts</i>
*d.h. Verdacht ergab sich aus Bildgebung und/ oder HNO-Status		
** gleichzeitig erstmalig histologische Diagnosesicherung (n=6), Diagnose des Primarius bereits histologisch gesichert (n=3), 1 Sonderfall mit Diagnosesicherung nach Panendoskopie		
*** Nachbiopsie (n=3), erstmalig histologische Diagnosesicherung des Primarius (n=1), V.a. Zyste (n=1)		

4.2.2.2 Einfluss des Zeitpunktes der Panendoskopie auf Probeentnahme

Fand die Panendoskopie mit der Operation in einer Sitzung statt (intraoperativ), so wurde in 70% nicht biopsiert. Fand die Panendoskopie vor der Operation statt

(präoperativ), so wurde in 86,7% biopsiert. Dieser Vergleich erreicht nicht das festgelegte Signifikanzniveau, gibt mit $p=0,08$ und dem positiven LRT ($p=0,008$) jedoch einen Hinweis auf einen statistischen Unterschied.

Tab. 24.: Zusammenhang Zeitpunkt und Probeentnahme (n=31) in % (n)

	Keine PE 32,3 % (10)	PE 67,7 % (21)
Zeitpunkt der Panendoskopie		
intraoperativ	70,0% (7)	30% (3)
präoperativ	13,3% (2)	86,7% (13)
Zeitpunkt innerhalb nicht-operativer Therapie *	16,7% (1)	83,3% (5)

*separate Narkose nur für Panendoskopie vor nicht-operativer Therapie des Karzinoms (RCT (n=4), BSC (n=1), IT(n=1)).

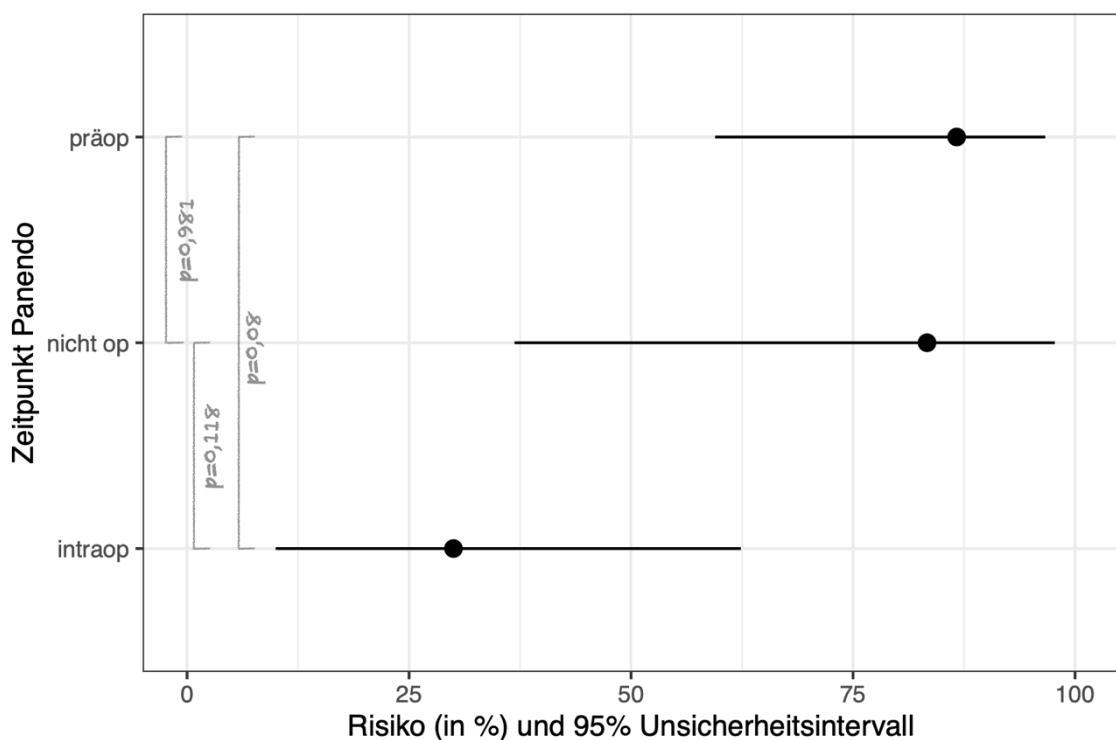


Abbildung 15: Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Biopsie in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Panendoskopie.

4.2.3 Mögliche Komplikationen und Risiken einer Panendoskopie

4.2.3.1 Übersicht der Komplikationen und Risiken

Aus der Durchsicht der Panendoskopie OP-Berichte und Aufklärungsbögen zur Panendoskopie lässt sich eine Übersicht der wichtigsten Komplikationen und Risiken einer Panendoskopie zusammenstellen:

- Verletzungen der Schleimhaut bis hin zum Durchstoßen (Perforation) der Luftröhre, Kehlkopf oder Speiseröhre.
- Zahnschäden
- Verletzung von Lippe, Zunge oder Zungennerven, Kiefergelenk und HWS
- Blutungen (besonders bei bestehenden Ösophagusvarizen)
- Verwachsungen und Narbenbildung in der Speiseröhre mit Bildung von Engstellen (mit Schluckstörung)
- Schwellungen am Stimmband
- Schwellung im Kehlkopf mit Atemnot

4.2.3.2 Starre Ösophagoskopie

Bei mehr als der Hälfte aller Panendoskopiefälle wurde eine starre Ösophagoskopie durchgeführt.

Tab. 25.: Starre Ösophagoskopie bei 31 Fällen einer Panendoskopie* in % (n)

Durchgeführt	Abgebrochen	Nicht durchgeführt
58,1% (18)	6,5% (2)	12,9% (4)
*bei 7 Fällen keine Angaben (unbekannt) deshalb nicht aufgeführt.		
Gründe für einen Abbruch waren:		Gründe für Nichtdurchführung
<ul style="list-style-type: none"> • Verengung oberer Ösophagusphinkter • Nichtmobilisierbarkeit der HWS (z.B. Plattenosteosynthese im HWS-Bereich) 		<ul style="list-style-type: none"> • Postradiogene Ösophagusstenose • Bereits erfolgte Panendoskopie in der Vergangenheit • Stark eingeschränkte Mundöffnung • Fehlender Aufklärungsbogen

5. Diskussion

Die Panendoskopie ist ein Standardverfahren beim Staging von oralen Plattenepithelkarzinomen (Metzger et al., 2019; Priante A.V. et al., 2011; Sharma S.J. et al., 2013; Stoeckli S.J. et al., 2001). Die Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik bezieht sich in der deutschen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) ausschließlich auf die Detektion von synchronen Zweitumoren. Für die Indikationsstellung werden dabei nur das Vorliegen von klinischen Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung und/ oder der Bildgebung berücksichtigt (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Der Stellenwert in Bezug auf die Detektion von synchronen Malignitäten im oberen Aerodigestivtrakt ist allerdings fraglich (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Außerdem obliegt die Anordnung der Panendoskopie in der Praxis noch weiteren Einflussfaktoren. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Mundhöhlenkarzinomen führt nicht selten zu differenten Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Die Durchführung der Panendoskopie führt bei Hals-Nasen-Ohren-Ärzten und den Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen zu unterschiedlichen Ansichten.

Anhand der Ergebnisse (Abb. 16) aus der retrospektiven Bestandsaufnahme von 191 Patientenfällen mit einem Mundhöhlenkarzinom lässt sich nun diskutieren, inwiefern die Panendoskopie als Baustein der Primärdiagnostik dem Patienten einen Benefit verschafft hat. Aus der daraus resultierenden Risiko-Nutzen-Analyse soll schlussendlich eine Empfehlung für die praktische Anwendung der Panendoskopie im Staging am Klinikum Rechts der Isar ausgesprochen werden.

5.1 Material- und Methodenkritik

5.1.1 Eingeschränkte Vergleichbarkeit und Interpretation der Ergebnisse

Basis dieser Untersuchung war eine Bestandsaufnahme aus Daten des Klinikums Rechts der Isar in München über den Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019. Das Patientengut umfasst Fälle mit einem Mundhöhlenkarzinom,

dabei entspricht der Indextumor in den meisten Fällen einem Plattenepithelkarzinom als Primarius. Ein Mundhöhlenkarzinom schließt in dieser Dissertation auch Rezidive eines Plattenepithelkarzinoms und andere seltene Tumorarten als Indextumor ein. Diese Untersuchung beschränkt sich topographisch auf die Detektion synchroner Zweitkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt (Pharynx, Larynx) und Ösophagus, die Lunge wurde ausgeschlossen.

Die Definition eines synchronen Zweitkarzinoms ist variabel und wird in Studien unterschiedlich beschrieben (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Maisel R.H. & Vermeersch H., 1981; Metzger et al., 2019; Sharma S.J. et al., 2018; Snow G.B. & N., 1991; Stoeckli S.J. et al., 2001). In dieser Arbeit ist das synchrone Zweitkarzinom als ein solches definiert, das gleichzeitig mit dem Indextumor oder innerhalb von sechs Monaten diagnostiziert wird (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Metzger et al., 2019; Snow G.B. & N., 1991). Von dieser Definition unterscheidet sich das synchrone Zweitkarzinom, das als solches nur dann definiert wird, wenn es gleichzeitig in der Panendoskopie mit dem Indextumor diagnostiziert werden konnte (Stoeckli S.J. et al., 2001). In einigen Publikationen wird zusätzlich zwischen synchron und simultan unterschieden (Maisel R.H. & Vermeersch H., 1981; Sharma S.J. et al., 2018). Diese unterschiedlichen Studiendesigns erschweren bzw. machen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der Literatur und somit die Interpretation unmöglich.

Kritisch zu betrachten ist außerdem der Diagnosezeitpunkt der synchronen Zweitkarzinome, da die meisten Karzinome zunächst klinisch symptomlos sind und die Patientengruppen, die davon betroffen sind, häufig vorliegende Symptome ignorieren (Stoeckli S.J. et al., 2001). In dieser Studie als metachrone Karzinome definierten Malignitäten könnten somit auch tatsächlich synchrone Karzinome sein.

5.1.2 Number needed to harm (NNH) anstelle Number needed to treat (NNT)

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine Bestandsaufnahme. Im Gegensatz zu klinischen Studien bei welchen meist untersucht wird, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein Ereignis des entsprechenden Endpunkts (bspw. Herzinfarkt) zu verhindern (Number needed to treat (NNT)),

wurden in der vorliegenden Untersuchung viele Merkmale (s. Material und Methoden) in Bezug auf Panendoskopie ja/nein untersucht. Bei vorliegender Untersuchung liegt keine klinische Studie vor bzw. liegt in dieser Untersuchung kein "Treatment" vor. In einem solchen Fall wird das "T" in NNT oft durch ein "H" für Harm (Number needed to harm (NNH)) ersetzt. Dazu kann ein konkretes Beispiel betrachtet werden: Es geht um den Endpunkt "Panendoskopie ja/nein". Für das Merkmal Rauchen wurde ein Risiko für eine Panendoskopie von 26,6% für Raucher und 6,9% für Nichtraucher geschätzt. Der Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern war damit:

$$\text{ARR} = 26,6 - 6,9 = 19,7$$

$$\text{NNH} = 1 / 0.197 = 5,08$$

Rein statistisch betrachtet, mussten 5 Personen rauchen, damit bei einer zusätzlichen Person eine Panendoskopie durchgeführt wurde. Es gibt in dieser Untersuchung also nicht einen einzigen NNT bzw. NNH-Wert, sondern zu jedem Merkmal einen. Diese Studie wurde so konzeptioniert, dass ein repräsentativer Zeitraum von 2 Jahren untersucht wurde, in dem sich insgesamt 191 Fälle mit einem Mundhöhlenkarzinom ergaben.

5.1.3 Mangelnde Standardisierung des Panendoskopieablaufs

Die Durchführung der Panendoskopie ist nicht standardisiert. Jedes Klinikum entscheidet in welchem Ausmaß und mit welchem technischen Equipment (starre oder flexible Endoskopie) eine Panendoskopie stattfindet. Am Klinikum Rechts der Isar in München ist die Bronchoskopie kein Teil der Panendoskopie in der Primärdiagnostik. Von solch einer Handhabung wird auch in anderen Studien berichtet, doch schließen manche Studien auch die Ösophagoskopie aus der Panendoskopie aus (Koerdt S. et al., 2021). In anderen Publikationen werden wiederum Ergebnisse präsentiert, die sich auf eine Panendoskopie einschließlich einer Bronchoskopie beziehen (Metzger et al., 2019; Noor A. et al., 2018; Sharma S.J. et al., 2018; Stoeckli S.J. et al., 2001).

5.1.4 Personenabhängige Dokumentation und andere die Datenauswertung erschwerende Komponenten

Die Komplexität der individuellen Patientenfälle in der Onkologie ist nur schwer auf bestimmte Parameter zu reduzieren - ohne solch eine Reduzierung und Vereinheitlichung in tabellarischer Darstellung ist eine statistische Analyse jedoch nicht möglich.

Die Daten stammen aus zahlreichen Dokumentationsunterlagen aus interdisziplinären Bereichen (siehe 3.5 Datenerhebung). In der Dokumentation waren Personen unterschiedlicher Berufsgruppen und konsekutiv unterschiedlichem medizinischem Hintergrundwissen involviert, was die Objektivierbarkeit dieser Daten unmöglich macht. Zudem sind Patientenangaben immer subjektiv und nicht alle Angaben, beispielsweise in Bezug auf Risikofaktoren, wahrheitsgemäß.

