

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg

Direktor:

**FDG-PET/CT im Vergleich zur MRT im Rahmen des Tumorstagings von
Plattenepithelkarzinomen in der Mundhöhle und FDG-PET/CT im Vergleich zur
Endoskopie zum Ausschluss von Zweitkarzinomen im oberen
Aerodigestivtrakt im Rahmen des Tumorstagings
- Eine klinische, retrospektive Studie -**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Tobias Maximilian Iring
aus Zellingen

Würzburg, Februar 2020

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. Kübler

Korreferent/Korreferentin: PD Dr. med. Stephan Hackenberg

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2020

Der Promovend ist Zahnarzt

Für Karolin, Lukas und Moritz

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
COX-2	Cyclooxygenase-2
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary
DGHNO	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EBV	Epstein-Barr-Virus
EUS	endoskopischer Ultraschall
FDG	Fluordesoxyglucose
FET	Fluoroethyl-L-Tyrosine
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGD	High-Grade Dysplasia
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LGD	Low-Grade Dysplasia
MRT	Magnetresonanztomographie

MSCT	Multislice-Computertomographie
NBI	Narrow-Band Imaging
NPV	negativer Vorhersagewert
OADT	Oberer Aerodigestivtrakt
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	positiver Vorhersagewert
SPARC	secreted protein acidic and rich in cysteine
SUV	standardized uptake value
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WLPE	Weißlicht

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Übersicht	1
1.2 Epidemiologie der Tumoren im OADT	7
1.3 Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im OADT	11
1.4 Ätiologie der Plattenepithelkarzinome des OADT	12
1.5 Ätiologie der Adenokarzinome des OADT	13
1.6 Zweitkarzinome	14
1.7 Staging von Karzinomen im OADT	18
1.7.1 Endoskopie	19
1.7.2 Magnetresonanztomographie	26
1.7.3 PET/CT	29
1.7.4 Histologischer Tumornachweis während des Stagings	43
1.7.5 Interdisziplinäres Tumorboard	44
1.8 TNM-Klassifikation	44
1.9 Zielsetzung	51
2. Datenerhebung	53
2.1 Patientenkollektiv	53
2.2 Staginguntersuchungen	55
2.3 Datenakquise aus dem PET/CT-Befund	56
2.4 Datenakquise aus dem Operationsbericht der	57
endoskopischen Untersuchung	57
2.5 Datenakquise aus dem MRT-Befund	58
2.6 Datenakquise aus dem histopathologischen Befund	58

2.7 Statistische Analyse	59
3. Ergebnisse	64
3.1 Lokalisation und Größe des Primärtumors	65
3.2 Lymphknotenstatus und Fernmetastasen	67
3.3 Grading	68
3.4 Zeitpunkt der Staginguntersuchung.....	69
3.5 Erkennen des Primarius durch MRT, PET/CT	70
3.6 Lokalisation synchroner und metachroner Zweittumoren	72
3.7 Detektion von Zweitkarzinomen durch PET/CT und Endoskopie	73
3.8 Gütekriterien der PET/CT-Untersuchung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms im OADT.....	76
3.10 Gütekriterien der endoskopischen Untersuchung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms im OADT.....	80
3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	83
4. Diskussion	84
Fazit	96
Zusammenfassung.....	97
Literaturverzeichnis.....	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 TNM-Atlas.....	10
Abbildung 2 Pathogenese des Adenokarzinoms des Ösophagus	14
Abbildung 3 Laryngoskopie	24
Abbildung 4 Ösophaguskopie.....	24
Abbildung 5 Vierfeldertafel.....	62
Abbildung 6 Geschlecht.....	64
Abbildung 7 Alter	65
Abbildung 8 Lokalisation des Primärtumors.....	66
Abbildung 9 Tumorgröße	66
Abbildung 10 Regionärer Lymphknotenbefall	67
Abbildung 11 Grading.....	68
Abbildung 12 Zeitpunkt der Staginguntersuchung	69
Abbildung 13 Dauer der Staginguntersuchung.....	70
Abbildung 14 Nicht detektierte Primärtumoren MRT und PET/CT	71
Abbildung 15 Lokalisation synchroner und metachroner Zweittumore	72
Abbildung 16 Detektion der Zweitkarzinome im OADT durch die PET/CT	77
Abbildung 17 Lokalisation der FDG-aviden Körperareale.....	78
Abbildung 18 Gütekriterien der PET/CT	79
Abbildung 19 Detektion der Zweitkarzinomen im OADT durch die Endoskopie	81
Abbildung 20 Gütekriterien der Endoskopie	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der Leitlinien Kopf-Hals-Karzinome	3
Tabelle 2 Risiko von Ösophaguszweitkarzinomen bei primären Kopf-Hals-Tumoren	17
Tabelle 3 Literaturübersicht Endoskopie.....	25
Tabelle 4 Literaturübersicht MRT-, PET- und PET/CT-Untersuchungen	41
Tabelle 5 T- Klassifikation.....	46
Tabelle 6 N-Klassifikation	48
Tabelle 7 M-Klassifikation.....	49
Tabelle 8 Stadieneinteilung nach UICC	49
Tabelle 9 Grading	50
Tabelle 10 Befunde	63
Tabelle 11 Lokalisation der Zweitkarzinome im OADT	75
Tabelle 12 Sensitivität der MRT und der PET/CT	83
Tabelle 13 Sensitivität der PET/CT und der Endoskopie	83

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Im Jahr 2015 sind weltweit ca. 17,5 Millionen Menschen an Krebs erkrankt. 8,7 Millionen sind an einer Krebserkrankung verstorben ¹. Die Anzahl der an Krebs erkrankten Menschen in Europa stieg nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in den letzten Jahren weiter. So hat die Krebssterblichkeit zwischen 2000 und 2015 in allen Teilen Europas um 6,6% zugenommen. In einigen Ländern, wie zum Beispiel Luxemburg, Schweden, Norwegen, Schweiz, Tschechien und dem Vereinigten Königreich ist es gelungen, die Krebssterblichkeit zu senken. Zum einen kann die Erhöhung der Investitionen in die Prävention, wie am Beispiel dieser Länder gezeigt wurde, erhebliche Wirkung zeigen. Zum anderen spielt die Früherkennung eine entscheidende Rolle. So konnte in der Türkei nach einem rapiden Anstieg der Krebsinzidenz zwischen 2002 und 2010 die Krebssterblichkeit in den folgenden Jahren durch Verbesserungen in der Frühdiagnostik um 16% verringert werden ².

Trotz stetiger Verbesserungen in Diagnostik und Therapie, ist bisher kein wesentlicher Durchbruch in der Tumorthherapie der Kopf-Hals-Region gelungen. Es kam in den letzten Jahren zu keiner deutlichen Verbesserung der Prognose mit einer Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate ³.

Ein entscheidender Schritt, den Heilungsprozess der betroffenen Patienten zu optimieren, ist die Implementierung einer verbesserten Diagnostik in der Früherkennung.

Um in Deutschland ein wissenschaftlich gesichertes und flächendeckend in der breiten Bevölkerung umgesetztes Vorgehen in der Diagnostik und Therapie von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zu implementieren und somit zu verbessern, hat die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) in den letzten Jahren sechs unterschiedliche Leitlinien (zwei S2K und vier S3) zu dieser Thematik veröffentlicht. Bei drei Leitlinien war die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

(DGMKG) die federführende Fachgesellschaft. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellte eine Leitlinie und die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde (DGHNO) zwei Leitlinien (Tabelle 1).

Tabelle 1 Übersicht der Leitlinien Kopf-Hals-Karzinome

Titel	Stufenklassifikation der AWMF	Fachgesellschaft
Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie	S3	MKG
Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Diagnostik und Therapie	S3	HNO
Larynxkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorgen	S3	HNO
Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes	S2K	MKG
Diagnostik und Therapie des Lippenkarzinoms	S2K	MKG
Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs	S3	DKVS

Die Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren stellt eine Gruppe sehr heterogener Neoplasien mit benignen und malignen Ausbreitungsmustern unter Einschluss zahlreicher Entitäten in verschiedenen anatomischen Regionen dar ⁴. Diese werden wiederum durch eine Vielzahl von unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen diagnostiziert und therapiert. Somit ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit ein weiterer wichtiger Schritt, um die Diagnostik zu optimieren, die Therapie an den Patienten angepasst zu gestalten, die Prognose zu verbessern und eine gute posttherapeutische Lebensqualität zu erreichen.