Bei Beteiligung zahlreicher Personen eines Klinikums an der Dokumentation resultiert eine gewisse Uneinheitlichkeit. Anhaltend am Beispiel der Risikofaktoren wurden zum Beispiel bestimmte anamnestische Angaben vom Behandler abhängig unterschiedlich festgehalten: Eine genaue Erfassung des Tabakkonsums in pack years war selten der Fall, weshalb die Parameter Alkohol- und Tabakkonsum mit „ja“/ „nein“ oder „früher“ aufgenommen wurden. Ein anderes Beispiel für die personeneigene Dokumentation ist die Diagnoseangabe in Arztbriefen: Die Diagnose eines Rezidivs und des Zweitkarzinoms wurden nicht immer nach gleichen Kriterien gestellt. Tumorlokalisationen wurden teilweise anatomisch andersartig wahrgenommen und beschrieben. In ähnlicher Weise wurden subtile Befunde während der Panendoskopie, welche die Behandlungsentscheidungen beeinflussten, in OP-Berichten unterschiedlich detailliert dokumentiert, was eine endgültige Analyse schwierig machte. Vage Formulierungen, wie „Proben an unterschiedlichsten Stellen entnommen“ (Patientenfall Nr. 40) erschwerten die Datenauswertung.

5.2 Bewertung der Ergebnisse

Vor Bewertung der Ergebnisse (Abb.16) aus der retrospektiven Bestandsaufnahme von 191 Patientenfällen mit einem Mundhöhlenkarzinom, sollen diese zunächst in schematischer Darstellung als Übersicht dienen.

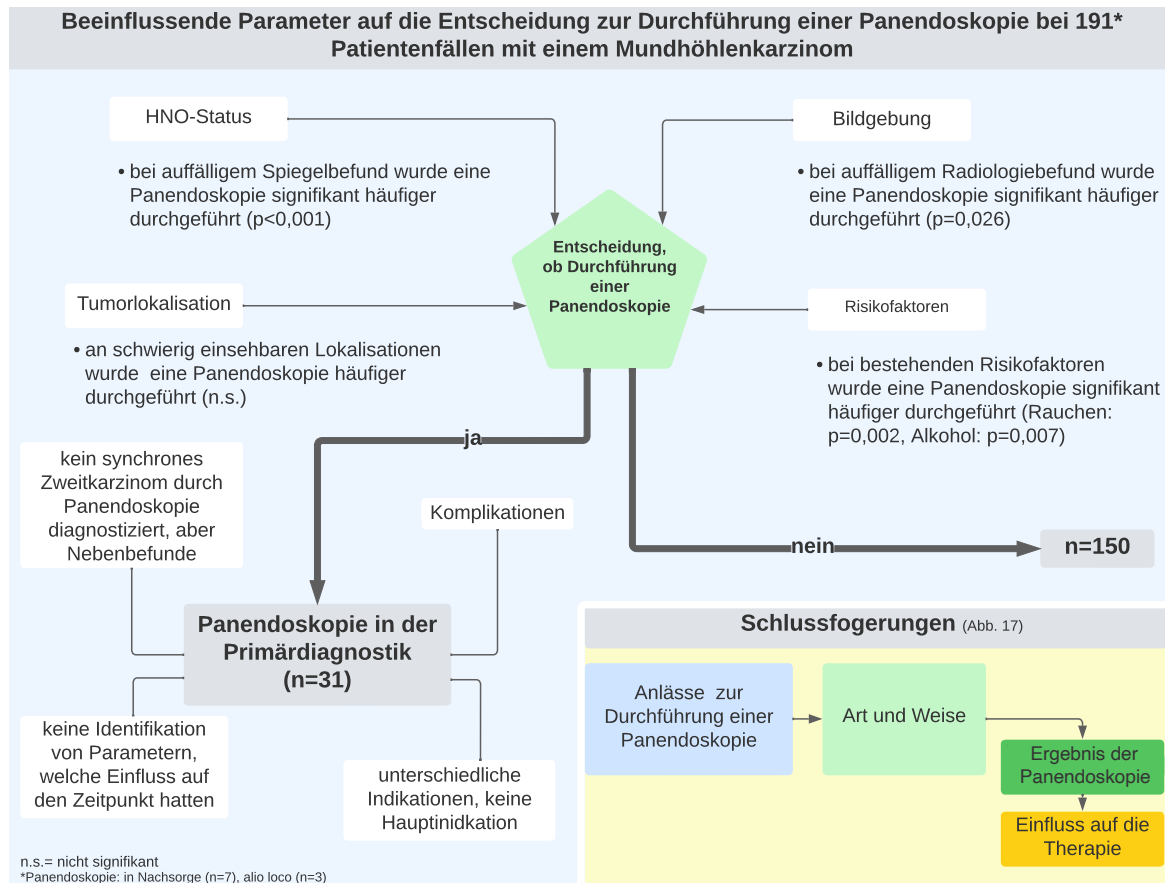


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Ergebnisse

5.2.1 Beeinflussende Parameter

Aus der retrospektiven Bestandsaufnahme von 191 Patientenfällen mit einem Mundhöhlenkarzinom wurden bestimmte Variablen geprüft: Inwiefern hatten

- ASA-Klasse
- Tumorlokalisation
- Tumorentität
- UICC-Stadium
- Risikofaktoren
- HNO-Status und
- Bildgebung

einen Einfluss auf die Entscheidung, eine Panendoskopie in Allgemeinanästhesie im Rahmen der Primärdiagnostik durchzuführen?

ASA-Klasse

Vor jeder Operation findet ein Anästhesie-Vorgespräch zwischen dem Patienten und einem Anästhesisten als Entscheidungsgrundlage für die Anästhesieform und zur Abschätzung des perioperativen Risikos statt. Je höher das Anästhesierisiko, desto höher ist die Einstufung in der ASA-Klassifikation (Tab. 6). Entgegen der Vermutung, dass bei Einstufung in eine höhere ASA-Klasse eine Panendoskopie in Primärdiagnostik seltener durchgeführt wird, zeigten die Ergebnisse die Tendenz, dass bei einer höheren ASA-Klasse eine Panendoskopie häufiger durchgeführt wurde. Hierbei gilt es allerdings auch den Zeitpunkt der Panendoskopie zu berücksichtigen: Wird die Panendoskopie in gleicher Allgemeinanästhesie wie die operative Therapie durchgeführt, so wird der Patient keinem zusätzlichen perioperativen Risiko ausgesetzt. Ein Grund für die in dem Ergebnisteil aufgezeigte Tendenz könnte sein, dass das Risiko des Tumors oder eines synchronen Zweitkarzinoms als folgenschwerer eingeschätzt wurde als das allgemeine Anästhesierisiko.

Tumorlokalisation

Aufgrund der vielen Tumorlokalisationsmöglichkeiten und überlappender Bereiche konnte zwischen diesem Merkmal und der Durchführung einer Panendoskopie kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden. Dennoch konnte bei relativer Betrachtung der Ergebnisse schlussgefolgert werden, dass an schwierig einsehbaren Lokalisationen, wie dem Zungengrund (Abb.1), eine Panendoskopie häufiger durchgeführt wurde. Neben der Möglichkeit der Detektion von synchronen Zweitkarzinomen, ermöglicht die Panendoskopie an eben jenen Lokalisationen eine Bestimmung der Tumorausdehnung, zum Beispiel Übergang von Mundhöhle zu Oropharynx.

Tumorentität

Neben der Tumorlokalisation wurde auch die -entität auf den Zusammenhang zur Durchführung einer Panendoskopie untersucht. Während bei Plattenepithelkarzinomen und dessen Rezidiven die endoskopische Untersuchung in vergleichbarer Häufigkeit erfolgte (19,1% und 20,5%), war auffällig, dass bei seltenen Tumorentitäten in keinem Fall eine Panendoskopie durchgeführt wurde. Ein möglicher

Grund hierfür könnte sein, dass z.B. bei Tumoren kleiner Speicheldrüsen noch wenig über die Ätiopathogenese bekannt ist (Ihrler S. et al., 2021). Ohne genaue Kenntnis dieser Grundlage werden die Bestimmung des Diagnostik- und Therapieumfangs erschwert. Es stellt sich die Frage, ob bei solchen Tumoren das Prinzip der Feldkanzerisierung zutrifft und ob überhaupt die Möglichkeit der Bildung von synchronen Zweitkarzinomen besteht (wenn ja, mit welcher Wahrscheinlichkeit), was die vorliegenden Ergebnisse erklären könnte.

UICC-Stadium

Nach deutscher S3-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) erfolgt die Einteilung des Mundhöhlenkarzinoms gemäß der Tumorstadien nach UICC-Kriterien. Entgegen der naheliegenden Annahme, dass bei höherem Stadium und somit schlechterer Prognose (Carinci F., Pelucchi S., Farina A., De Franciscis G., & Calero C., 1998; Nishimaki T. et al., 2002; Yamazaki H. et al., 1998) eine Panendoskopie standardmäßig zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome durchgeführt wird, sind die Ergebnisse inkohärent. Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem UICC-Stadium und der Durchführung einer Panendoskopie konnte nicht nachgewiesen werden. Daher ist der Einfluss dieser Variable auf die Entscheidungsgrundlage, ob eine Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt wird, fraglich.

Risikofaktoren

Die Kenntnis, dass Risikofaktoren (vor allem Nikotin- und Alkoholabusus) maligne Erkrankungen fördern, ist allgemein bekannt. Risikofaktoren stehen in enger Beziehung zum Konzept der Feldkanzerisierung, das die Ätiopathogenese von synchronen Zweitkarzinomen erklärt (Metzger et al., 2019; Slaughter D.P. et al., 1953).

In neueren Studien zeigt sich eine zunehmende Tendenz zur Risikostratifizierung für die Berechnung des Risikos zur Entwicklung eines synchronen Zweitkarzinoms und damit Sinnhaftigkeit eine Panendoskopie in der Primärdiagnostik durchzuführen: Patienten ohne Risikofaktoren haben ein geringes Risiko für die Entwicklung eines synchronen Zweitkarzinoms im oberen Aerodigestivtrakt. In Bezug auf die Möglichkeit zur Detektion von synchronen Malignitäten haben Patienten ohne Risikofaktoren im Verlauf des Stagings also keinen Vorteil von einer

Panendoskopie. (Gan S.J., Dahlstrom K.R., & Peck B.W., 2013; Koerdt S. et al., 2021; Metzger et al., 2019; Milano M.T., Peterson C.R., & Zhang H., 2012; Sharma S.J. et al., 2018)

Die Ergebnisse der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung zeigen, dass Risikofaktoren als Entscheidungskriterium, ob eine Panendoskopie Bestandteil des Stagings sein sollte, am Klinikum Rechts der Isar berücksichtigt wurden. Das Hauptergebnis war: Risikofaktoren hatten einen Einfluss auf die Durchführung einer Panendoskopie. Bei gegebenem Risikofaktor Alkohol wurde signifikant häufiger ($p=0,007$) eine Panendoskopie durchgeführt. Bei Vorliegen des Risikofaktors Rauchen fand eine Panendoskopie häufiger statt ($p=0,002$). Die Kombination „Rauchen und Alkohol“ gefolgt von der Kombination „kein Alkohol und Rauchen“ führte am häufigsten zu einer Panendoskopie.

HNO-Status und Bildgebung

Eine Panendoskopie sei anlassbezogen, das heißt, sie ist bei einem auffälligen Befund im HNO-Status oder der Bildgebung erforderlich (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021; Wolff K.-D., Rau A., Weitz J., Langer T., & Zidane M., 2021). Die Ergebnisse der vorliegenden Bestandsaufnahme zeigen, dass die Empfehlungen zur Durchführung einer Panendoskopie aus der Leitlinie am Klinikum Rechts der Isar umgesetzt wurden. So wurde bei Patienten mit einem positivem und beschränkt beurteilbarem HNO-Status eine Panendoskopie signifikant häufiger durchgeführt ($p<0,001$) als bei Patienten mit einem negativem Spiegelbefund. Interessanterweise gab es weitere Patientenfälle mit einem positiven HNO-Status, bei denen aber keine Panendoskopie durchgeführt wurde.

Ein auffälliger HNO-Status, dem aber keine weitere Abklärung durch eine Panendoskopie folgte, soll folgend beispielhaft erklärt werden: Im Spiegelbefund wurde am Gaumenbogen links am Übergang zur Uvula eine kleine ulzerierende Raumforderung gesehen. Es galt die differentialdiagnostische Erwägung eines Karzinoms oder eines Papilloms abzuklären. In diesem Fall war die Auffälligkeit im Oropharynx lokalisiert, die im Rahmen der Spiegeluntersuchung noch gut einsehbar war, weshalb direkt eine Probe entnommen wurde.

Bei Patienten mit einem radiologisch auffälligen Befund in der Bildgebung (CT/MRT) wurde eine Panendoskopie ebenso signifikant häufiger durchgeführt ($p=0,026$). Bei der Analyse, welcher der Parameter den größeren Effekt auf die Durchführung einer Panendoskopie hatte, ergab sich folgendes: Der HNO-Status hatte einen größeren Effekt (dieses Ergebnis bezieht sich auf die Gesamtzahl aller 191 Fälle).

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass in 39,8% der Fälle die Bildgebung aufgrund von Artefakten (Zahnersatz, -implantate oder selten Bewegungsartefakte) beschränkt beurteilbar war und somit in ihrer Wertigkeit als diagnostischer Baustein statistisch hinter dem HNO-Status lag. Bei den häufig flächigen Malignomen in Pharynx, Larynx und Ösophagus ist in Bezug auf schichtbildgebende Verfahren eine deutlich schlechtere Darstellungsgenauigkeit als bei endoskopischen Verfahren festzustellen. Entzündliche Veränderungen sind in der Regel durch CT/MRT nicht zu evaluieren, eine histopathologische Sicherung verdächtiger Befunde im oberen Aerodigestivtrakt und im Ösophagus gelingt letztlich nur durch Panendoskopie und der Anwendung endoskopischer Hilfsmittel (Hoffmann J. et al., 2002). Daher besteht, wie in einer Studie (Metzger et al., 2019) beschrieben, die Gefahr synchrone Zweitkarzinome in der Bildgebung zu übersehen ($n=2$, synchrone Zweitkarzinome, welche erst durch anschließende Panendoskopie diagnostiziert werden konnten). Perspektivisch soll erwähnt sein, dass zunehmend sensitivere Radiologietechniken die Wahrscheinlichkeit selbst kleine Auffälligkeiten zu entdecken, erhöhen (Noor A. et al., 2018).

In Zusammenschau aller bisherigen Ergebnisse, kann retrospektiv gesagt werden, dass am Klinikum Rechts der Isar routinemäßig eine Panendoskopie durchgeführt wurde, wenn einer der folgenden Parameter zutraf: bestehende Risikofaktoren, positiver HNO-Status oder Auffälligkeit in der Bildgebung. Die Untersuchung der anderen Parameter (ASA-Klasse, UICC-Stadium, Tumorlokalisation und -entität) lieferte keine statistisch gesicherten Ergebnisse. Diese sollten aber dennoch in der Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie in der Risiko-Nutzen-Analyse berücksichtigt werden.

5.2.2 Untersuchung der Panendoskopiefälle in Primärdiagnostik

Nachdem die auf die Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie beeinflussenden Parameter diskutiert wurden, soll nun speziell auf die 31 Fälle mit einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik eingegangen werden.

5.2.2.1 Indikationsstellung und Zeitpunkt der Panendoskopie

Die Indikationsstellungen zur Panendoskopie waren vielfältig (Tab.17):

- Es war ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom durch den HNO-Status oder die Bildgebung oder beide gemeinsam gegeben.
- Die Tumorausdehnung und -lokalisierung des Indextumors waren schwierig beurteilbar.
- Es bestand eine Rezidivsituation oder
- Sonstige Indikationen

Nur in einem Fall wurde der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom allein durch den HNO-Status gestellt (auffällig war eine Zungengrundasymmetrie). Häufiger wurde der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom durch auffällige Befunde aus der Bildgebung, wie Raumforderungen oder Asymmetrien gestellt, dessen Abklärung durch eine Panendoskopie empfohlen wurde. In einem Fall war eine 5 mm große, rundliche Raumforderung am linken kaudalen Epiglottisrand in der Spiegeluntersuchung und im schichtbildgebenden Verfahren deutlich zu erkennen, sodass eine Panendoskopie zur Detektion und Probeentnahme dieser führte.

Bestimmte Tumorlokalisationen sind anatomisch schwierig einseh- und biopsierbar, weshalb eine Panendoskopie erforderlich sein kann: Beispiele hierfür sind Tumore am Zungengrund und dorsalen Mundboden. Manche Tumore sind in ihrer Ausdehnung schwer eingrenzbar, so kann sich ein Mundhöhlenkarzinom in die dorsal anatomisch schwierig einsehbaren Bereiche ausbreiten, sodass eine Beteiligung des z.B. weichen Gaumens, des Oropharynx oder der Tonsillen möglich ist. Indizien für solch eine Beteiligung können auffällige Asymmetrien sein, wobei es immer gilt den Patientenfall im Gesamten mit seiner Vorgeschichte zu betrachten: auch eine bereits erfolgte Tonsillektomie kann zu solch einem

Erscheinungsbild führen und darf nicht fehlgedeutet werden. Im Falle einer malignen Beteiligung der Tonsillen hat diese Erkenntnis Auswirkung auf den Therapieumfang, in dem die Tumorresektion die Tonsillektomie inkludiert. Bei sehr großen Tumoren mit mehreren sich überlappenden Teilbereichen ist die Ausdehnung in der Primärdiagnostik nur schwer beurteilbar. Nicht selten kommen erschwerende patientenspezifische Kriterien wie Incompliance, eine schwierige Mundöffnung, Kieferklemme, Würgereiz und reichhaltiger Speichelfluss hinzu, die eine genaue Detektion des Tumors allein mit der Spiegeluntersuchung unmöglich machen.

Mit neun Patientenfällen war die Rezidivsituation die häufigste Indikationsstellung zur Durchführung einer Panendoskopie. Auffallend ist allerdings auch die Zahl der 31 Rezidiv-Fälle aus den 191 Patientenfällen insgesamt, die keine Panendoskopie erhielten. Was war in den neun Fällen mit einem Rezidiv ausschlaggebend, dass eine Panendoskopie in der Primärdiagnostik durchgeführt wurde? Die Indikationsstellung zur Panendoskopie ist bei diesen Fällen nicht nur die Rezidivsituation allein, sondern ein Komplex aus sich daraus ergebenden verschiedenen Gründen, der die Durchführung einer Panendoskopie sinnvoll belegt.

Bei fünf von neun Fällen war der HNO-Status nicht beurteilbar: Bei Rezidivsituationen bestehen oft erschwerte Verhältnisse für die Spiegeluntersuchung, denn anamnestisch haben Rezidivpatienten bereits eine Therapieform durchlaufen: abhängig von erfolgten Bestrahlungsmaßnahmen oder einer Operation können postradiogene Schwellungen, trockene oder verschleimte Verhältnisse der Schleimhäute und Lappenrekonstruktionen die Einsicht behindern. Unter solchen Bedingungen kann ein Zweitkarzinom nicht sicher ausgeschlossen werden, wobei bei Rezidivpatienten nicht nur der Ausschluss eines Zweitkarzinoms die Panendoskopie indiziert.

Es ist vielmehr die Rezidivsituation selbst, die eine Beurteilung der Tumorausdehnung oder eine Biopsie der rezidivverdächtigen Stelle in Lokalanästhesie unmöglich macht: Rezidive können sich in schwer einsehbare Bereiche ausdehnen, das maligne Wachstum kann sich bis in den dorsalen Mundboden, den Zungenrund und Weichgaumen ausbreiten. Ein unklarer HNO-Status kann die Indikation zu einer Panendoskopie unterstreichen. In bestimmten Fällen konnte die

Allgemeinanästhesie zugleich mit anderen notwendigen Eingriffen in ITN, z.B. der Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Anlage) kombiniert werden. Bei einer bereits erfolgten Panendoskopie in vorangegangener Primärdiagnostik bei Ersterscheinen des Tumors wurde häufig bei der Rezidiverscheinung auf eine erneute Panendoskopie verzichtet.

Unter den 22,6% (Tab. 17) mit sonstigen Indikationen bestand im HNO-Status und der Bildgebung kein Anhalt für ein Zweitkarzinom. Bei mehr als der Hälfte waren ein UICC-Stadium \geq III und/oder Risikofaktoren gegeben. Ansonsten konnten auch nach mehrmaliger Aktendurchsicht keine fundierten bzw. dokumentierten Indikationen eruiert werden.

Zusammenhang HNO-Status und Indikation

Inwiefern war der HNO-Status ausschlaggebend für die Indikationsstellung zur Panendoskopie? Im Ergebnis aus Abschnitt 4.1.10 wurde festgestellt: Der HNO-Status hatte einen größeren Effekt auf die Entscheidung zur Panendoskopiedurchführung als die Bildgebung. Tabelle 18 zeigt, dass es Fälle mit unauffälligem HNO-Status in der Primärdiagnostik geben kann, in denen trotzdem eine Panendoskopie sinnvoll indiziert ist. In 26,3% gab es einen Anhalt für ein Zweitkarzinom, der allein durch die Bildgebung gestellt wurde. Die Spiegeluntersuchung in Lokalanästhesie ist mit ihrer Einsicht auf gewisse anatomische Bereiche limitiert, die ohne weitere schichtbildgebende oder endoskopische Verfahren nicht untersuchbar sind. In den restlichen Fällen, in denen beim Spiegelbefund keine Auffälligkeiten visibel waren, indizierten andere Gründe wie die Tumorlokalisation und -ausdehnung (21,1%) oder Rezidivsituation (21,1%) die Panendoskopie.

Neben dem Spiegelbefund gibt es die evidenzbasierte Empfehlung, bei Auffälligkeiten in der Bildgebung die Panendoskopie als diagnostisches Hilfsmittel zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome anzuwenden (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Inwiefern die Bildgebung aber tatsächlich von Nutzen im Rahmen der Primärdiagnostik war, soll folgender Abschnitt klären:

Indikation durch Bildgebung: Korrelation Radiologie- und Panendoskopiebefund

Einerseits wurde festgestellt: Ergebnend nur aus der Bildgebung konnte keiner der auffälligen Befunde mit Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom (16,1%, Tab.17) in einer anschließenden Panendoskopie bestätigt werden.

Zudem sind im CT/MRT befundete Auffälligkeiten nicht immer in der Panendoskopie visibel. Durch die Radiologen befundete Asymmetrien können physiologisch sein oder entstehen durch Verzerrungen, wie beispielsweise durch die Bewegung des Patienten während der Bildanfertigung. Artefaktüberlagerungen können zudem für eine ungenaue Beurteilung verantwortlich sein.

Andererseits gab es einen Fall, in dem trotz fehlendem Anhalt in der Bildgebung für ein Zweitkarzinom, eine Panendoskopie gemacht wurde, welche zu einem visiblen Befund und Biopsie führte.

Demnach kann die Bildgebung zum einen eine Fehlinterpretation in Richtung Überdiagnose induzieren, andererseits besteht die Gefahr, dass tatsächlich vorhandene Auffälligkeiten in der Bildgebung nicht dargestellt werden. Der größere Benefit liegt aber wohl in der Variante der Überdiagnose, welche durch eine Panendoskopie validiert oder bestenfalls ausgeschlossen werden kann. Vor diesem Hintergrund kann der Bildgebung als Entscheidungsparameter für eine Panendoskopie eine wichtige Rolle zugeschrieben werden. Dies impliziert dann aber auch, dass der Bildgebung mit Auffälligkeit eine Panendoskopie folgt (entgegen den Ergebnissen aus Tab.16).

Ergab sich eine Auffälligkeit aus Bildgebung und Spiegeluntersuchung gemeinsam, so war diese im Panendoskopiebefund zu 100% (1 von 1 Fall) visibel. Aufgrund der geringen Fallzahl, welche keinen statistischen Beweis liefert, kann kein allgemein gültiges Resultat daraus gezogen werden. Dieses Ergebnis unterstreicht wiederum, dass der HNO-Status im Vergleich zur Bildgebung einen höheren Stellenwert in der Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie hat.

Auswirkung bestimmter Variablen auf den Zeitpunkt der Panendoskopie

Eine Panendoskopie kann grundsätzlich im Rahmen der operativen Therapie des Indextumors (intraoperativ) oder vor der operativen Therapie des Indextumors (präoperativ, d.h. zusätzliche Allgemeinanästhesie für Panendoskopie) erfolgen. Zudem kann eine Panendoskopie auch bei nicht-operativer Therapie des Indextumors in einer separaten Allgemeinanästhesie erfolgen.

Ziel war es zu analysieren, inwiefern die Faktoren

- ASA-Klasse
- Tumorentität
- Indikation und
- Erstmalige Diagnosesicherung des Indextumors

Einfluss auf den Zeitpunkt der Panendoskopie hatten und nun zu diskutieren, ob die Wahl des Zeitpunktes der Panendoskopie retrospektiv sinnvoll war.

Die ASA-Klasse wurde in Vorarbeit auf diese Studie als möglicher Einflussfaktor auf den Zeitpunkt festgelegt: Es liegt nahe, die Vermutung aufzustellen, dass bei einem erhöhten Anästhesierisiko (z.B. aufgrund von Allgemeinerkrankungen, Tab: 6) eine zusätzliche Allgemeinanästhesie vermieden werden sollte (konsekutiv präoperative Panendoskopie bei Patienten mit Operation als Therapie). Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, die Ergebnisse waren inkohärent. Die ASA-Klasse hatte keine statistisch nachweisbare Auswirkung auf den Zeitpunkt der Panendoskopie.

Bei der Entität „PECA Rezidive“ wurde die Panendoskopie am häufigsten präoperativ durchgeführt (Tab.19). Die bereits oben beschriebenen Besonderheiten einer Rezidivsituation begründen den präoperativen Zeitpunkt: Die erstmalige Diagnosesicherung des Rezidivs ist nicht immer in Lokalanästhesie durchführbar. Im Vergleich zu einem Primarius besteht bei Rezidiven eine schwierigere Beurteilbarkeit in der Primärdiagnostik in Bezug auf die Spiegeluntersuchung, die Tumorlokalisierung und -ausdehnung. Diese Gründe, die für einen präoperativen Zeitpunkt der Panendoskopie sprechen, können den Nachteil der zusätzlichen Allgemeinanästhesie überwiegen. Die Ergebnisse in Tabelle 19 stützen die

Begründung für den präoperativen Zeitpunkt einer Panendoskopie bei Rezidivpatienten: Bei „PECA Rezidiv“ fand in nur 12,5% die Panendoskopie intraoperativ statt, in 50 % und damit viermal häufiger zum präoperativen Zeitpunkt.

Die Anzahl der Panendoskopien bei „PECA Rezidiven“, die nicht operativ behandelt wurden, ist mit 37,5% zu nennen. Bei Rezidiven, die beispielsweise durch Bestrahlung, Chemotherapie oder beides in Kombination therapiert werden, ist immer eine separate Narkose für eine Panendoskopie erforderlich. In einem Fall bestand in Anbetracht des Gesamtzustands ohnehin die Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie für die Anlage einer PEG, die dann mit einer Panendoskopie kombiniert werden konnte.