Eine einheitliche Klassifikation der malignen Neoplasien erleichtert die Zusammenarbeit und ist somit von großer Bedeutung. Eine erste Einordnung kann durch den Ort des Auftretens erfolgen.

Um die verschiedenen Lokalisationen, in denen ein Tumor im Kopf-Hals-Bereich auftritt, zu gliedern, werden im TNM-Atlas der UICC (Union for International Cancer Control) für die Kopf-Hals-Region folgende anatomische Lokalisationen klassifiziert:

- Lippe, Mundhöhle
- Pharynx: Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx
- Larynx: Supraglottis, Glottis, Subglottis
- Kieferhöhle, Nasenhöhle, Siebbeinzellen
- große Speicheldrüse(n)
- Schilddrüse

Der TNM-Atlas ist die Bebilderung des TNM-Systems und erleichtert in übersichtlicher und praktischer Weise die Anwendung der TNM-Klassifikation. Die TNM-Klassifikation wird in Abschnitt 1.8 ausführlich beschrieben.

Eine Diagnoseklassifikation von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich erfolgt durch die International Classification of Diseases (ICD) der WHO. So werden Karzinome von Lippe, Mundhöhle und Pharynx durch die Codierung C00-C14 eingeteilt. Eine weitere Unterscheidung ergibt sich aus der histologischen Herkunft der malignen Neoplasien, das heißt, eine Einteilung der verschiedenen Gewebe, aus denen der Tumor entstehen kann.

Die zahlenmäßig häufigsten und aus onkologischer Sicht sehr bedeutsamen Tumoren in den oben genannten Lokalisationen, bilden die Plattenepithelkarzinome (PECA), die ihren Ursprung im epithelialen Gewebe haben (ektodermale Tumoren). Da Plattenepithel als Deckgewebe und innere Oberfläche unter anderem in Lippe, Mundhöhle, Pharynx, und Larynx zu finden ist, ist es topischen Noxen, die für den Ursprung maligner Entartungen in dieser Region hauptsächlich verantwortlich sind, ausgesetzt.

Die Speiseröhre, welche zwar auch im Kopf-Hals-Bereich liegt und ebenfalls durch Plattenepithel ausgekleidet ist, wird in der Klassifikation der UICC jedoch nicht der Kopf-Hals-Region, sondern dem Verdauungstrakt zugeordnet.

Der Ösophagus wird im TNM-Atlas der UICC wie folgt unterteilt:

- zervikaler Ösophagus
- intrathorakaler Ösophagus
 - oberer thorakaler Abschnitt
 - mittlerer thorakaler Abschnitt
 - unterer thorakaler Abschnitt

Karzinome des Ösophagus werden durch die Codierung C15 in ihrer Diagnose klassifiziert und den bösartigen Neubildungen der Verdauungsorgane zugeteilt. Das Plattenepithelkarzinom stellt mit 50-60% den größten Anteil der malignen Tumoren des Ösophagus dar. 30-40% fallen auf das Adenokarzinom, welches aus Drüsengewebe entsteht. Ca. 10% sind undifferenzierte Karzinome ⁵.

Die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region und im Ösophagus werden oftmals durch Alkoholabusus in Verbindung mit übermäßigem Tabakkonsum begünstigt. Diese Kombination stellt eine, wie oben beschriebene topische Noxe dar.

Falls ein Plattenepithelkarzinom in einer dieser Regionen diagnostiziert wird und prädisponierende Faktoren, wie zum Beispiel Rauchen und Alkoholabusus anamnestisch erhoben werden, ist anzunehmen, dass das Epithel der Schleimhaut durch diese Noxen nicht nur solitär/selektiv an einer der

vorgenannten Stellen, sondern allgemein geschädigt wurde. Somit liegt es nahe, dass in der Umgebung weitere Tumoren entstehen können [6 7](#).

Da die Kopf-Hals-Region sowohl in der Lokalisation von Karzinomen im TNM-Atlas als auch in der Diagnoseklassifikation der ICD-Codierung den Ösophagus ausschließt, wird für eine bessere Beschreibung der Klassifikationen und Lokalisationen der in dieser Studie untersuchten Karzinome der Begriff des oberen Aerodigestivtraktes (OADT) verwendet. Der OADT beschreibt den mukosalen Schlauch mit seinem epithelialen Deckgewebe, ausgehend vom Lippenrot bis zum thorakalen Ösophagus. Karzinome von Nase, Nasennebenhöhlen, Ohr, Epipharynx und den Speicheldrüsen werden aufgrund einer anderen Ätiologie oder ihrer Seltenheit ausgeschlossen.

1.2 Epidemiologie der Tumoren im OADT

Weltweit machen Kopf-Hals-Tumoren etwa 4% aller Krebserkrankungen aus [8](#). Sie stehen damit auf Rang sechs der häufigsten Malignome. Plattenepithelkarzinome sind weltweit die häufigsten Tumoren in dieser Region. Die Inzidenz in Deutschland lag 2008 bei 15.583 Neuerkrankungen. Es wurden 6.100 Todesfällen 2008 in Deutschland registriert [9](#).

Die Karzinome des Ösophagus werden, wie erwähnt, nicht zu den Kopf-Hals-Tumoren gezählt. Da in dieser Arbeit der Ösophagus dem OADT zu geordnet wird, wird die Epidemiologie der Ösophaguskarzinome weiter unten besprochen. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren liegt bei Frauen bei 66,2 Jahren, bei Männern bei 63,8 Jahren. Das Robert-Koch-Institut prognostiziert in Deutschland für das Jahr 2020 eine Neuerkrankungsrate von 5500 bei Frauen. Bei Männern liegt die Neuerkrankungsrate prognostisch bei 14.300. Frauen haben eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 61%, hingegen überleben nur 51% der Männer die ersten 5 Jahre [10](#).

Die Heilungsaussichten sinken, je weiter das Tumorstadium fortgeschritten ist. Somit hat die Früherkennung eine zentrale Bedeutung für eine positive Prognose.

Etwa 25% der Kopf-Hals-Tumoren finden sich in der Mundhöhle [11](#). Hier sind vor allem der Mundboden, die vorderen zwei Drittel der Zunge, das Vestibulum oris, die nicht keratinisierte Gingiva, der Alveolarfortsatz und der Hartgaumen betroffen. Die Vorderfläche des Weichgaumens und das retromolare Dreieck können ebenfalls betroffen sein [12](#) [13](#). Plattenepithelkarzinome machen mit 95% den überwiegenden Anteil dieser bösartigen Erkrankung aus [14](#) [15](#). Die Kenntnisse über die Problematik des Mundhöhlenkarzinoms sind jedoch in der öffentlichen Wahrnehmung gering [16](#) [17](#) [18](#) [19](#).

Eine höhere Verfügbarkeit von Informationen über das Mundhöhlenkarzinom, wie zum Beispiel durch Aufklärungsbroschüren, erhöht den Wissensstand der Bevölkerung deutlich und führt zu einer vermehrten Bereitschaft, Vorsorgeuntersuchung in der zahnärztlichen Praxis durchführen zu lassen [20](#) [21](#). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass informierte Patienten die typischen

Risikofaktoren stärker meiden als solche, denen keine entsprechende Information zur Verfügung gestellt wird [22](#). Ungeachtet dessen, stellen sich viele gut informierte Patienten mit einer Verzögerung von einigen Wochen zur Abklärung eines Befundes vor. Diesem Umstand liegt das anfangs oftmals schmerzlose Wachsen des Tumors zugrunde. Dies wiederum bedingt eine verspätete Diagnosestellung und stellt somit eine Verzögerung des Behandlungsbeginns dar, was wiederum ein schlechteres Outcome der Patienten bedingt [23](#) [24](#) [25](#).

Über Art und Umfang von Diagnostik, Therapie und Nachsorge bestehen laut der S3 Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom: "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" differenzierte Auffassungen bei der grundsätzlich interdisziplinär ausgerichteten Behandlung. Insgesamt gibt es derzeit keine optimalen Voraussetzungen für das Erreichen der bestmöglichen Prognose oder posttherapeutischen Lebensqualität.

Eine optimale Früherkennung und Frühbehandlung dieser Krankheitsentitäten verbessert die Prognose des Mundhöhlenkarzinoms jedoch deutlich [23](#).

Ca. 22% aller Kopf-Hals-Tumoren befinden sich im Oropharynx [11](#). Eingerechnet werden hier der Zungengrund, der Gaumenbogen mit den Tonsillen, der Weichgaumen mit der Uvula, die linguale Seite der Epiglottis und die Vallecula epiglottica. Im Hypopharynx befinden sich ca. 5-12% aller Kopf-Hals-Tumoren [11](#) [3](#). Zum Hypopharynx gehören die Postkrikoidregion, die Hypopharynxhinterwand und der Sinus piriformis bis zum oberen Ösophagusmund.

Vom Rachendach bis zum Unterrand des Gaumensegels reicht der Nasopharynx. Hier treten selten Tumorerkrankung auf. Bösartige Neoplasien der Nasennebenhöhlen machen etwa 5% der Kopf-Hals-Tumoren aus. Weitere 5% aller Karzinome fallen auf die großen Kopfspeicheldrüsen. 80% davon betreffen die Glandula parotis, 10% die Glandula submandibularis, 9% die kleinen Speicheldrüsen und nur etwa 1% die Glandula sublingualis [26](#). Die mit 20,8% dritthäufigsten aller Karzinome im Kopf-Hals-Bereich finden sich im Larynx [27](#). Eine Einteilung erfolgt nach Lokalisation in supraglottisch (Epiglottis und Taschenfalte), glottisch (Stimmrippe) und subglottisch (unterhalb der Stimmrippe). Über die Hälfte der Karzinome befinden sich in der Stimmrippe.

Weitere 40% der Larynxkarzinome sind supraglottisch und nur 1% subglottisch lokalisiert.

Speiseröhrenkrebs ist im Vergleich zu anderen Malignomen in Deutschland eher selten. Laut einer Statistik der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. erkranken in Deutschland ca. 5200 Männer und ca. 1500 Frauen jährlich an einem Ösophaguskarzinom, was einen Anteil von 3% aller Krebserkrankungen jährlich in Deutschland bei Männern bedeutet. Bei Frauen liegt die Erkrankungsrate bei 1%. Das Erkrankungsalter liegt bei Männern im Mittel bei 67 Jahren. Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren. Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist sehr schlecht. Eine frühe Erkennung des Ösophaguskarzinoms verbessert die Prognose [28](#). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 22% und bei Frauen bei 24% [10](#).

Beim Ösophaguskarzinom werden zwei verschiedene Gewebetypen unterschieden. Den einen Gewebetyp findet man im Adenokarzinom und den anderen im Plattenepithelkarzinom. Adenokarzinome gehören zu den malignen Neoplasien, die sich von den Epithelien des Drüsengewebes ableiten. Das Plattenepithelkarzinom entsteht, wie bereits erwähnt, aus dem Epithel der Schleimhaut.

Bis zu 60% der Speiseröhrentumoren sind Plattenepithelkarzinome. Adenokarzinome, die fast ausschließlich im unteren Drittel der Speiseröhre auftreten, machen mehr als ein Drittel der Tumoren aus. Da sich das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre oftmals an Prädilektionsstellen befindet, wird im Folgenden auf die Anatomie des Ösophagus eingegangen.

Der Ösophagus ist ca. 23-27 cm lang. Sein Durchmesser beträgt ungefähr 1-2 cm. Er setzt sich aus zwei Abschnitten zusammen. Der erste Abschnitt, der zervikale Ösophagus, beginnt am unteren Rand des Krikoidknorpels und läuft bis zum Eintritt in den Thorax. Der zweite Abschnitt, der intrathorakale Ösophagus, lässt sich wiederum in drei Teilstücke untergliedern. Das obere Drittel läuft dorsal der Luftröhre bis zur Trachealbifurkation, gemessen ungefähr 24 cm ab oberer Zahnreihe. Der mittlere thorakale Teil des Ösophagus liegt hinter dem Perikard und verläuft bis zum Diaphragma ungefähr 32 cm ab oberer Zahnreihe. Das

untere Drittel endet ca. 40 cm ab der oberen Zahnreihe durch den ösophagealen Übergang im Magen [29](#) [30](#) [31](#) [32](#).

Die Prädilektionsstellen für das Plattenepithelkarzinom finden sich zumeist im Bereich einer der drei physiologischen Engstellen:

Ösophaguseingang (ca. 20 %), im Bereich der Kreuzung von Aortenbogen/linker Hauptbronchus (ca. 35 %) und Zwerchfelle (ca. 45 %).

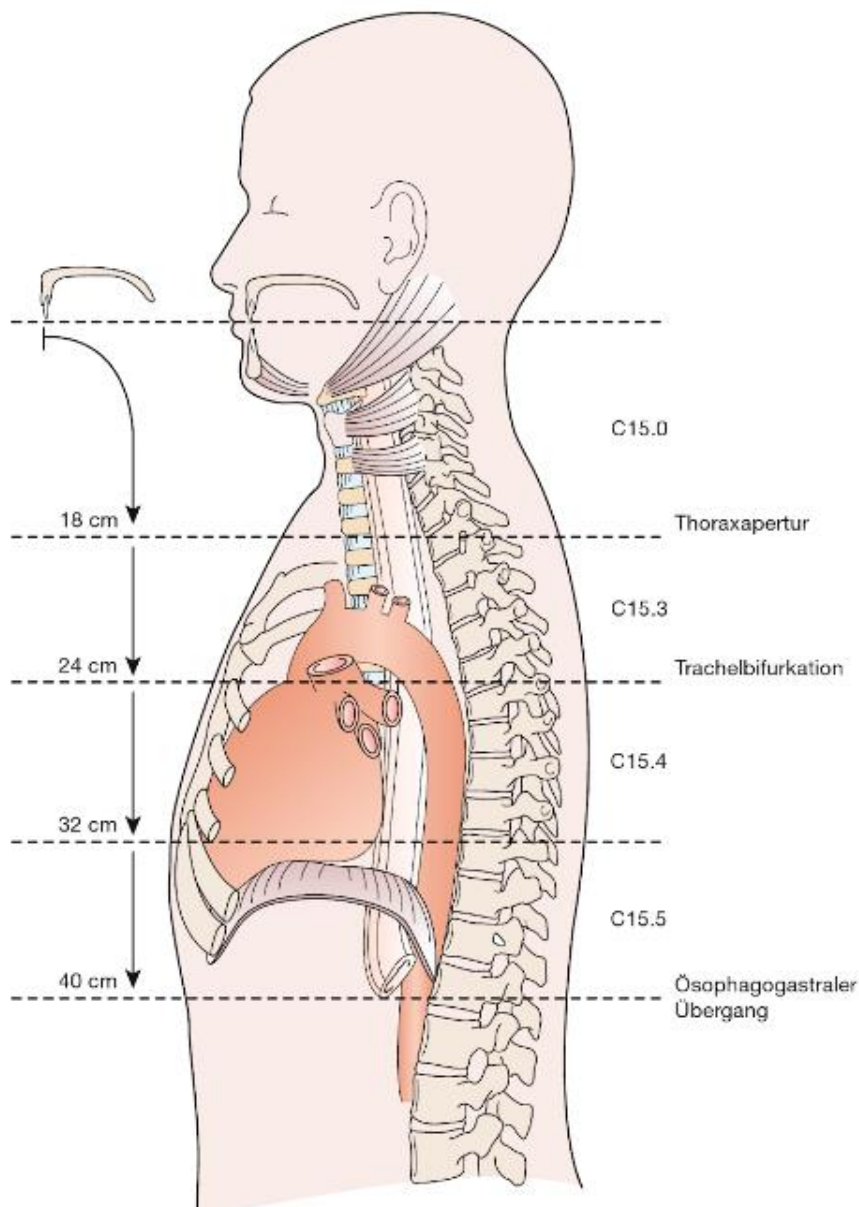


Abbildung 1 TNM-Atlas achte Auflage herausgegeben von Christian Wittekind, H. Asamura, Leslie H. Sobin