War die Indikationsstellung ausschlaggebend für den Zeitpunkt (Tab.21)?

Bei einer Indikationsstellung in Bezug auf Tumorausdehnung und -lokalisierung erfolgte die Panendoskopie häufiger in einer ITN-Sitzung mit der operativen Therapie (intraoperativ). In einigen Fällen war bei der Tumorausdehnung die Tonsillenbeteiligung fraglich, die makroskopisch nicht beurteilt werden konnte. Bei diesen Patientenfällen wurde eine Panendoskopie sinnvoll mit der Operation kombiniert, sodass zeitgleich eine Abklärung der Tonsilleninvolvierung erfolgte. Bei malignem Nachweis bzw. zu geringem Sicherheitsabstand von dem Karzinom zur Tonsille konnte direkt im OP ausreichend reseziert werden.

Wieso wurde aber in manchen Fällen mit der Indikation „Tumorausdehnung und -lokalisierung des Indextumors“ eine Panendoskopie separat vor geplanter Operation in einer zusätzlichen Allgemeinanästhesie durchgeführt? Ein fundierter Grund lässt sich mit einem beispielhaften Fall belegen: Hierbei handelte es sich um einen großen tumorösen Prozess, der sich über mehrere Teilbereiche überlappend ausbreitete (multilokal). Die Auswertung der im Rahmen der Panendoskopie entnommenen Proben diente als Entscheidungsgrundlage dafür, ob für dieses Plattenepithelkarzinom eine Resektion noch vertretbar war.

Bei einer Indikation durch eine Rezidivsituation fand die Panendoskopie häufiger separat vor der geplanten Operation (präoperativ) statt. Die Rezidivsituation kann durchaus einen Einfluss auf den Zeitpunkt der Panendoskopie nehmen, wie bereits bei dem Faktor „Tumorentität“ (s.o.) diskutiert.

In Fällen eines Verdachtes auf ein synchrones Zweitkarzinom waren die Fallzahlen zu gering um eine Aussage zu treffen.

Inwiefern hatte eine intern/ extern gesicherte Diagnose des Indextumors bzw. das Fehlen einer Diagnosesicherung Einfluss auf den Zeitpunkt der Panendoskopie?

Bei intern gesicherter Diagnose (erstmalige Diagnosesicherung vor Panendoskopie) des Indextumors fanden die Panendoskopie und operative Therapie mit 43,8% (Tab. 22) häufiger in einer Sitzung statt (intraoperativ). Hervorzuheben ist mit 37,5% (n=6) die relativ hohe Anzahl der Panendoskopien, die trotz einer bereits intern gesicherten Diagnose eines Karzinoms und einer geplanten operativen Therapie, separat in einer zusätzlichen vorangehenden Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden. Warum wurde in diesen Fällen die Panendoskopie mit der Operation nicht in einer Sitzung kombiniert, sodass das Anästhesierisiko für den Patienten auf eine Sitzung hätte minimiert werden können? Bei der Hälfte (n=3) dieser Patienten handelte es sich um eine Rezidivsituation. Wie bereits diskutiert, kann in Rezidivfällen eine separate Panendoskopie durchaus sinnvoll sein.

Bei Patienten mit einer alio loco gesicherten Diagnose und geplanter Operation wurde trotzdem mit 57,1% die Panendoskopie häufiger separat vor der Operation statt in einer Sitzung durchgeführt. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass klinikinterne Diagnosen grundsätzlich höher gewichtet wurden, als von extern kommende. Bei noch nicht erfolgter Diagnosesicherung (erstmalige Diagnosesicherung in Panendoskopie) wurde die Panendoskopie konsekutiv in allen Fällen gesondert vor Operation zur Diagnosesicherung durchgeführt.

Die vorliegenden schwer deutbaren Ergebnisse sind womöglich auch darauf zurückzuführen, dass es noch andere Einflussfaktoren auf den Zeitpunkt gibt. Als Möglichkeiten hierfür wären beispielsweise der Wunsch des Patienten und Planbarkeit, Erfahrung des Behandlers oder OP-Kapazität zu nennen.

5.2.2.2 Histologisch gesicherte Diagnosen der Panendoskopiefälle und deren Auswirkung auf die Therapie des Indextumors

Von den 31 durchgeführten Panendoskopien wurde in 67,7% eine Gewebeprobe entnommen. Warum wurde in 32,3% nicht biopsiert?

Die Antwort auf diese Frage hängt mit der Indikation und dem Zeitpunkt der Panendoskopie zusammen (Tab. 21). Der häufigste Grund für eine Biopsie war die Tumorlokalisation und -ausdehnung (47,6%). Der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom (gegeben durch radiologisch/ klinisch auffällige Befunde) war in 19 % (Tab.23) Grund für die Probeentnahme. In 9,5 % war eine Auffälligkeit erst in der Panendoskopie visibel, aus der sich dann ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom ergab, sodass eine Biopsie erfolgte.

Fand die Panendoskopie mit der Operation statt, so wurde in 70% nicht biopsiert (Tab. 24). Eine einfache Erklärung hierfür ist, dass im Rahmen der Operation der Tumor in toto reseziert und an die Pathohistologie eingereicht wurde, weshalb statistisch gesehen, in diesen Fällen keine Probe entnommen wurde. So war bei einem Tumorpatienten mit einem PECA am Zungenrand rechts die dorsale Ausdehnung in den Oropharynx unklar. Einen Hinweis auf die Ausdehnung in den Rachenraum gab die Bildgebung durch eine deutliche Asymmetrie. In der Panendoskopie zeigte sich die Ausdehnung des Karzinoms im Bereich des rechten Zungenrandes mit Übergang zum kranialen Zungengrund, sodass das vollständige Resektat der Pathologie zugesandt wurde.

Diskutabel ist folgender Fall: Einem Patienten mit einem Karzinom am Zungenrand rechts, bereits mit einem Zustand nach Unterkiefer Resektion und adjuvanter Radiotherapie drei Jahre zuvor, stand nun vor geplanter Radiochemotherapie seine erste Panendoskopie bevor. Der Patient war ehemals Raucher, das Karzinom war bereits durch eine interne Probe gesichert. Eine im MRT sichtbare kugelige Raumforderung an der Hinterwand des Hypopharynx indizierte die Panendoskopie, um die Differentialdiagnose eines Zweitkarzinoms ausschließen zu können. Während der Durchführung zeigte sich eine ödematöse Schwellung am rechten Sinus piriformis, im Hypopharynx zeigte sich entgegen der Meinung der Radiologen keine Raumforderung. Im Operationsbericht wurde für beide Stellen die Vermutung eines postradiogenen Ödems festgehalten. Es wurde keine Probe entnommen. Hier bestand also keine Korrelation zwischen Bildgebung und

Panendoskopiebefund, es wurde aber auch keine Blindprobe entnommen. Eine Blindprobe hätte die Vermutung eines postradiogenen Ödems durch histologische Abklärung nachweisen können. Vom Behandler abhängig wurde in anderen ähnlichen Situationen, in denen der Panendoskopiebefund nicht mit dem der Radiologen übereinstimmte, hingegen eine Blindprobe entnommen.

Eine der bedeutendsten Fragen dieser vorliegenden Untersuchung war: Was waren die Ergebnisse aus den Probeentnahmen und konnte der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom bestätigt werden? Die Antwort ist: Nein, es gab keinen Panendoskopiefall, in dem der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom histologisch nachweisbar war.

Um auf den diskutierten Fall im oberen Abschnitt zurückzukommen, in dem ein Verdacht auf ein synchrones Karzinom durch die Bildgebung bestand, aber nicht biopsiert wurde, folgt hier das Gegenbeispiel: Bei einem Patienten bestand ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom durch die Bildgebung gegeben: im Hypopharynx wurde eine Asymmetrie mit Weichteilvermehrung befundet. Für die HNO-Ärzte war dieser Befund in der Panendoskopie nicht sichtbar. Nach Palpation der Stelle, welche sich weich tasten ließ, wurde zur histologischen Sicherung eine Blindprobe entnommen: Der Befund lautete „dysplasiefreies nicht verhorntes Plattenepithel“ und somit konnte kein synchrones Zweitkarzinom nachgewiesen werden.

In keinem Panendoskopiefall konnte ein synchrones Zweitkarzinom nachgewiesen werden, nebenbefundlich konnten aber Zysten und Leukoplakien diagnostiziert werden. In einem Fall, in dem sich Radiologen und HNO-Ärzte im Rahmen der Primärdiagnostik mit dem Befund einer „im Bereich der linken kaudalen Epiglottis rundlich, scharf begrenzten ca. 4-5 mm großen Raumforderung“ einig waren, konnte durch Biopsie eine Valleculazyste und Hypopharynxzyste diagnostiziert werden.

In einem weiteren Fall, in dem sich ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom erst in der Panendoskopie ergab, konnten durch Probeentnahmen Leukoplakien und floride Entzündungserscheinungen an Stimmlippe, apikaler Tonsillenloge und am harten Gaumen festgestellt werden.

In dieser vorliegenden Bestandsaufnahme wurde die Therapie des Indextumors in keinem Fall durch Erkenntnisse aus der Panendoskopie beeinflusst. Zysten konnten im Rahmen der Panendoskopie differentialdiagnostisch zu einem synchronen Zweitkarzinom entfernt und histologisch gesichert werden.

Abgesehen von der möglichen Detektion eines synchronen Zweitkarzinoms kann der Panendoskopiebefund aufgrund der besseren Beurteilbarkeit der Tumorausdehnung Einfluss auf den Therapieentscheid des Indextumors nehmen: bei tumorösen Prozessen mit multilokaler Ausdehnung dient die Auswertung der im Rahmen der Panendoskopie entnommenen Proben als Entscheidungsgrundlage dafür, ob eine Resektion noch vertretbar ist.

5.3 Eine Risiko-Nutzen Analyse

Die vorliegende Bestandsaufnahme diene der Überprüfung der Panendoskopie in ihrer Rolle beim Staging. Die Panendoskopie als zusätzliches Diagnostikumittel wurde umfangreich diskutiert und mit verschiedenen Fallbeispielen belegt: Für jeden Patientenfall muss nach einer individuellen Risiko-Nutzen-Analyse abgewogen werden, ob die Panendoskopie dem Patienten einen Mehrwert verschafft. Aus diesen Untersuchungen sollen schlussendlich Empfehlungen für die praktische Anwendung der Panendoskopie im Staging am Klinikum Rechts der Isar und universell an allen Institutionen, welche eine Panendoskopie in gleicher Art und Weise durchführen, ausgesprochen werden.

5.3.1 Allgemeiner Benefit der Panendoskopie in der Primärdiagnostik

Nach Analyse von 191 Patientenfällen mit einem Mundhöhlenkarzinom ist offensichtlich, dass die Panendoskopie nicht nur in Bezug auf die mögliche Detektion von synchronen Zweitkarzinomen, sondern auch bei unklaren Tumorausdehnungen und Rezidivsituationen in der Primärdiagnostik hilfreich sein kann. Ist eine Diagnosesicherung des Index Tumors durch Probeentnahme in Lokalanästhesie nicht durchführbar, wird eine Biopsie im Rahmen der Panendoskopie ermöglicht. Ergaben sich im HNO-Status verdächtige Auffälligkeiten im noch einseh- und biopsierbaren Oropharynx, so konnte direkt durch eine Probeentnahme in Lokalanästhesie eine histologische Untersuchung erfolgen. Biopsien in noch tieferliegenden Bereichen des Pharynx, im Larynx und Ösophagus sind nur noch durch endoskopische Verfahren in ITN möglich.

Durch Probeentnahmen in der Panendoskopie kann nicht nur der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom histologisch geklärt werden: Bei Ausschluss von einem synchronen Zweitkarzinom können gleichzeitig Nebenbefunde, wie Zysten, floride Entzündungen oder Leukoplakien diagnostiziert werden. Ein zusätzlicher Vorteil besteht in der Möglichkeit der direkten Resektion dieser im Rahmen der Panendoskopie, sodass keine zusätzliche Therapie erforderlich ist.

Ein weiterer Mehrwert der Panendoskopie als zusätzliches Diagnostikumittel liegt darin, dass im Vergleich zu schichtbildgebenden Darstellungen der Nachweis entzündlicher und dysplastischer Veränderungen, auch solcher die in ihrem

Wachstum häufig nur flach ausgeprägt sind, möglich ist (Hoffmann J. et al., 2002; Metzger et al., 2019). Außerdem sind Artefakte durch Zahnersatz bei einer Bildgebung durch MRT/ CT häufig und schränken eine präzise Befundung ein.

Mitunter ausschlaggebend ist die Frage: Inwiefern hatten Erkenntnisse aus der Panendoskopie Auswirkungen auf die Ersttherapie des Index Tumors? In dieser vorliegenden Untersuchung wurde in keinem Panendoskopiefall im Rahmen der Primärdiagnostik ein synchrones Zweitkarzinom diagnostiziert, so musste auch keine Therapieanpassung für den Index Tumor erfolgen. Dennoch soll gesagt sein: Bei Detektion eines synchronen Zweitkarzinoms, beispielsweise im Ösophagus, kann es durchaus sein, dass Änderungen im Therapiekonzept vorgenommen werden müssen. Einen großen Einfluss auf die Therapie des Index Tumors hatte die Panendoskopie dann, wenn eine nur durch die Panendoskopie bestimmbare Tumorausdehnung Entscheidungsgrundlage dafür war, ob eine Resektion noch vertretbar war.