1.3 Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im OADT

Wie bereits erwähnt, sind Tabak- und Alkoholabusus das Hauptrisiko für das Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms. Menschen mit chronischem Tabak -oder Alkoholabusus haben ein 6-fach größeres Erkrankungsrisiko. Die Kombination beider Risikofaktoren erhöht das Risiko um das 30-fache [33](#) [34](#) [33](#) [35](#) . Zwar kann auch eine einseitige Ernährung, vor allem der übermäßige Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen das Risiko der Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms begünstigen, das Risiko ist jedoch weit nicht so hoch wie für Tabak- und Alkoholabusus. Dennoch konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine Karzinomentstehung in der Mundhöhle um die Hälfte halbiert werden kann, wenn sich Menschen ausgewogen mediterran ernähren, wobei die Risikominimierung an den Nikotinkonsum und den BMI adjustiert ist [36](#) [37](#) [38](#) . Rauchen, Achalasie und Stenosen nach Säure und Lungenverätzung erhöhen das Risiko für ein Ösophaguskarzinom. Dies gilt gleichermaßen für Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. Nikotinabusus erhöht das Karzinomrisiko im mittleren Ösophagus um das 5,9- bis 8,5-fache. Die Kombination aus Alkohol und Rauchen wirkt auch hier synergistisch. Das Risiko steigt auf das 10- bis 23,9-fache. Gastroösophagealer Reflux, der Barrett-Ösophagus und Übergewicht erhöhen das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. Alkohol und Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich steigern hier das Risiko von Plattenepithelkarzinomen [39](#) [40](#) [41](#) [42](#) [43](#) [44](#) [45](#) . Ebenfalls können Karzinome im OADT auch durch Papillomaviren (HPV) vom High-Risk-Typ (HR) hervorgerufen werden. So ist es zwar zu beobachten, dass es bei sinkenden Raucherzahlen auch zu einem Rückgang der kanzerogen verursachten Karzinome im OADT kommt. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der HPV induzierten Plattenepithelkarzinome im OADT bei jungen Menschen, die weder Rauchen noch übermäßig Alkohol konsumieren [46](#) [47](#) . Berufliche Noxen wie der Umgang mit Farben, Lacken, Lösungsmitteln, Asbest stellen weitere, jedoch untergeordnete Risikofaktoren dar [48](#) .

1.4 Ätiologie der Plattenepithelkarzinome des OADT

Der Prozess der Tumorentstehung im OADT ist multifaktoriell bedingt und läuft stufenweise ab. Abläufe in der Zelle wie Zellteilung, Zellalterung und Apoptose werden von vielen verschiedenen Genen reguliert. Diese Gene können durch physikalische (UV, Asbest) und chemische (Alkohol, Nikotin) Noxen oder Viren (EBV/HPV) geschädigt werden. Aber auch eine gestörte Immunabwehr kann Genschäden verursachen. In der Regel werden diese Schäden durch zelluläre Reparatursysteme kompensiert. Sind die Reparatursysteme fehlerhaft, kann es zu genetischen Instabilitäten (Mutationen) kommen. Mutationen können hier einen Selektionsvorteil darstellen und im Rahmen einer ggf. folgenden Karzinogenese zu Tumorzellen entarten [49](#).

Die DNA-Methylierung spielt hierbei eine große Rolle. Es kommt zu einer Instabilität der DNA, wiederum hervorgerufen durch ein gesteigertes Zellwachstum mit erhöhter mitotischer Aktivität. Auch Entzündungsmediatoren sind an diesem Prozess beteiligt [50](#).

Eine Tumorzelle zeichnet sich durch sechs biologische Fähigkeiten im Verlauf der Karzinogenese aus [51](#):

- unbegrenztes Replikationspotenzial
- Infiltration von Gewebe sowie Ausbildung von Metastasen
- Umgehung der Apoptose
- Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen
- selbstständiges Expressieren von Wachstumsfaktoren
- Fähigkeit zur Angiogenese [52](#) [53](#)

Das Plattenepithelkarzinom durchläuft, bevor er sich in ein invasiv wachsendes Karzinom entwickelt, verschiedene Vorstufen, wie Hyperplasie, Dysplasie und zuletzt ein Tumor-Frühstadium, das Carcinoma in situ. Funktionell wichtige Gene spielen in diesen Entwicklungsstadien eine große Rolle. So werden u.a. die Tumorsuppressorgene p53 und p16 in diesen Entwicklungsstadien z. B. inaktiviert [52](#). Zellen, die genetische Schäden aufweisen, nicht mehr zur Vermehrung zuzulassen, ist die zentrale Funktion von p53.

1.5 Ätiologie der Adenokarzinome des OADT

In vielerlei Hinsicht haben das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom biologische Gemeinsamkeiten. Jedoch unterscheiden sie sich in ihrer weiteren Entwicklung. Ähnlich wie beim Plattenepithelkarzinom, bei dem sich das Epithel im ersten Schritt der Karzinogenese in eine Epitheldysplasie verwandelt, ist es beim Adenokarzinom die Entwicklung zur Barrett-Metaplasie. In der weiteren Karzinogenese unterscheiden sich Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome [5](#).

Zwar ist das Vorliegen von einer p53-Mutation im paramalignen Epithel eines Barrett-Ösophagus mit einem erhöhten Risiko ein Barrettkarzinom zu entwickeln, verbunden [54](#). Und auch eine p-16-Mutation führt zu einer unkontrollierten Zellproliferation von malignen Zellen. Jedoch spielen chronische Entzündungen in der Ätiologie des Adenokarzinoms des Ösophagus eine größere Rolle. Es konnten signifikant erhöhte Expressionen von COX-2-mRNA im dysplastischen und karzinomatösen Gewebe gefunden werden [54](#). COX-2 (Cyclooxygenase-2) ist ein Enzym, welches in Entzündungsprozessen in großer Zahl nachgewiesen werden kann. So ist es nicht verwunderlich, dass eine Refluxösophagitis mit einem Barrett-Ösophagus vergesellschaftet ist [55](#). Auch können spezifische Gene bei der Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus nachgewiesen und benannt werden.

Es ist bekannt, dass das Onkogen b-myc in der Hemmung der Zelldifferenzierung involviert ist. So steht das Hochregulieren der c-myc-mRNA am Anfang der Barrett-Mukosa und dem assoziierten Adenokarzinom [56](#). Auch die Expression von secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), welches Zellwachstum moduliert, wird hochgefahren. In Abbildung 2 sind die möglichen tumorbiologischen Einflussfaktoren für das Adenokarzinom dargestellt.

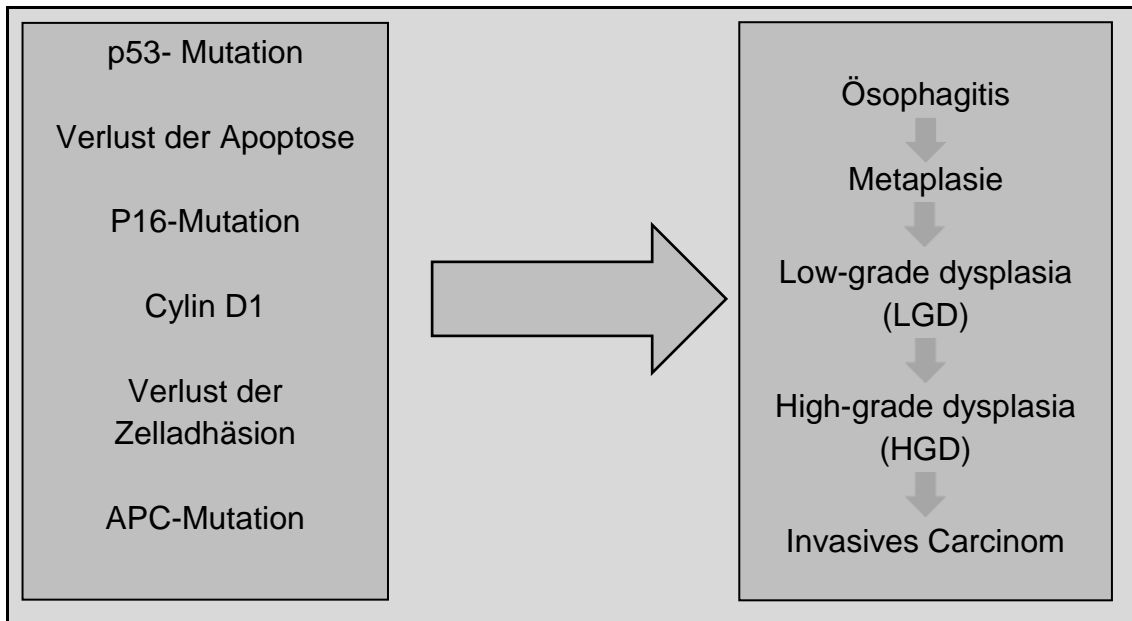


Abbildung 2 Pathogenese des Adenokarzinoms des Ösophagus

1.6 Zweitkarzinome

Wie erwähnt, ist eine der Hauptnoxen für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms im OADT der übermäßige Konsum von Alkohol und Tabak. Auch eine HPV-assoziierte Karzinogenese kann in der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms eine Rolle spielen [57](#). Da die Noxen den gesamten mukosalen Schlauch vom Lippenrot bis zum zervikalen Ösophagus erreichen, wird die Schleimhaut nicht nur an einer Stelle, sondern allgemein geschädigt. Somit liegt es nahe, dass in der Umgebung von Plattenepithelkarzinomen weitere Tumoren entstehen können [6 7](#). Aber nicht nur in der unmittelbaren Umgebung eines malignen Geschehens können weitere Tumoren entstehen. So veröffentlichten Leon et al. 1999 eine retrospektive Studie, die das Auftreten von weiteren Neoplasien bei Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich beschreibt. In dieser Studie wurden bei 1845 Patienten, die mit Karzinomen in der Mundhöhle, im Oropharynx, im Hypopharynx oder im Kehlkopf zwischen 1984 und 1995 diagnostiziert und behandelt wurden, untersucht, ob weitere Neoplasien im Körper entdeckt werden konnten. 302 Patienten (16%)

entwickelten eine zweite Neoplasie. Die Inzidenz betrug 4% pro Jahr und war während der Nachbeobachtungszeit konstant. Die Nachbeobachtungszeit war im Minimum zwei Jahre und im Maximum neun Jahre. Zweitneoplasien konnten hauptsächlich als Karzinome im Kopf-Hals-Bereich (40%), Karzinome der Lunge (31%) oder Karzinome der Speiseröhre (9%) nachgewiesen werden [58](#). Andere Studien berichten, dass Karzinome des OADT für über 60 % der Zweitkarzinome bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches verantwortlich sind [59](#) [60](#).

In Studien von Haughey et al. und de Bree et al. lag die Inzidenz synchroner Zweittumoren oder Fernmetastasen bei Karzinomen der Mundhöhle, abhängig von der Größe des Primärtumors, zwischen 4% und 33% [61](#) [62](#).

Zwei Theorien zur Entstehung von Zweitkarzinomen werden diskutiert. Zum einen die Theorie des "condemned mucosa syndrome", zum anderen die Theorie der „Feldkanzerisierung“.

In der Theorie des "condemned mucosa syndrome" wird postuliert, dass die synchrone Transformation von multiplen Zellen selten ist und Zweitkarzinome durch weitverbreitete Migration von Krebszellen in anderen Geweben oder Organen im OADT verursacht werden.

Die „Feldkanzerisierung“ wurde erstmals 1953 von Slaughter et al. beschrieben und besagt, dass die Schleimhaut nach wiederholter karzinogener Exposition genetische Veränderungen akkumuliert, die zur Induktion multipler und unabhängiger maligner Läsionen führen. Diese Theorie wird heute weitgehend akzeptiert und durch Forschungsergebnisse in der Molekularbiologie gestützt [63](#) [64](#) [65](#) [66](#).

In der Studie von Slaughter et al. hatten 11,2% der Patienten multiple unabhängige Tumore in der Umgebung des Primärtumors. Der erste Tumor wird als Indextumor oder Primärtumor bezeichnet. Wird ein zweiter Tumor zur gleichen Zeit wie der Indextumor entdeckt, so spricht man von einem simultanen Tumor. Wird ein Zweittumor innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung entdeckt, spricht man von einem synchronen Tumor. Bei einem noch später entdeckten Zweittumor spricht man von einem metachronen Zweittumor [63](#). Haben Primärtumor und Zweitkarzinom einen gemeinsamen

klonalen Ursprung, welcher durch molekularbiologische Methoden nachgewiesen werden kann, dann spricht man von „Second-Field-Karzinomen“ [67](#). In einer Studie von Chuang et al. wurden bei mehr als 100.000 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aus 13 unterschiedlichen Landeskrebsregistern das Risiko an einem Zweitkarzinom zu erkranken, untersucht. In den folgenden 20 Jahren nach Diagnosestellung erkrankten erneut 36% im Kopf-Hals-Bereich. Diese Studie konnte ebenfalls den schädlichen Effekt von Tabak und Alkohol auf das Gewebe bestätigen [68](#). Die Zweittumoren, vor allem im Ösophagus, bei Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom im OADT, können ein Hauptgrund für das Stagnieren der Gesamtüberlebensrate trotz kurativer Resektion und multidisziplinären Ansatzes dieses Patientenkollektivs sein [69](#) [70](#) [71](#).

Auch Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom des Ösophagus besitzen ein erhöhtes Risiko für synchrone und metachrone Kopf-Hals-Karzinomen. Das Risiko für pharyngolaryngeale Zweitneoplasien bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus liegt bei 9-11% [72](#). Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen haben ein 5-14% erhöhtes Risiko, an einem simultanen oder metachronen Karzinom der Speiseröhre zu erkranken [72](#). Entwickelt ein Patient mit einem Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle ein Ösophaguszweitkarzinom, wird die Gesamtprognose durch das Ösophaguskarzinom bestimmt. Die Prognose des Ösophaguskarzinoms ist sehr ungünstig [58](#). In den letzten 30 Jahren kam es zu einer deutlichen Zunahme von Adenokarzinomen des Ösophagus in den westlichen Industrieländern [73](#). Tabelle 2 zeigt in einer Risikoübersicht unterschiedliche Studien zum Thema: „Risiko von Ösophaguszweitkarzinomen bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen“.

Eine frühzeitige Identifizierung synchroner Zweittumoren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom kann ihre Prognose verbessern. Denn wird ein Zweittumor in der initialen Diagnose des Primärtumors übersehen, beeinflusst dieses deutlich die Behandlungsmodalitäten. Durch das spätere Diagnostizieren eines Zweitkarzinoms, z.B. in der frühen Follow-up-Periode, kann eine kurative Behandlung möglicherweise nicht mehr erreicht werden [74](#).

Das ausführliche Staging bekommt somit einen hohen Stellenwert.

Tabelle 2 Risiko von Ösophaguszweitkarzinomen bei primären Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Karzinom (n)	Ösophaguskarzinom (%)	Land	Autor
148	7,4	Deutschland	Scherübl et al. 2002 72
87	11,5		Möschler et al. 2006 75
788	11,8	Japan	Makuuchi et al.1996 76
389	14,0		Muto et al. 2002 77
1560	3,2	Frankreich	Petit et al. 2001 78
392	5,3		Dubuc et al. 2006 79
60	8,3	Brasilien	Tincani et al. 2000 80
95	12,6	Taiwan	Lee et al. 2010 81

1.7 Staging von Karzinomen im OADT

Die Diagnose von Karzinomen des OADT erfolgt stufenweise ⁸². Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen werden zusammengetragen. Die Einteilung des Karzinoms erfolgt durch die TNM-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.8).

Zunächst steht das Erstellen einer allgemeinen und speziellen Anamnese, wie z.B. Schluckstörungen oder sonstige neu aufgetretene Funktionseinschränkungen. Das Abfragen von Risikofaktoren, wie Alkoholabusus und Nikotinkonsum, sind obligat.

Der gesamte obere Atem- und Speiseweg sollte gespiegelt werden (Endoskopie). Weitere Bildgebung erfolgt mittels Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT). Eine Sonographie zur Darstellung der gegebenenfalls lymphoregionären zervikalen Metastasierungswege sollte durchgeführt werden. Eine Kombinationsuntersuchung aus Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (PET/CT) ist fakultativ und wird nicht als Standarddiagnostik bei Karzinomen im OADT verwendet. In der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg wird die PET/CT-Untersuchung im Staging bei Patienten mit einem Tumorgeschehen im Kopf-Hals-Bereich regelmäßig im Rahmen der Studie „Moderne Hybridbildgebung zum Staging und zur Überwachung von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom – Auswirkung auf Stadieneinteilung und Therapie“ durchgeführt.

Im Folgenden wird über die MRT, über die Endoskopie und über die PET/CT im Allgemeinen, über Ihre Empfehlung in den Leitlinien "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" und „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ berichtet. Darüber hinaus wird über Studien, die sich mit der Thematik MRT, Endoskopie und PET/CT als Staginguntersuchungen bei Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes beschäftigen, informiert. Auch die jeweilige klinische Durchführung von MRT, Endoskopie und PET/CT als Staginguntersuchung bei

Patienten mit Karzinomen des OADT in den verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Würzburg wird beschrieben.

1.7.1 Endoskopie

Die Darstellung der Oberfläche des OADT kann durch eine endoskopische Kombinationsuntersuchung erfolgen. Die sogenannte Panendoskopie kombiniert die Ösophagoskopie, Laryngoskopie, Pharyngoskopie und Tracheoskopie.