5.3.2 Stellenwert der Panendoskopie zur Detektion von synchronen Zweitkarzinomen

Die Inzidenzangaben zu einem synchronen Zweitkarzinom sind in neueren Untersuchungen gering (1 - 4,8%) (Haughey B.H. et al., 1992; Hsu S.H. et al., 2013; Jain K.S. et al., 2013; Krishnatreya M. et al., 2013; Liu F.Y. et al., 2011; Rennemo E. et al., 2011; Stoeckli S.J. et al., 2001). Nur die Minderheit der synchronen Zweittumore wird allein durch die Panendoskopie entdeckt (Parker J.T. & Hill J.H., 1988; Sharma S.J. et al., 2018; Stoeckli S.J. et al., 2001). Von den 31 Fällen mit Panendoskopie in der Primärdiagnostik dieser Studie gab es keinen Fall, in dem ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom bestätigt werden konnte.

Bei Betrachtung aller 191 Fälle wurden jedoch drei synchrone Zweitkarzinome in der Mundhöhle diagnostiziert. Dieses Ergebnis stellt die Panendoskopie in Bezug auf die Detektion synchroner Zweitkarzinome in Frage. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnostik des Index Tumors waren die drei Tumore noch nicht sichtbar aufgetreten (klinisch, radiologisch und endoskopisch). Diese Tatsache und die Lokalisation in der Mundhöhle können erklären, dass in den drei Fällen (Abschnitt

unten) die Panendoskopie in der Primärdiagnostik bzgl. der Detektion der synchronen Zweittumore keinen Benefit hatte.

Bei einem PECA Rezidiv Fall mit Lokalisation an der linken Wange trat ein synchrones Zweitkarzinom auf der gegenüberliegenden rechten Wange auf. Die Diagnose des synchronen Zweitkarzinoms an der Wange rechts wurde erst fünf Monate nach der operativen Therapie des Wangenrezidivs links gesichert. Unabhängig von der Lokalisation: Ein synchrones Zweitkarzinom kann im Staging nur diagnostiziert werden, wenn es zum gleichen Zeitpunkt wie der Index tumor sichtbar auftritt. Auch in einem anderen Fall lagen zwischen der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms am linken Zungenrand und des synchronen Zweitkarzinoms an der Innenwange links fünf Monate Zeitabstand.

Aus der Tatsache, dass bei synchronen Zweitkarzinomen ein zeitlich verzögertes Auftreten möglich ist, lässt sich schließen: In solchen Fällen verschafft die Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik keinen Benefit, hier wäre eine Panendoskopie zu einem späteren Zeitpunkt retrospektiv besser indiziert gewesen. Vor dem Hintergrund der Tumorlokalisierung dieser drei Tumore (Mundhöhle), hätte eine Panendoskopie als zusätzliches Diagnosemittel keinen Mehrwert verschafft.

Um den Stellenwert der Panendoskopie in der Primärdiagnostik abschließend bewerten zu können, bedarf es in Hinblick auf Ätiopathogenese, vor allem zeitliches Auftreten und Lokalisation im Zusammenhang mit dem Prinzip der Feldkanzerisierung, weiterer Erkenntnisse.

Entgegen den Ergebnissen dieser Dissertation, wird in anderen Studien postuliert, dass bei einem Mundhöhlenkarzinom sich das synchrone Zweitkarzinom vor allem im Bereich von Pharynx und Larynx befindet (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Lamprecht A. et al., 1983; Sharma S.J. et al., 2018). Das Erlangen der Kenntnisse über die Zusammenhänge der Tumorlokalisationen beim Auftreten von Zweittumoren sollte beim Umfang des diagnostischen Vorgehens mitberücksichtigt werden (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996). So stellt sich hier die Frage: Sollte eine starre Ösophagoskopie Bestandteil jeder Panendoskopie sein?

Unbestritten ist der Wert der Mikrolaryngoskopie mit gleichzeitig durchgeführter Oro- und Hypopharyngoskopie. Bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ist diese Untersuchungsmethode allein zur Sicherung der Histologie und

Tumorausdehnungsbestimmung unverzichtbar (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996). Die routinemäßige Ösophagoskopie als Teil der Panendoskopie ist dagegen seit vielen Jahren umstritten:

Nach aktueller Leitlinie für Ösophaguskarzinome besitzen Patienten mit einem Kopf-Halstumor ein erhöhtes Risiko für synchrone und metachrone Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022). So wird in einer Literaturübersicht berichtet, dass für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen ein Risiko von 5- 14% besteht, simultan oder metachron an einem Plattenepithelzweitkarzinom der Speiseröhre zu erkranken (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022; Steinberg J., 2008). Alternativ zur klassischen starren Ösophagoskopie wird die flexible Technik angewandt, die heutzutage dank moderner Technologie eine ausgezeichnete Bildqualität erreicht hat. Bei der Endoskopie mit starren Rohren besteht ein wesentlicher Vorteil gegenüber der flexiblen Methode: Der kontrahierte Anteil des oberen Digestivtrakts, insbesondere des Ösophaguseingangs und auch des Hypopharynx kann besser entfaltet und aufgespannt werden, so dass auch kleinere malignomverdächtige Veränderungen in diesem Bereich nicht übersehen werden. (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996; Poppendieck J. & Schrader M., 1988)

Die Leitlinie für Ösophaguskarzinome befürwortet die Durchführung der Ösophagoskopie, da prospektive Studien zeigten, dass durch endoskopische Vorsorgeuntersuchungen eine Früherkennung von Zweitneoplasien im Ösophagus und eine kurative Therapie möglich sind (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022; Moschler O. et al., 2006).

5.3.3 Risiken und Komplikationen bei Durchführung einer Panendoskopie

Eine Panendoskopie erfolgt immer in Intubationsnarkose, damit verbundene Komplikationen und Risiken sind allgemein bekannt. Vor allem bei Patienten, die

aufgrund von Missbrauch von Tabak- und Alkoholkonsum, Mangelernährung und kardiorespiratorischen Erkrankungen, einen schlechten Allgemeinzustand aufweisen, ist das Anästhesierisiko von Bedeutung (Noor A. et al., 2018).

Neben anästhesiologischen Komplikationen sind vor allem chirurgische Komplikationen wie ösophageale Perforationen, Blutungen und Zahnfrakturen zu nennen (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Eine Studie postulierte mit 2,99% (7/234) eine niedrige Komplikationsrate: Dabei handelte es sich um Frontzahnschädigungen (es gilt zu berücksichtigen, dass die Patienten bereits einen schlechten Zahnstatus hatten), Blutungen und ein falsch platzierter Tubus (Sharma S.J. et al., 2018).

Bei der Durchführung der Ösophagoskopie finden flexible oder starre Rohre ihren Einsatz. In der Literatur werden beide Anwendungen beschrieben: In einigen Studien wird von der starren Ösophagoskopie berichtet, bei der ein höheres Risiko einer Perforation besteht (Sharma S.J. et al., 2018; Stoeckli S.J. et al., 2001). Im Vergleich zur flexiblen Ösophagoskopie wird hier ein starres gerades Instrument durch die Mundhöhle und den Rachenbereich in die Speiseröhre eingeführt, so wird die Endoskopie der Speiseröhre auch am Klinikum Rechts der Isar praktiziert. Die berichteten Risiken in der flexiblen Panendoskopie sind im Allgemeinen minimal, ohne dass eine Mortalität damit verbunden ist, dennoch wurde über Perforationen der Speiseröhre berichtet (Kim M.K., Deschler D.G., & Hayden R.E., 2001; Metzger et al., 2019; Pue C.A. & Pacht E.R., 1995; Rodriguez-Bruno K. et al., 2011; Tsao G.J. & Damrose E.J., 2010).

Kritisch diskutiert wird außerdem eine Verzögerung des Tumorthapiebeginns durch eine vorangehende Panendoskopie (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021; Kerawala C.J., Bisase B., & Lee J., 2009; Metzger et al., 2019; Vergez S. et al., 2013). Im Allgemeinen schreiten orale Karzinome schneller voran als andere Krebserkrankungen, gerade dies muss bei der Priorisierung des Behandlungsablaufs berücksichtigt werden (Ishibashi-Kanno N. et al., 2017).

6. Schlussfolgerung

Eine Empfehlung für die Anwendung der Panendoskopie in der Primärdiagnostik bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar

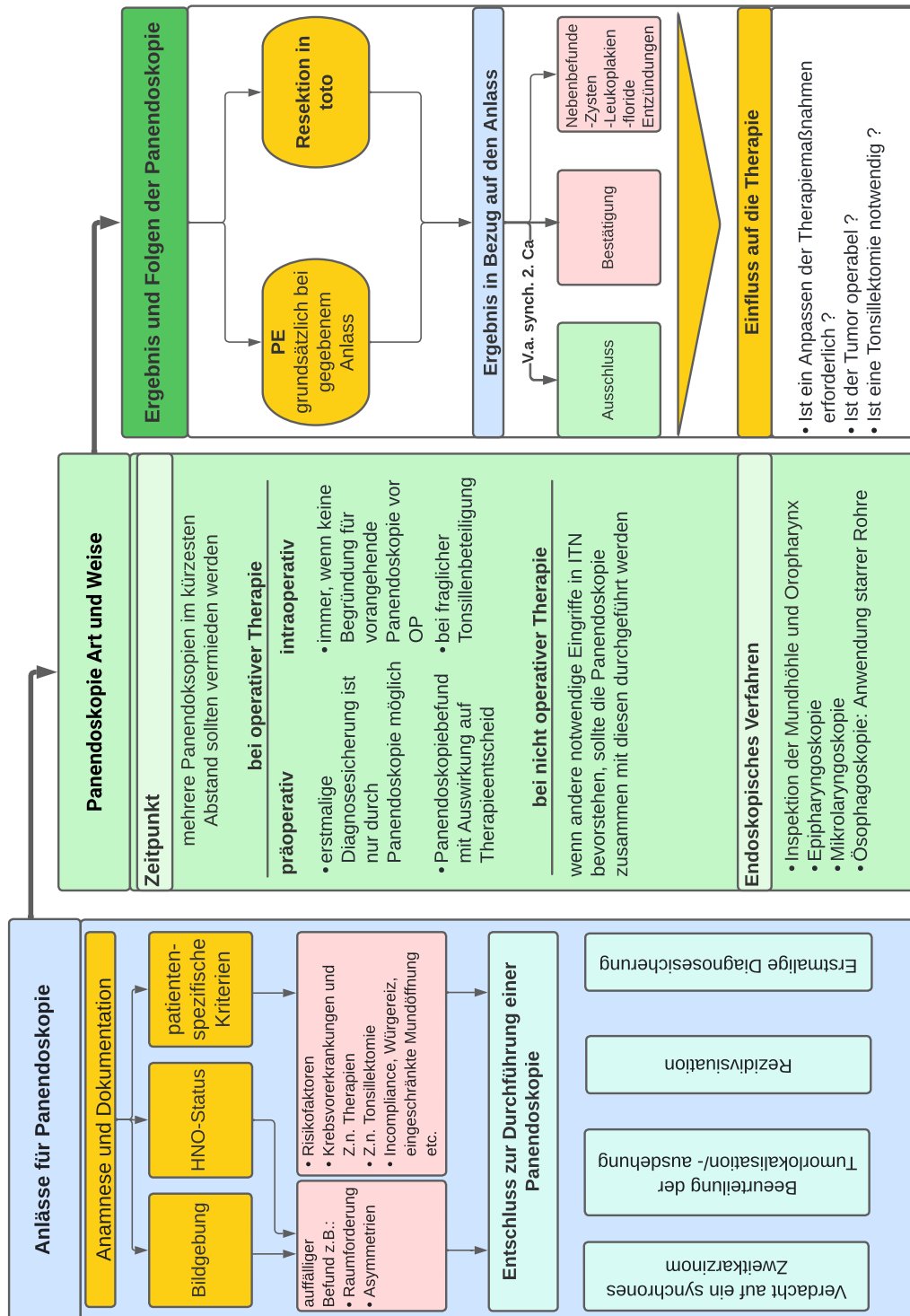


Abbildung 17: Schlussfolgerungen der Ergebnisse

Allgemein kann die Panendoskopie in der Primärdiagnostik weiterhin empfohlen werden, doch gilt es in der Anwendung zu differenzieren, in welchem Fall diese dem Patienten tatsächlich einen Mehrwert verschafft. Von einer routinemäßig durchgeführten Panendoskopie bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom wird abgeraten (Koerdt S. et al., 2021). Bisher ist es nicht gelungen, bestimmte Kriterien für die Durchführung einer Panendoskopie (z.B. Tabak- und/oder Alkoholabusus) zu etablieren (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996). Aus der vorliegenden Untersuchung war ersichtlich, dass am Klinikum Rechts der Isar bereits gewisse Tendenzen bei der Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik vorlagen. Dennoch wurden die Behandlungsmaßnahmen nicht standardisiert festgelegt, vermutlich aufgrund fehlender Leitstrukturen.

Die Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie im Staging bezieht sich in der deutschen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) ausschließlich auf die mögliche Detektion von synchronen Zweittumoren. Die Panendoskopie kann auch in folgend aufgezählten Situationen einen diagnostischen Mehrwert beitragen:

- Beurteilung der Tumorlokalisierung und -ausdehnung in anatomisch schwer einsehbaren Bereichen (Zungengrund, dorsaler Mundboden, Oropharynx, Tonsillen, Hypopharynx): Oft sind endoskopische Verfahren für die genaue Beurteilung des Indextumors notwendig, vor allem für die Inspektion von schwer untersuchbaren Bereichen, wie beispielsweise dem Hypopharynx (Stoeckli S.J. et al., 2001). Die genaue Beurteilung der Tumorausdehnung ist bei multilokalen tumorösen Prozessen Grundlage für den Therapieentscheid, ob eine Resektion noch vertretbar ist.
- Rezidivsituationen: In diesen Fällen ist die Tumorlokalisierung/-ausdehnung oft schwierig zu beurteilen. Eine Probeentnahme in Lokalanästhesie zur Diagnosesicherung ist nicht immer möglich. Aufgrund von z.B. postradiogenen Schwellungen oder Lappenrekonstruktionen ist der HNO-Status

teils schwer oder nicht beurteilbar und entfällt somit als Baustein der Diagnostik.