Aufgrund des möglichen Vorhandenseins synchroner Zweitkarzinome im Bereich der Pharynx- und Larynxschleimhaut gehört die Endoskopie zur klinischen Primärdiagnostik beim Mundhöhlenkarzinom [83](#) [84](#) [85](#) [86](#) [87](#) [81](#) [88](#). In welchem Umfang die Endoskopie erfolgen soll, wird in der Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" nicht im Detail ausgeführt. So soll nach der Empfehlung der Leitlinie zum Ausschluss eines solchen Zweitumors im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms lediglich eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, gegebenenfalls eine Endoskopie durchgeführt werden. Die Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ empfiehlt die Durchführung der Endoskopie bei allen Patienten mit neu aufgetretener Dysphagie, gastrointestinaler Blutung, rezidivierender Aspiration, rezidivierendem Erbrechen, Dyspepsie, Gewichtsverlust und/oder Inappetenz zum Ausschluss eines malignen Geschehens. Diese Empfehlung erhält in der Leitlinie einen starken Konsens. Es wird als endoskopische Untersuchung die Oesophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mittels hochauflösender Videoendoskopie empfohlen, da sie die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes besitzt. Sie soll daher als Standardverfahren zur Diagnosestellung eingesetzt werden.

Die Durchführung mit Weißlicht (WLPE) gilt ebenfalls als Standard. Eine Ergänzung der WLPE mit der Chromoendoskopie steht zur Verfügung [85](#).

Die Chromoendoskopie bedient sich zur Detektion verdächtiger Gewebeareale einer Färbemethode. Über das Endoskop werden mit einer Kaliumiodid-Lösung (Lugol'sche Lösung) suspekta Gewebeareale angesprüht und somit angefärbt.

Verdächtige Gewebeareale auf der Schleimhaut lassen sich kontrastreicher darstellen (neoplastisches Gewebe ist glykogenarm und wird somit nicht angefärbt). Die Spezifität der Chromoendoskopie mit Lugol'scher Lösung ist jedoch sehr gering, da auch entzündliche Schleimhautveränderungen von der Färbung ausgespart bleiben [77](#). Viele Empfehlungen sprechen sich dennoch für die Chromoendoskopie des ganzen Ösophagus mit Lugol'scher Lösung aus. So liegen Studien vor, die beschreiben, dass die Ausbeute neoplastischer Läsionen durch topische Färbung mit Lugol'scher Lösung beim Plattenepithelkarzinom um ca. 30 % erhöht wurde [89](#) [90](#) [84](#).

Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome des OADT ist die Chromoendoskopie sinnvoll zur Detektion früher Plattenepithelneoplasien [91](#) [92](#) [93](#). Die Endoskopie lässt sich auch computergestützt einsetzen. Digitale Filterverfahren, wie beim Narrow-Band-Imaging [94](#), ermöglichen eine bessere Darstellung von Oberflächen und Kapillargefäßen durch virtuelle Änderung des Farbspektrums. Hierbei wird die obere Gefäßzeichnung der Schleimhaut virtuell dargestellt. Ein Filter lässt nur die Spektralanteile des sichtbaren Lichtes passieren, die durch Blutgefäße der Schleimhaut maximal absorbiert werden. Somit wird die Neovaskularisierung als diagnostisches Kriterium zur Erkennung früher neoplastischer Veränderungen genutzt („virtuelle Chromoendoskopie“). Eine Studie, welche die Unterlegenheit der Färbe-Spray-Chromoendoskopie gegenüber der virtuellen Chromoendoskopie beweist, existiert jedoch bisher nicht.

Ein Vergleich der verschiedenen endoskopischen Untersuchungsmethoden im Rahmen des Primärstagings von Patienten mit Karzinomen im OADT ist Bestandteil zahlreicher Publikationen.

Eine Übersicht der Studien zeigt Tabelle 3.

In einer Studie von Chow et al. wurde die Häufigkeit von begleitenden Ösophagusläsionen, die durch Ösophagoskopie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich festgestellt wurden, ermittelt. Hieraus wurde das Risiko von gleichzeitigen Läsionen der Speiseröhre bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eingeschätzt. In der Studie wurde zusätzlich die Ösophagoskopie mit und ohne Chromoendoskopie bewertet.

Insgesamt wurden 118 Patienten mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich, bei denen im Rahmen ihrer Staginguntersuchungen eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt wurde, untersucht. Von diesen 118 Patienten erhielten 65 Patienten zusätzlich eine Chromoendoskopie mit Lugol'scher Lösung. Biopsien wurden aus den angefärbten und somit suspekten Bereichen zu histopathologischen Aufbereitung entnommen. Neun Patienten wiesen ein Zweitkarzinom im Ösophagus auf. Drei Patienten hatten eine schwere Dysplasie in der Ösophagusschleimhaut. Durch die ÖGD wurden zwar alle neun Zweitkarzinome im Ösophagus erkannt, die zusätzliche Chromoendoskopie konnte jedoch bei fünf Patienten weitere Auffälligkeiten in der Ösophagusschleimhaut feststellen, die durch die herkömmliche ÖGD nicht erkannt wurden. Der Autor kommt zur Schlussfolgerung, dass ösophageale Läsionen eher selten bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom auftreten und eine routinemäßige ÖGD von fraglichem Nutzen ist. Des Weiteren führt der Autor auf, dass die Chromoendoskopie die Identifizierung von frühen, aber klinisch wichtigen Ösophagusläsionen bei Primärtumoren des Larynx, des Hypopharynx und des Oropharynx verbessert [84](#).

Eine Studie von Fielding et al. befasst sich mit der endoskopischen Untersuchung zum Ausschluss von Zweitmalignomen bei Patienten mit Tumoren im Kopf- Hals-Bereich unter Hinzufügen von Autofluoreszenz. 66 Patienten wurden einer Weißlichtuntersuchung unterzogen, gefolgt von einer Untersuchung mit Autofluoreszenz des Kopf-Hals-Tumors und der Umgebung sowie der Bronchien. Als Folge der Autofluoreszenz wurden 33 Schleimhautbiopsien aus der Kopf-Hals-Region und 37 aus den Bronchien entnommen. In der histologischen Untersuchung der Proben wurden sieben Carcinoma-in-situ-Läsionen bzw. schwere Dysplasien beschrieben. Als Ergebnis dieser Autofluoreszenz-Biopsien trat bei vier Patienten (6 % der Gesamtpatienten) ein Managementwechsel in der geplanten Therapie auf. Die WLPE-Endoskopie veränderte das Management bei fünf Patienten. Das Fazit dieser Studie lautete: ein Hinzufügen von Autofluoreszenz zur Endoskopie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren veränderte das Therapiemanagement bei einer klinisch signifikanten Anzahl von Patienten [85](#).

In einer Studie von Kesting et al. wurden 570 Patientin mit einem Primärtumor in der Mundhöhle untersucht. Alle Patienten hatten im Rahmen der Staginguntersuchung eine ÖGD. Bei 169 Patienten wurden durch diese Untersuchung weitere pathologische Befunde erhoben. Bei 103 Patienten wurden weitere Risikofaktoren für das Entstehen eines Sekundärkarzinoms im OADT gefunden. Das Fazit dieser Studie lautete: Eine ÖGD bietet die Möglichkeit, Zweitmalignome, präkanzeröse Läsionen und Risikofaktoren zu identifizieren und ggf. Biopsien in einem Verfahren durchzuführen, um histologisch verwertbare Proben zu erhalten [86](#).

Lee, et al. verglichen in einer Studie das Narrow-Band-Imaging (NBI) mit dem herkömmlichen Weißlichtsystem (WLPE) bei 69 Patienten mit einem Primärtumor im Kopf-Hals-Bereich zur Detektion von weiteren auffälligen ösophagealen Läsionen. Die Inzidenz von multiplen Ösophagusneoplasien betrug 57,1%. NBI wurde bei der Erkennung von neoplastischen Läsionen (35 Läsionen bei 21 Patienten vs. 22 Läsionen bei 18 Patienten) wirksamer als die konventionelle Endoskopie eingeschätzt. Besonders wirksam wurde es bei Patienten mit Dysplasie (13 Läsionen bei neun Patienten vs. drei Läsionen bei drei Patienten) eingeschätzt. Die Sensitivität und Genauigkeit der Detektion betragen 62,9% und 64,4% für die herkömmliche Endoskopie, 100% und 86,7% für NBI. Weiterhin wurde die „einfache“ NBI mit der Narrow-Band Imaging plus Vergrößerung verglichen. Hier lag die Sensitivität bei 100%, die Genauigkeit der Detektion bei 95,6% [81](#).