- Erstmalige Diagnosesicherung durch Panendoskopie, wenn eine Probenentnahme in Lokalanästhesie nicht möglich ist: Ursache für eine ambulant (in Lokalanästhesie) nicht durchführbare Biopsie können eine Rezidivsituation aber auch patientenspezifische Kriterien (z.B. Incompliance, schwierige Mundöffnung, Kieferklemme, Würgereiz) sein.

- Abklärung eines Verdachts auf ein synchrones Zweitkarzinom: Die deutsche S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) bezieht sich bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer Panendoskopie auf das Vorliegen von Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung und/oder der Bildgebung (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). HNO-Status und Bildgebung sollten zur Entscheidungsfindung, ob eine Panendoskopie durchgeführt wird, immer zusammen betrachtet werden:
 - Eine Panendoskopie wird empfohlen, wenn Bildgebung und HNO-Status auffällig sind.
 - Wenn die Bildgebung unauffällig, der HNO-Status aber auffällig ist, sollte eine Panendoskopie durchgeführt werden.
 - Wenn der HNO-Status unauffällig, die Bildgebung aber auffällig ist, muss - vor dem Hintergrund der möglichen Fehlinterpretation - abgewogen werden, ob tatsächlich ein Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom vorliegt.
 - Für die Bereiche, die bei der Spiegeluntersuchung nicht inspizierbar sind, z.B. der Ösophagus, gilt: Der Radiologiebefund ist ausschlaggebend.
 - Ist der HNO-Status nicht beurteilbar, so ist bei auffälligem Radiologiebefund eine Panendoskopie empfehlenswert.

Eine Panendoskopie sollte nicht routinemäßig, sondern anlassbezogen indiziert sein unter gleichzeitiger Berücksichtigung von patientenspezifischen Kriterien.

Basis dafür ist eine ausführlich dokumentierte Anamnese. Neben HNO-Status und Bildgebung sollten vorliegende Risikofaktoren berücksichtigt werden. Bei Patienten mit beispielsweise einem unauffälligen Spiegel- und Radiologiebefund und fehlenden Risikofaktoren kann auf die Panendoskopie zum Ausschluss von synchronen Zweitkarzinomen verzichtet werden (Koerdt S. et al., 2021; Metzger et al., 2019). Liegen hingegen in solch einem Fall Risikofaktoren vor, sollte eine Panendoskopiedurchführung abgewogen werden. Zu den patientenspezifischen Kriterien zählen neben den Risikofaktoren noch weitere folgend aufgeführte Kriterien:

- Tabak- und Alkoholkonsum: Angabe des Tabakkonsums in pack years. Angabe des Alkoholkonsums in l pro Tag mit Dokumentation, um welche Art von Alkohol es sich handelt (Bier, Wein oder hochprozentiger Alkohol). Zeitangaben wie „nie“, „selten“, „gelegentlich“, „häufig“, „täglich“ sind sinnvoll. Eine Festlegung auf einen Grenzwert, ab wann der Konsum der Genussmittel zu einem Risikofaktor wird, ist ratsam.
Bei Dokumentation eines früheren Tabak- und Alkoholkonsums, empfiehlt es sich, festzuhalten, seit wie vielen Jahren der Patient abstinent ist. Eine Festlegung auf einen Zeitraum, ab wann Risikofaktoren verjähren, ist möglich.
- Anamnestische Vorgeschichte:
 - Krebsvorerkrankungen und Z.n. Therapien im Kopf-Hals Bereich:
 - Operationen
 - Rekonstruktive Lappenrekonstruktionen
 - Bestrahlungsmaßnahmen
 - Z.n. Tonsillektomie: eine Tonsillektomie kann in der Bildgebung zu Asymmetrien führen und darf nicht fehlgedeutet werden.
 - Panendoskopien in Vergangenheit: Mehrere Panendoskopien im kürzesten Abstand sollten vermieden werden.

- Die Spiegeluntersuchung erschwerende Faktoren: Incompliance, eingeschränkte Mundöffnung, Kieferklemme, Würgereiz, starker Speichelfluss.

Der Zeitpunkt der Panendoskopiedurchführung im Rahmen der Primärdiagnostik sollte sinnvoll gewählt sein:

- Eine Durchführung der Panendoskopie mit der Operation ist ratsam, sofern nicht andere Gründe vorliegen, die für eine vorangehende Panendoskopie sprechen.
- Bei fraglicher Tonsillenbeteiligung wird eine Panendoskopie innerhalb der Operation empfohlen.
- Eine vorangehende Panendoskopie kann damit begründet werden, dass die Diagnosesicherung des Index Tumors noch aussteht und nur durch endoskopische Verfahren erfolgen kann. Ebenso ein Grund für eine vorangehende Panendoskopie ist eine fragliche Tumorausdehnung bei multilokal tumorösen Prozessen. Mithilfe des Panendoskopiebefunds kann entschieden werden, ob das Karzinom noch operabel ist.
- Bei Patienten, die nicht chirurgisch therapiert werden, sollte die Panendoskopie, falls noch andere notwendige Eingriffe in ITN indiziert sind (z.B. PEG-Anlage), mit diesen durchgeführt werden.
- Mehrere Panendoskopien im kürzesten Abstand sollten vermieden werden. Neben der Panendoskopie in der Primärdiagnostik, gilt es zu dokumentieren, ob der Patient sich in Vergangenheit bereits einer Panendoskopie unterzogen hat. Vorliegende Auffälligkeiten im Rahmen der Nachkontrollen können eine weitere Panendoskopie indizieren, auch wenn bereits eine Panendoskopie durchgeführt wurde.

Bei der Durchführung einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik, sollte grundsätzlich eine Biopsie erfolgen: Die Entnahme von einer Probe oder mehreren Proben orientiert sich am gegebenen Anlass zur Panendoskopie:

- Beurteilung Tumorlokalisierung/ -ausdehnung: es können mehrere Stellen peiert werden, um die Ausdehnung des Tumors beurteilen zu können.
- Bei fraglicher Tonsillenbeteiligung wird angeraten, die Tonsille in jedem Fall zu peieren. Besteht histologisch kein Anhalt für Malignität, kann die Tonsille bei ausreichendem Sicherheitsabstand zum Karzinom belassen werden. Lässt sich Malignität nachweisen oder ist der Sicherheitsabstand zu gering, sollte die Tonsille gemeinsam mit dem Karzinom reseziert werden.
- Liegt keine histologisch gesicherte Diagnose des Indextumors vor, so sollte dies im Rahmen der Panendoskopie erfolgen.
- Besteht der Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom an einer Lokalisation, die im Rahmen der Spiegeluntersuchung für eine Biopsie noch gut erreichbar ist, so sollte die Probeentnahme unmittelbar im HNO-Status erfolgen.
- Korreliert der Panendoskopie- nicht mit dem Radiologiebefund, sollte eine Blindprobe zum Ausschluss von Malignität entnommen werden. Insofern die in der Bildgebung auffällige Stelle in der Panendoskopie palpabel ist, kann dies einen Hinweis auf die Tumordignität geben. Auch im Falle einer weichen Palpation sollte peiert werden (siehe Fallbeispiel 5.2.2.2).

Zum Ende soll erwähnt werden, dass der diagnostische Mehrwert einer Panendoskopie gerade in der Inspektion von schwer untersuchbaren Bereichen, wie dem Hypopharynx und Ösophagus liegt. Allgemein können unterschiedliche endoskopische Verfahren zur Anwendung kommen: Neben der Mikrolaryngoskopie sollte eine starre Ösophagoskopie durchgeführt werden. Durch die Anwendung starrer Rohre besteht ein Risiko für Komplikationen, es kann jedoch allgemein die Aussage getroffen werden, dass der diagnostische Mehrwert durch eine starre Ösophagoskopie die Nachteile überwiegt.

Mundhöhlen- und Larynxkarzinome können durch Inspektion und klinische Symptome (z.B. Heiserkeit) leichter diagnostiziert werden als Karzinome in tieferliegenden Regionen. Die meisten Karzinome sind jedoch zunächst klinisch symptomlos oder werden von Betroffenen als nicht abklärungsbedürftig erachtet. (Stoekli S.J. et al., 2001) Hinzu kommt, dass die relative 5-Jahres Überlebensrate bei Ösophaguskarzinomen mit 22-24% gering ist. Es zählt zu den Tumorarten mit einer sehr schlechten Prognose und kann Einfluss auf die Therapiemaßnahmen nehmen. (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut, 2019).

Die hier aufgeführten Schlussfolgerungen können bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom als ergänzende Leitstrukturen zur Anwendung der Panendoskopie in der Primärdiagnostik herangezogen werden. Allgemein kann gesagt werden, dass durch endoskopische Vorsorgeuntersuchungen eine Früherkennung von Zweitneoplasien und eine kurative Therapie möglich sind, das gilt auch für Zweitkarzinome im Ösophagus (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022; Moschler O. et al., 2006). Es sei allerdings gesagt: auch die endoskopische Untersuchung gibt keine absolute diagnostische Sicherheit (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996). In Bezug auf die Detektion von synchronen Zweittumoren bedarf es in Hinblick auf Ätiopathogenese weiterer Erkenntnisse.

7. Zusammenfassung

Die Panendoskopie ist ein Standardverfahren beim Staging von oralen Plattenepithelkarzinomen (Metzger et al., 2019; Priante A.V. et al., 2011; Sharma S.J. et al., 2013; Stoeckli S.J. et al., 2001). Die Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik bezieht sich in der deutschen S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021) ausschließlich auf die Detektion von synchronen Zweittumoren. Für die Indikationsstellung werden dabei nur das Vorliegen von klinischen Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung und/ oder der Bildgebung berücksichtigt (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Der Stellenwert in Bezug auf die Detektion von synchronen Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt ist allerdings fraglich (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Die Anordnung der Panendoskopie obliegt in der Praxis noch weiteren Einflussfaktoren. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit führt zu unterschiedlichen Auffassungen über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). Die Durchführung der Panendoskopie ist dabei ein Punkt, der bei Hals-Nasen-Ohren-Ärzten und den Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen zu unterschiedlichen Ansichten führt.

Diese vorliegende retrospektive Untersuchung mit 191 Fällen ist eine Bestandsaufnahme des praktischen Vorgehens im Staging bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar. Auf Grundlage der Ergebnisse sollte das Risiko und der diagnostische Mehrwert einer Panendoskopie im Allgemeinen und speziell in Bezug auf die Detektion synchroner Zweittumore debattiert und mit Fallbeispielen belegt werden. Dabei steht in kritischer Betrachtung, welchen Mehrwert die Diagnostik allein durch die Panendoskopie gewinnt. Ziel dieser Arbeit war es, eine Empfehlung für die praktische Anwendung der Panendoskopie in der Primärdiagnostik am Klinikum Rechts der Isar auszusprechen.

Retrospektiv konnten folgende statistisch signifikante Parameter als ausschlaggebend für die Entscheidung zur Durchführung einer Panendoskopie identifiziert werden: Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol) und Auffälligkeiten im Spiegelbefund und/ oder in der Bildgebung. Bei den unterschiedlichen Indikationen zur

Durchführung einer Panendoskopie konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit festgestellt werden. In 22,5% war die Panendoskopie durch einen Verdacht auf ein synchrones Zweitkarzinom indiziert, allerdings konnte im gesamten Patientenkollektiv (n=191) kein einziges synchrones Zweitkarzinom allein durch die Panendoskopie diagnostiziert werden. Bei Plattenepithelkarzinomen wurde die Panendoskopie mit 40,9% am häufigsten intraoperativ durchgeführt, bei Rezidiven fand die Panendoskopie hingegen in nur 12,5% mit der Operation statt. Weder die ASA-Klasse, die Indikation noch die Art und Weise der erstmaligen Diagnosesicherung des Index Tumors hatten einen statistisch belegbaren Einfluss auf den Zeitpunkt.

Die Durchschau der Patientendaten ermöglichte zudem eine Auswertung der in der Panendoskopie diagnostizierten Nebenbefunde (Zysten, Leukoplakien, floride Entzündungen) und Operationsrisiken (Zahntrauma, Perforationen, anästhesiologische Komplikationen).

Allgemein kann gesagt werden, dass durch endoskopische Vorsorgeuntersuchungen eine Früherkennung von Zweitneoplasien und eine kurative Therapie möglich sind, das gilt auch für Zweitkarzinome im Ösophagus (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2022; Moschler O. et al., 2006). Doch auch die endoskopische Untersuchung gibt keine absolute diagnostische Sicherheit (Baumann I. & Plinkert P.K., 1996). Um den Stellenwert der Panendoskopie in der Primärdiagnostik in Bezug auf die Detektion von synchronen Zweitkarzinomen abschließend bewerten zu können, bedarf es in Hinblick auf Ätiopathogenese von Zweittumoren weiterer Erkenntnisse.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse kann die Panendoskopie in der Primärdiagnostik allgemein weiterhin empfohlen werden. Dabei gilt es in der Anwendung zu differenzieren, in welchem Fall diese dem Patienten tatsächlich einen Mehrwert verschafft. Von einer routinemäßig durchgeführten Panendoskopie bei Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom wird abgeraten (Koerdt S. et al., 2021). Die Panendoskopie kann in folgend aufgezählten Situationen einen diagnostischen Mehrwert beitragen:

- Beurteilung der Tumorlokalisation und -ausdehnung, vor allem in anatomisch schwer einsehbaren Bereichen (Zungengrund, dorsaler Mundboden, Oropharynx, Tonsillen, Hypopharynx)
- In bestimmten Rezidivsituationen
- Erstmalige Diagnosesicherung durch die Panendoskopie
- Abklärung eines Verdachts auf ein synchrones Zweitkarzinom

Eine Panendoskopie sollte anlassbezogen indiziert sein unter gleichzeitiger Berücksichtigung von patientenspezifischen Kriterien:

- Risikofaktoren: Tabak- und Alkoholkonsum
- Anamnestische Vorgeschichte:
 - Krebsvorerkrankungen und Z.n. Therapien im Kopf-Hals Bereich
 - Z.n. Tonsillektomie
 - Panendoskopien in Vergangenheit
- Die Spiegeluntersuchung erschwerende Faktoren: Incompliance, eingeschränkte Mundöffnung, Kieferklemme, Würgereiz, starker Speichelfluss.