In einer im American Journal of Gastroenterology veröffentlichten Studie von Takenaka et al. wurde die Sensitivität und Spezifität des Narrow-Band Imaging (NBI) und der Chromoendoskopie mit Lugol'scher Lösung bei 142 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zum Ausschluss von Zweitkarzinomen im Ösophagus untersucht. Die Sensitivität der NBI-Endoskopie zum Nachweis von Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus betrug 90,9%, die Spezifität betrug 95,4%. Die Genauigkeit betrug 95,1% [88](#).

Folgend wird die Durchführung der endoskopischen Untersuchung im Rahmen des Stagings von Plattenepithelkarzinomen im OADT beschrieben.

In der Universitätsklinik Würzburg erfolgt die Endoskopie während des Stagings von Plattenepithelkarzinomen im OADT durch die Kollegen der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und beinhaltet die Inspektion des Mundraums, die direkte Pharyngoskopie, die direkte Laryngoskopie bzw. Mikrolaryngoskopie und die starre Ösophagoskopie bis 28cm gemessen ab oberer Zahnreihe. (Abbildung 3 Abbildung 4) Sie läuft in der Regel wie folgt ab:

Zunächst wird der Patient durch die Kollegen der Anästhesie narkotisiert, intubiert und beatmet. Der Patient wird in Rückenlage mit leicht angehobenem Kopfteil gelagert. Die Schulterpartien werden unterfüttert. Eine visuelle Kontrolle und händische Palpation des Halses, Mundvorhofes und des Mundbodens bis zum Sulcus glossoalveolaris steht zu Beginn. Es folgt das Einsetzen eines Mundspatels zur Inspektion des Oropharynx. Der harte Gaumen, der weiche Gaumen, die Tonsillenregion und die Rachenhinterwand können so beurteilt werden. Die kaudalere Oropharynxschleimhaut kann nach Eingehen mit einem Tonsillensperrer eingesehen werden. Falls der Patient bezahnt ist, wird nun ein Zahnschutz eingesetzt.

Das Eingehen mit einem starren Endoskopierohr folgt. In der Regel wird ein Kleinsasserrohr verwendet. Zunächst werden die Epiglottis und die Valleculae überprüft. Es folgt die Stützendoskopie des Larynx durch weiteres Eingehen in den Situs und Aufladen der Epiglottis. Mit einer Optik kann der Endolarynx mit Stimmlippe und der subglottischen, glottischen und supraglottische Schleimhaut untersucht werden. Abschließend erfolgt die Inspektion des Hypopharynx beidseits. Zum Schluss wird vom Kleinsasserrohr auf das starre Ösophagoskop gewechselt. Die Inspektion des Ösophagus erfolgt durch langsames Zurückziehen. Die Eindringtiefe des Ösophagoskop liegt bei ca. 28 cm, gemessen ab der oberen Zahnreihe. Die Endoskopie wird standardmäßig mit Weißlicht durchgeführt. Das Ösophagoskop besitzt in zwei Ebenen eine bis maximal 210° bewegliche Endoskopspitze. Die Bildübertragung wird durch starre Stablinsen-Weitwinkel-Optiken in 0°, 30° und 70° Blickwinkeln ermöglicht. Suspekte Schleimhautareale werden mit Mikroinstrumenten unter mikroskopischer Kontrolle biopsiert. Der Patient wird postinterventionell für eine Nacht nach Eingriff stationär überwacht.

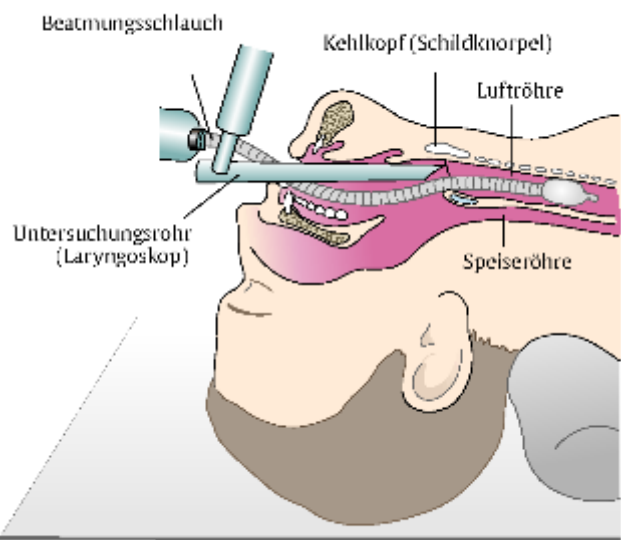


Abbildung 3 Laryngoskopie (Dokumentierte Patientenaufklärung; Herausgeber proCompliance in Thieme Compliance GmbH)

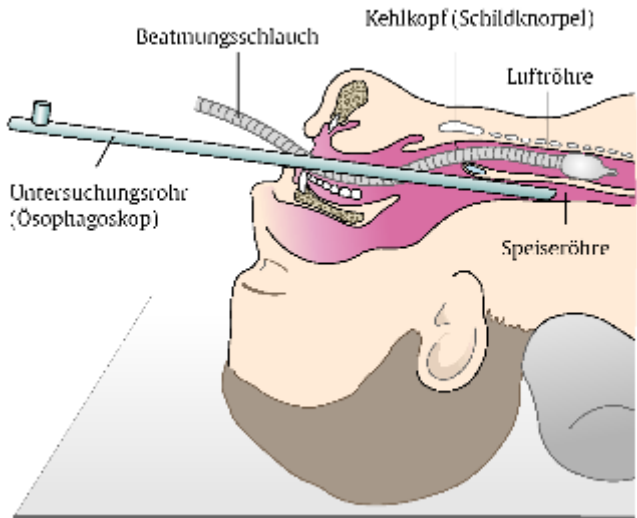


Abbildung 4 Ösophagoskopie (Dokumentierte Patientenaufklärung; Herausgeber proCompliance in Thieme Compliance GmbH)

Tabelle 3 Literaturübersicht Endoskopie

Autor	Studientyp	Patientenzahl	Verfahren	Outcome	Ergebnis
Fielding 85	Prospektiv	66	WLPE	Management- wechsel	5/66
		9	WLPE mit Autofluoreszenz	Management- wechsel	9/66
Kesting 86	Retrospektiv	570	ÖGD	Risikofaktoren für die Entstehung von Zweitkarzinom en im OADT	103/570
Lee 81		69	WLPE	Sensitivität Spezifität	62,9 70
			NBI	Sensitivität Spezifität	100 40
			NBI+Vergrößerung	Sensitivität Spezifität	100 80
Chow 84	Retrospektiv	118 65	ÖGD + Chromoendoskopie	Management- wechsel	5/118
Takenaka 88	Prospektiv	142	NBI	Sensitivität Spezifität	90 95,4
			Cromoendoskopie mit Lugolsch'scher Lösung	Sensitivität Spezifität	100 84,7

1.7.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, das mithilfe von Magnetfeldern Strukturen und Funktionen der Gewebe und Organe im Körper darstellt. Da die MRT im Gegensatz zu anderen gängigen bildgebenden Verfahren in der medizinischen Diagnostik, wie der Computertomographie, ohne schädliche Röntgenstrahlung arbeitet, hat die Untersuchung kaum unerwünschte Nebenwirkungen. Zwar werden keine Veränderungen durch das MRT verursacht, Funktion von Herzschrittmachern und Defibrillatoren können dennoch beeinträchtigt werden. Auch können Prothesen aus Metall oder andere Metallteile, die sich im Körper befinden in besonderen Fällen sogar dislozieren (z.B. Cochleaimplantate). Daher ist eine MRT-Untersuchung z. B. für Patienten mit Herzschrittmachern ggf. ungeeignet. Jedoch sind neuere Geräte mittlerweile so entwickelt worden, dass sie MRT-tauglich sind. Bei diesen modernen Geräten sind Schrittmacher-Einheit und Sonden so aufgebaut, dass sie durch das starke Magnetfeld eines MRT weder überhitzen, noch beschädigt werden können.