Der Zeitpunkt der Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik sollte sinnvoll gewählt sein:

- Eine Zusammenlegung der Panendoskopie mit der Operation ist ratsam, sofern nicht andere Gründe vorliegen, die für eine vorangehende Panendoskopie sprechen.
- Eine vorangehende Panendoskopie kann damit begründet werden, dass die Diagnosesicherung des Indextumors noch aussteht und nur durch endoskopische Verfahren erfolgen kann. Ebenso ein Grund für eine vorangehende Panendoskopie ist eine fragliche Tumorausdehnung bei multilokal tumorösen Prozessen. Mithilfe des Panendoskopiebefunds kann entschieden werden, ob das Karzinom noch operabel ist.

Bei der Durchführung einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik sollte grundsätzlich eine Biopsie erfolgen: Die Entnahme von einer oder mehreren

Probe/n bzw. die Tumorresektion in toto orientiert sich am gegebenen Anlass zur Panendoskopie.

Diese Schlussfolgerungen können bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom als ergänzende Leitstrukturen zu den bisher etablierten Kriterien für die Anwendung der Panendoskopie in der Primärdiagnostik herangezogen werden.

Abstract

Purpose. Panendoscopy is known as a standard procedure in the staging of oral cavity cancer (OCC), which is intended to rule out synchronous second carcinomas (SSC) (Metzger et al., 2019; Priante A.V. et al., 2011; Sharma S.J. et al., 2013; Stoeckli S.J. et al., 2001). However, the value in relation to the detection of SSC in the upper aerodigestive tract is questionable (Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), 2021). The aim of the study was to redefine the role of panendoscopy in the staging of OCC – not only with regard to the detection of SSC – as the arrangement of panendoscopy is subject to further influencing factors. In addition, the diagnostic added value and effects on the therapy of the index tumor were elicited.

Material and methods. A retrospective review of 191 patients with a confirmed diagnosis of OCC was conducted, between January 2018 and December 2019, at the department of oral and maxillofacial surgery of the technical university clinic of Munich, Germany. Panendoscopy included inspection and palpation of the oral cavity and oropharynx, epipharyngoscopy, microlaryngoscopy, and rigid esophagoscopy.

Results. The following parameters had a statistically significant influence on the decision to perform panendoscopy in primary diagnostics: risk factors, ENT (ear, nose, and throat) status, and imaging. Panendoscopy was indicated in the primary diagnostics due to a suspicion of a SSC in 22.5% and due to recurrence in 29%. The exact determination of localization and assessment of tumor extension was the decisive indicator for panendoscopy in 25.8%. Of the 31 panendoscopies performed, a tissue sample was obtained in 67.7% (n=21); none of the suspected cases proved to be a SSC.

Conclusion. Panendoscopy in the primary diagnostics of OCC should not be routinely indicated (Koerdt S. et al., 2021), but should be indicated on an as-needed basis, taking patient-specific criteria into account. In addition to ENT status and imaging, existing risk factors of smoking and alcohol should be considered. In patients with unremarkable mirror and radiological findings and no risk factors, panendoscopy can be omitted without further risk (Koerdt S. et al., 2021; Metzger et al., 2019).

Literaturverzeichnis

Uncategorized References

- AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., & Deutsche Krebshilfe e.V. (2014). Leitlinienprogramm Onkologie, Mundhöhlenkrebs. Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/mundhoehlenkrebs/>
- Bagnardi V., Blangiardo M., La Vecchia C., & G., C. (2001). Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Research and Health*, 25(4), 263-270.
- Baumann I., & Plinkert P.K. (1996). Die Panendoskopie: Sinnvolle Routinemethode beim Staging der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts? *HNO*, 44(9), 489-491. doi:10.1007/s001060050042
- Bosetti C., Gallus S., T. A., Talamini R., Franceschi S., Negri E., & C., L. V. (2003). Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 12(10), 1091-1094.
- Bosetti C., Talamini R., Levi F., Negri E., Franceschi S., Airoldi L., & C., L. V. (2002). Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? *British Journal of Cancer*, 87(11), 1230-1233.
- Carinci F., Pelucchi S., Farina A., De Franciscis G., & Calearo C. (1998). Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(6), 440-445. doi:10.1016/s0266-4356(98)90460-0
- Chow T.L., Lee D.T., Choi C.Y., Chan T.T., & Lam S.H. (2009). Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Archives of Otolaryngology - Head Neck Surgery*, 135(9), 882-885.
- Critchley J.A., & B., U. (2003). Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*. *Thorax*, 58(5), 435-443.
- Day G.L., & Blot W.J. (1992). Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 70(1), 14-19.
- Day T.A., Davis B.K., Gillespie M.B., Joe J.K., Kibbey M., Martin-Harris B., . . . R.K., S. (2003). Oral cancer treatment. *Current Treatment Options in Oncology*, (4)1, 27-41.
- de Vries N., Van der Waal I., & Snow G.B. (1986). Multiple primary tumours in oral cancer. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 15(1), 85-87.
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). (2022). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus,. Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>
- Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). (2019). 2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-092l_S2k_orale_Vorlaeufelaesion_Plattenepithelkarzinom_2020-04_1.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). (2021). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). (2018). ICD-10-GM Version 2019 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Retrieved from www.bfarm.de – Kodiersysteme – Services - Downloads – ICD-10-GM – Version 2019. from im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) www.bfarm.de – Kodiersysteme – Services - Downloads – ICD-10-GM – Version 2019
- Doyle D.J., Goyal A., & Garmon E.H. (2022). ASA Physical Status Classification System. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>. Retrieved 17.01.2022,

- from American Society of Anesthesiologists
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J., Jennifer R., Takashi T., & Slootweg P.J. (2017). *WHO Classification of Head and Neck Tumours* (4 ed.). Lyon: International Agency for Research in Cancer.
- Fielding D., Agnew J., Wright D., & Hodge R. (2010). Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 142(3), 20-26.
- Figuero Ruiz E., Carretero Peláez M.A., Cerero Lapiedra R., Esparza Gómez G., & L.A., M. L. (2004). Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Oral Medicine and Pathology*, 9(1), 14-23.
- Gan S.J., Dahlstrom K.R., & Peck B.W. (2013). Incidence and pattern of second primary malignancies in patients with index oropharyngeal cancers versus index non-oropharyngeal head and neck cancers. *Cancer*, 119, 2593-2601.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. (2019). *Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom)*. Retrieved from <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs.html>
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. (2021). Krebs in Deutschland für 2017/2018. Retrieved from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html;jsessionid=85077FAA3CCC9EBEB819F13B2A45EBB1.internet112.
- Gray H. (1918). Anatomy of the Human Body; Sagittal section of nose and mouth and pharynx and larynx. In. Philadelphia / New York City: Lea&Febiger.
- Gustavo D., Cruz D.M.D., Racquel Z., Le Gero Ph.D., Jamie S., Ostroff Ph.D., . . . Mercedes Franklin, D. M. D., M.P.H. . (2002). Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *The Journal of the American Dental Association*, 133(8), 1064-1071.
- H.G.m, B. (1970). Kehlkopf (Larynx). In H.-G. Boenninghaus (Ed.), *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde: für Medizinstudenten* (pp. 209-248). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Haughey B.H., Gates G.A., Arfken C.L., & Harvey J. (1992). Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 101, 105-112. doi:10.1177/000348949210100201
- Hay J.L., Ostroff J.S., Cruz G.D., LeGeros R.Z., Kenigsberg H., & D.M., F. (2002). Oral cancer risk perception among participants in an oral cancer screening program. *Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention*, 11(2), 155-158.
- Hoffmann J., Scheiderbauer H., Krimmel M., Grund K. E., & S., R. (2002). Value of panendoscopic examinations within the scope of diagnosing the extent of carcinoma of the mouth cavity. *Mund Kiefer Gesichtschirurgie*, 6(2), 111-116. doi:10.1007/s10006-002-0366-7
- Holz C. Limit. Das Magazin. In (Vol. 3.45.10.19). Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA).
- Horowitz A.M., Canto M.T., & Child W.L. (2002). Maryland adults' perspectives on oral cancer prevention and early detection. *The Journal of the American Dental Association*, 133(8); 1058-1063.
- Howaldt H.P., Vorast H., Blecher J.C., Reicherts M., & M., K. (2000). Results of the DOSAK tumor register. *Mund Kiefer Gesichtschirurgie*, 4 (1), 216-225. doi:10.1007/pl00014543
- Hsu S.H., Wong Y.K., Wang C.P., Wang C.C., Jiang R.S., Chen F.J., & Liu S.A. (2013). Survival analysis of patients with oral squamous cell carcinoma with simultaneous second primary tumors. *Head Neck*, 35(12), 1801-1807. doi:10.1002/hed.23242

- Ihrler S., Agaimy A., Guntinas-Lichius O., Haas C.J., Mollenhauer M., Sandison A., & Greber L. (2021). Why is the histomorphological diagnosis of tumours of minor salivary glands much more difficult? *Histopathology*, 79(5), 779-790. doi:10.1111/his.14421
- Ishibashi-Kanno N., Yamagata K., Uchida F., Hasegawa S., Yanagawa T., & Bukawa H. (2017). Usefulness of esophagogastroduodenoscopy and (18)F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in detecting synchronous multiple primary cancers with oral cancer. *Oral & Maxillofacial Surgery*, 21(4), 391-396. doi:10.1007/s10006-017-0644-z
- Jain K.S., Sikora A.G., Baxi S.S., & Morris L.G. (2013). Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer*, 119, 1832-1837. doi:10.1002/cncr.27988
- Kerawala C.J., Bisase B., & Lee J. (2009). The use of examination under anaesthesia and panendoscopy in patients presenting with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 91(7), 609-612. doi:10.1308/003588409x432446
- Kesting M.R., Al-Benna S., S. L., Baurecht H., Wolff K.D., Hölzle F., Nieberler M., Mücke T., & Loeffelbein D.J. (2009). Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(4), 279-283.
- Kesting M.R., Schurr C., Robitzky L., Steintraesser L., Nieberler M., Baurecht H., . . . Mücke T. (2009). Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma-value of endoscopic screening: 10-year experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(8), 1649-1655. doi:10.1016/j.joms.2009.04.061
- Kim M.K., Deschler D.G., & Hayden R.E. (2001). Flexible esophagoscopy as part of routine panendoscopy in ENT resident and fellowship training. *Ear, Nose and Throat Journal*, 80, 49-50.
- Koerdt S., Raguse J.D., Neumann F., Beck-Broichsitter B., K. K., Neumann K., Heiland M., & C., D. (2021). Value of Panendoscopy in the Identification of Synchronous Malignancies in Patients Suffering from Oral Squamous Cell Carcinoma Without Clinical Signs of a Second Primary Tumor. *Anticancer Research*, 41(4), 2039-2044.
- Koo K., Harris R., Wiesenfeld D., & Iseli T. (2015). A role for panendoscopy? Second primary tumour in early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *The Journal of Laryngology & Otology*, 129, 27-31. doi:10.1017/S0022215114002989
- Kramer F.J., Janssen M., & Eckardt A. (2004). Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical Oral Investigations*, 8(2), 56-62. doi:10.1007/s00784-003-0246-z
- Krishnatreya M., Rahman T., Katakai A.C., Das A., & Lahkar K. (2013). Synchronous primary cancers of the head and neck region and upper aero digestive tract: defining high-risk patients. *Indian Journal of Cancer*, 50(4), 322-326. doi:10.4103/0019-509x.123610
- La Vecchia C., Tavani A., Franceschi S., Levi F., Corrao G., & E., N. (1997). Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncology*, 33 (5), 302-312.
- Lamprecht A., Lamprecht C., & Morgenstern C. (1983). Mehrfachtumoren im oberen Aerodigestivtrakt – eine retrospektive Studie. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 62, 499-501.
- Lee C.T., Chang C.Y., Lee Y.C., Tai C.M., Wang W.L., Tseng P.H., . . . Lin J.T. (2010). Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy*, 42(8), 613-619.
- Levi F., Pasche C., Lucchini F., C. L., Jacobs Jr., & C., L. V. (2000). Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(6), 487-489.
- Liu F.Y., Liao C.T., & Yen T.C. (2011). Synchronous malignancies in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(6), 1020-1028. doi:10.1007/s00259-011-1733-0

- Lo W.L., Kao S.Y., Chi L.Y., Y.K., W., & R.C., C. (2003). Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 61(7), 751-758. doi:10.1016/s0278-2391(03)00149-6
- Maisel R.H., & Vermeersch H. (1981). Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 90(5 Pt 1), 460-464. doi:10.1177/000348948109000509
- McGuirt W.F., Brian M., James A., & Kufman. (1982). Multiple simultaneous tumors in Patients with head and neck cancer. A prospective, sequential panendoscopy study. *Cancer*, 50, 1195-1199.
- Metzger, K., Horn, D., Pfeiffer, T., Moratin, J., Kansy, K., Ristow, O., . . . Freudsperger, C. (2019). Is panendoscopy a necessary staging procedure in patients with lacking risk factors and oral squamous cell carcinoma? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 47(12), 1968-1972. doi:10.1016/j.jcms.2019.11.009
- Milano M.T., Peterson C.R., & Zhang H. (2012). Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: Population-based study of risk factors. *Head Neck*, 34, 1782-1788.
- Moertel C.G. (1977). Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer*, 40, 1786-1792.
- Mohan M., & Jagannathan N. (2014). Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncology reviews*, 8(1), 244-244. doi:10.4081/oncol.2014.244
- Moschler O., Spahn T.W., Middelberg-Bispinng C., Grosse-Thie W., Christoph B., & Kloeppel G. (2006). Chromoendoscopy is a valuable tool for screening of high-risk patients with head and neck cancer for early detection of esophageal cancer. *Digestion*, 73, 160-166.
- Nishimaki T., Kanda T., Nakagawa S., Kosugi S., Tanabe T., & Hatakeyama K. (2002). Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *International Surgery*, 87(1), 38-44.
- Noor A., Stepan L., Kao S.S., Dharmawardana N., Ooi E.H., Hodge J.C., . . . Foreman A. (2018). Reviewing indications for panendoscopy in the investigation of head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngology & Otolaryngology*, 132(10), 901-905. doi:10.1017/s0022215118001718
- Oreggia F., De Stefani E., B. P., Brennan P., & Deneo-Pellegrini H., R. A. L. (2001). Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncology* 37(2), 141-145.
- Parker J.T., & Hill J.H. (1988). Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *The Laryngoscope*, 98(2), 147-149. doi:10.1288/00005537-198802000-00005
- Poppendieck J., & Schrader M. (1988). Improved diagnosis of second carcinomas by routine panendoscopy. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 39, 111-119.
- Priante A.V., Castilho E.C., & L.P., K. (2011). Second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Current Oncology Reports*, 13(2), 132-137. doi:10.1007/s11912-010-0147-7
- Pue C.A., & Pacht E.R. (1995). Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest*, 107, 430-432.
- Rennemo E., Zatterstrom U., & Boysen M. (2011). Synchronous second primary tumors in 2,016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *Laryngoscope*, 121(2), 304-309. doi:10.1002/lary.21385
- Rodriguez-Bruno K., Ali M.J., & Wang S.J. (2011). Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 33(7), 949-953. doi:10.1002/hed.21561
- Sharma S.J., Linke J.J., Kroll T., Klußmann J.P., G.-L. O., & C., W. (2013). Praxis der Tumorendoskopie an deutschen HNO-Kliniken [Current practice of tumour endoscopy in German ENT-clinics]. *Laryngorhinotologie*, 92(3), 166-169.
- Sharma S.J., Linke J.J., Kroll T., Wuerdemann N., Klusmann J.P., Guntinas-Lichius O., & Wittekindt C. (2018). Rigid Triple Endoscopy Improves Clinical Staging of Primary Head

- and Neck Cancer. *Oncology Research and Treatment*, 41(1-2), 35-38.
doi:10.1159/000481173
- Slaughter D.P., Southwick H.W., & Smejkal W. (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6, 963-968.
- Snow G.B., & N., d. V. (1991). *Zweittumoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich*, Berlin, Heidelberg.
- Steinberg J. (2008). Koinzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Speiseröhre und Kopf-Hals-Karzinomen: Risiko und Früherkennung. *TumorDiagnostik & Therapie*, 29, 35-39.
- Stoekli S.J., Zimmermann R., & S., S. (2001). Role of Routine Panendoscopy in Cancer of the Upper Aerodigestive Tract. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 124(2), 208-212.
doi:10.1067/mhn.2001.112311
- Takenaka R., Okada H., Hori K., Inoue M., Kawano S., Tanioka D., . . . Yamamoto K. (2009). Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(12), 2942-2948.
- Talamini R., Bosetti C., La Vecchia C., Dal Maso L., Levi F., Bidoli E., . . . S., F. (2002). Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes and Control* 13(10), 957-964.
- Thieme Compliance System. Panendoskopie und Ösophagoskopie, aus dem Aufklärungsbogen HNOE06. In.
- Tillmann, B. N. (2005). Atlas der Anatomie des Menschen. In: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Tsao G.J., & Damrose E.J. (2010). Complications of esophagoscopy in an academic training program. *Otolaryngol Head Neck Surgery*, 142(4), 500-504.
doi:10.1016/j.otohns.2010.01.008
- van den Brekel M.W., Castelijns J.A., Stel H.V., Golding R.P., Meyer C.J., & Snow G.B. (1993). Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 250(1), 11-17.
- Vergez S., Morinière S., Dubrulle F., Salaun P.Y., De Monès E., Bertolus C., . . . De Raucourt D. (2013). Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 130(1), 39-45.
- Vora A.R., Yeoman C.M., & J.P., H. (2000). Alcohol, tobacco and paan use and understanding of oral cancer risk among Asian males in Leicester. *British dental Journal*, 188(8), 444-451.
- Warnakulasuriya K.A., Harris C.K., Scarrott D.M., Watt R., Gelbier S., Peters T.J., & N.W., J. (1999). An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *British dental Journal*, 187(6), 319-322.
- Warren S., & O., G. (1932). Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *American Journal of Cancer* 51, 1358-1403.
- Wolff K.-D., Rau A., Weitz J., Langer T., & Zidane M. (2021). Aktualisierung der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“: Was ist neu? *Der MKG-Chirurg*, 14(3), 177-183. doi:10.1007/s12285-021-00317-2
- Yamazaki H., Inoue T., Teshima T., Tanaka E., Koizumi M., Kagawa K., . . . Inoue T. (1998). Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control? *Anticancer Research*, 18(2b), 1261-1265.
- Zacharias A. (2017). Apotheken Umschau. In Kehlkopfspiegelung: Blick in den Rachen (Ed.): W&B.

Abbildungsverzeichnis

Abb.1.	Mundvorhof, Mundhöhle und Nasen-Rachen-Raum.....	7
Abb.2.	Schematische Darstellung zur Durchführung der Panendoskopie. A: Mikrolaryngoskopie B: starre Ösophagoskopie	12
Abb.3.	Schematische Darstellung einer diagnostischen Spiegeluntersuchung	20
Abb.4.	Sagittale Ansicht der Nasen- und Mundhöhle, Pharynx und Larynx.....	23
Abb.5.	Ansicht des Larynx von hinten A: Eingang zum Larynx B: Kehlkopfinneres	24
Abb.6.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit der Lokalisation	37
Abb.7.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit des UICC-Stadiums	39
Abb.8.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Vorliegen des Risikofaktors Alkohol.....	41
Abb.9.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Vorliegen des Risikofaktors Rauchen.....	41
Abb.10.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie bei Vorliegen/nicht Vorliegen oder der Kombination beider Risikofaktoren (Alkohol, Rauchen	42
Abb.11.	Subanalyse zur Betrachtung des zusätzlichen Effektes von Alkohol in den Gruppen „Rauchen“ und „Kein Rauchen“	43
Abb.12.	Subanalyse zur Betrachtung des zusätzlichen Effektes von Rauchen in den Gruppen „Alkohol“ und „Kein Alkohol“	43
Abb.13.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit des HNO-Status	44
Abb.14.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Panendoskopie in Abhängigkeit der Bildgebung	45
Abb.15.	Geschätzte Wahrscheinlichkeiten der Durchführung einer Biopsie in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Panendoskopie Biopsie	52
Abb.16.	Schematische Darstellung der Ergebnisse	58
Abb.17.	Schlussfolgerungen der Ergebnisse.....	78

Tabellenverzeichnis

Tab.1.	Klassifikation multipler maligner Neubildungen nach Moertel	9
Tab.2.	Inzidenzen synchroner/metachroner Zweitkarzinome im durch Panendoskopie diagnostizierbaren Bereich (Mundhöhle, Larynx, Oro-, Hypopharynx, Ösophagus) der Literatur	13
Tab.3.	Berücksichtigte ICD-Codes nach ICD-10-GM für die Datenakquise	19
Tab.4.	Ablauf der Panendoskopie am Klinikum Rechts der Isar	22
Tab.5.	Grenzwerte für Alkoholkonsum als Risikofaktor.....	25
Tab.6.	ASA Klassen nach American Society of Aesthesiologists.....	26
Tab.7.	Durchführung der Panendoskopie bei 191 Fällen.....	34
Tab.8.	Geschlechteraufteilung von 191 Fällen.....	34
Tab.9.	Alter	35
Tab.10.	ASA-Klasse.....	35
Tab.11.	Tumorlokalisierungen	36
Tab.12.	Entitäten	38
Tab.13.	UICC-Stadium	38
Tab.14.	Risikofaktoren	40
Tab.15.	HNO-Status	43
Tab.16.	Radiologisch auffällige Befunde in der Bildgebung (CT/MRT)	44
Tab.17.	Indikation zur Panendoskopie in der Primärdiagnostik	46
Tab.18.	Zusammenhang HNO-Status und Indikation bei einer Panendoskopie in der Primärdiagnostik	47
Tab.19.	Zeitpunkt der Panendoskopie in der Primärdiagnostik.....	48
Tab.20.	Auswirkung der ASA-Klasse auf den Zeitpunkt der Panendoskopie	49
Tab.21.	Zusammenhang Indikation und Zeitpunkt einer Panendoskopie	49
Tab.22.	Auswirkung der Art und Weise der Diagnosesicherung der Primarius auf den Zeitpunkt der Panendoskopie.....	50
Tab.23.	Gründe und Ergebnisse der Probeentnahme.....	51
Tab.24.	Zusammenhang Zeitpunkt und Probeentnahme	52
Tab.25.	Starre Ösophagoskopie	53

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BSC.....	Best Supportive Care
CT	Computertomographie
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HWS.....	Halswirbelsäule
ICD-10-GM.....	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IT	Immuntherapie
ITN	Intubationsnarkose
LRT.....	Likelihood-Ratio-Tests
MKG.....	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
MuBo.....	Mundboden
NNH	Number needed to harm
NNT.....	Number needed to treat
OK	Oberkiefer
PE	Probeentnahme
PECA	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
RCT.....	Radiochemotherapie
Tab.....	Tabelle
TNM.....	Tumor (T), Nodes (N), Metastasis (M)
UICC.....	Union Internationale Contre le Cancer
UK	Unterkiefer

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. med. Markus Nieberler für die hervorragende und engagierte Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Vielen Dank dafür und für die angenehme und produktive Zusammenarbeit die ganze Zeit über!

Auch möchte ich mich bei meinem Mentor Dr. Dr. Stefan Kist für die allgegenwärtige Bereitschaft des wissenschaftlichen Austausches bedanken.

Herrn Dr. Paul Schmidt danke ich für die ausgezeichnete Hilfe bei statistischen Fragen.

Meiner Familie danke ich für die hilfreiche Unterstützung und das Verständnis bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Danke!

Ethikvotum



Technische Universität München | Ethikkommission

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Frau Katherina Jordan
Ismaninger Str. 22
81675 München
Deutschland

München, 20.07.2022

Unser Zeichen: **2022-326-S-NP** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach § 15 Berufsordnung für Ärzte in Bayern

Studientitel: Durchführung der Panendoskopie in Primärdiagnostik bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom am Klinikum Rechts der Isar: Eine Bestandsaufnahme mit Risiko-Nutzen-Analyse
Antragssteller: Katherina Jordan
Studienleiter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Markus Nieberler

Sehr geehrte Frau Jordan,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 13.06.2022 auf der Basis der vorgelegten Unterlagen geprüft.

Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei Ihnen. Änderungen in Organisation und Ablauf sind der Ethikkommission zur erneuten Prüfung einzureichen.

Die Ethikkommission erwartet, dass jedes Forschungsvorhaben mit Versuchspersonen vor Rekrutierungsbeginn in eine öffentlich zugängliche Datenbank eingetragen wird.

Technische Universität München
Ethikkommission

Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender

Prof. Dr. Kurt Ulm
Stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. Christian Peschel
Stellvertretender Vorsitzender

Grillparzerstraße 16
D-81675 München

ethikkommission@mri.tum.de
www.ek-med-muenchen.de

Telefon:
+49 89 4140-7737

Fax:
+49 89 4140-4199

2022-326-S-NP

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Die Ethikkommission empfiehlt bei Kooperationen mit anderen Einrichtungen grundsätzlich eine vertragliche Regelung. Wenden Sie sich zur weiteren Beratung bitte an Ihre für Verträge zuständige Abteilung.

Die Leitung des Klinikums rechts der Isar erwartet bei Studien, die durch die öffentliche Hand oder Stiftungen gefördert werden, die Datensicherheit über das medizinische Datenintegrationszentrum MeDIZ sicherzustellen. Wenden Sie sich deshalb in diesen Fällen an das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie unter www.mediz.med.tum.de.

Bitte beachten Sie, dass dieses Votum nur für die im Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission der TUM tätigen Ärzte und Wissenschaftler gültig ist.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Georg Schmidt
Vorsitzender der Ethikkommission
Technische Universität München

Vorgelegte Unterlagen:

- 1) Antrag – 2022-326-S-NP.pdf vom 11.07.2022
- 2) CV Nieberler .pdf vom 13.06.2022
- 3) Formblatt_Interessenkonflikt.pdf vom 13.06.2022
- 4) Formular_EK MN.pdf vom 13.06.2022
- 5) Studienprotokoll.pdf vom 28.05.2022