Die Untersuchungsmethode beruht auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz. Für die medizinische Bildgebung sind im Wesentlichen die Kerne von Wasserstoffatomen relevant. Das positiv geladene Wasserstoffproton im Kern hat als Elementarteilchen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten „spin“. Durch diesen Drehimpuls des Ladungsträgers entsteht ein winziges Magnetfeld mit einer zugehörigen magnetischen Achse. Diese Achse, das sogenannte magnetische Dipolmoment richtet sich dann wie eine Kompassnadel parallel oder antiparallel zur Feldrichtung aus und vollführen eine Kreiselbewegung, um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes. Diese wird als Präzessionsbewegung bezeichnet. Die sogenannte „Larmor-Frequenz“ ist die Frequenz dieser Bewegung. Allein die Ausrichtung der Kernspins erzeugt jedoch noch keine Bilddarstellung. Daher wird senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes ein kurzer Hochfrequenzimpuls eingestrahlt. Durch den Impuls werden die längs des äußeren Magnetfeldes ausgerichteten Kernspins umgeklappt. Darüber hinaus wird die Kreiselbewegung aller Atomkerne kurzzeitig synchronisiert, was wiederum die Entstehung einer senkrecht zu den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes verlaufende Transversalmagnetisierung zu Folge hat. Nach dem

Impuls richten sich die Kernspins wieder entlang des äußeren Magnetfelds aus. Hierbei geben sie Energie in Form von Wärme an die Umgebung ab. Diesen Prozess bezeichnet man als T1-Relaxation. Auch die phasensynchrone Kreisbewegung geht mit dem Ausschalten des Hochfrequenzimpulses verloren. Der damit verbundene Rückgang der Transversalmagnetisierung wird als T2-Relaxation bezeichnet. Die T1-Relaxation hat wesentlich mit der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes zu tun. In den T1-gewichteten Bildern stellt sich zum Beispiel Fettgewebe hell dar. Liquor stellt sich dunkel dar. Gewebe, die eine Transversalmagnetisierung relativ lange aufrechterhalten können, stellen sich in T2-gewichteten Bildern hell dar, so zum Beispiel Wasser. Der Atomkern des Wasserstoffatoms eignet sich am besten für die Messung, aber auch ^{14}N , ^{31}P , ^{23}Na und ^{19}F können herangezogen werden. Daher liefert das MRT vor allem von wasserhaltigen Geweben sehr genaue und differenzierte Darstellungen, z.B. von inneren Organen, Gelenkknorpel, Meniskus, Rückenmark, Gehirn und neoplastischem Gewebe.

Um bestimmte Strukturen sichtbar werden zu lassen, kann Kontrastmittel eingesetzt werden.

Bezüglich der Empfehlungen der Leitlinien "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" und „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ wird die MRT nicht gesondert behandelt, sondern lediglich im Kontext mit anderen bildgebenden Verfahren erwähnt, insbesondere mit der CT-Untersuchung.

Die Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" kommt zu folgender Empfehlung:

„Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung (T-Klassifikation) eines Mundhöhlenkarzinoms sollten eine CT oder MRT durchgeführt werden“ [95](#) [96](#) [97](#) [98](#) [99](#).

Es gibt keine einheitliche Literatur bezüglich einer Überlegenheit von CT oder MRT in der Diagnostik des Primärtumors in der Mundhöhle in Bezug zur Ausdehnung des Primärtumors und zur Knocheninvasion durch Karzinome der Mundschleimhaut [95](#) [96](#) [100](#) [101](#). Aufgrund der kurzen Untersuchungszeit wird die CT-Untersuchung von vielen Patienten besser toleriert als die MRT-

Untersuchung. Die höhere Sensitivität des MRTs ermöglicht eine höherer Detaillierung an Weichteilen und oberflächlichen Strukturen. Hierdurch wird die Detektion der perineuralen, intramuskulären oder perivaskulären Tumorausdehnung deutlich verbessert [102](#). Auch bei der Beurteilung der Knochenmarkinfiltration ist das MRT der CT überlegen [103](#). Hingegen wird die CT bei der Beurteilung einer Kortikalisarrosion als vorteilhaft eingestuft [100](#).

Die aktuelle S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus" schlägt eine MRT-Untersuchung in Fällen vor, in denen eine CT nicht durchgeführt werden kann, wie z.B. bei Kontrastmittel-Kontraindikationen. So ist die MRT vergleichbar genau zur CT für das TNM-Staging [104](#). Dies gilt im Besonderen für Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs [105](#). Es ist jedoch weniger genau für pulmonale Läsionen [106](#). In den letzten Jahren ist der diagnostische Wert für das T-Staging von Ösophagus-Karzinomen mit der MRT stetig gestiegen, da die aktuellen Entwicklungen auf die genauere Darstellung der Ösophaguswand zielen. Eine Tiefeninfiltration kann daher besser abgebildet werden. Es ist jedoch bisher in keiner Region der CT überlegen [107](#).

Folgend wird die Durchführung der MRT-Untersuchung im Rahmen des Stagings von Plattenepithelkarzinomen im OADT beschrieben.

Die MRT wird im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg mit einem Magnetresonanztomographen unter Verwendung einer Kopf-Hals-Spulenkombination durchgeführt (Siemens Magnetom Avanto fit). Es wird zunächst eine native magnetresonanztomographische Untersuchung, also ohne Kontrastmittel durchgeführt. Im Anschluss erfolgen Sequenzen mit Kontrastmittel. Die Wirkung des Kontrastmittels ist indirekt, da es selbst kein Signal abgibt, sondern nur die Signalintensität in seiner Umgebung beeinflusst. Hierdurch heben sich unterschiedliche Gewebe in der Untersuchung deutlich voneinander ab, was eine Tumordifferenzierung in der magnetresonanztomographischen Untersuchung vereinfacht. Zuletzt erfolgt noch eine diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie. Hier wird die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in Körpergeweben gemessen und räumlich aufgelöst

dargestellt. Vor Beginn der Untersuchung werden alle Metallteile am Körper entfernt (Schmuck, Kleidungsstücke mit Metall, Brille, Zahnersatz, Hörgeräte etc.). Gibt der Patient Platzangst an, kann ein Beruhigungsmittel (1-2 mg Tavor p.o.) verabreicht werden. Der Patient wird auf dem Rücken, mit dem Kopf voran, gelagert. Die Arme liegen dem Körper an und die Beine sind unterpolstert. Die Körperausrichtung wird auf die Hals- bzw. Kopfspule zentriert. Das Kontrastmittel wird über die Venenverweilkanüle mittels eines Kontrastmittelinjektors verabreicht. Die Patienten werden gebeten, während der Kernspintomographie ruhig zu liegen und gleichmäßig zu atmen, damit die Aufnahme nicht gestört wird. Die Untersuchungsdauer beträgt ca. 20 Minuten. Die Befundung der Bilder erfolgt durch einen Arzt der Radiologie und wird durch einen Oberarzt der Radiologie supervidiert.

1.7.3 PET/CT

Das PET/CT wird bei onkologischen Patienten zum Staging und Restaging eingesetzt [108](#) [109](#).

Das PET/CT besteht aus mehreren technischen Komponenten und unterscheidet sich von anderen radiologischen Bildgebungsverfahren [110](#). Das PET arbeitet nach dem Prinzip der Koinzidenzmessung von Vernichtungsstrahlen aus dem Zerfall von radioaktiven Isotopen. Ein Radiopharmakon, z.B. Fluordesoxyglucose (FDG) wird an die positronen-emittierenden Radionukliden gebunden. Die Radioaktivitätsverteilung in Geweben nach Zerfall kann mittels PET räumlich erfasst, dargestellt und quantifiziert werden. In Tumorgewebe wird aufgrund der hohen Aktivität des Glukosetransportes (Glut I) Zucker vermehrt verstoffwechselt. Die Computertomographie ist wie die PET eine tomographische Bildgebungsmethode. Im Unterschied zur Emissionsmessung der PET wird eine externe Transmissionsquelle – eine Röntgenröhre – als Strahlungsquelle verwendet, die in Kombination mit einem gegenüberliegenden Detektorfeld die Messung der Strahlabschwächung durch den Körper ermöglicht. Die CT erlaubt somit die räumlich hoch aufgelöste Darstellung anatomischer bzw.

morphologischer Zusammenhänge. Morphologische Bilder erlauben die Detektion pathologischer Prozesse. So werden anatomische Informationen genutzt, um die Lokalisation und die Ausdehnung maligner Erkrankungen mit hoher räumlicher Auflösung zu charakterisieren. Die gerätetechnische Kombination von PET und CT ermöglicht eine unmittelbar aufeinander folgende Erfassung von metabolischen (FDG-PET) und morphologischen (CT) Informationen in einem Untersuchungsgang. Obwohl seit den 1980er Jahren verschiedene Methoden zur retrospektiven Koregistrierung von PET- und CT-Bildern verfügbar waren, wurde die PET/CT-Bildgebung erst durch die Verfügbarkeit von kombinierten PET/CT-Tomographen klinisch etabliert.

In der Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" wird postuliert, dass eine bessere Beurteilbarkeit der Tumorinvasion in den Knochen durch den FDG uptake beim PET/CT nicht besteht [111](#) [112](#). Auch spielt die PET/CT für die Festlegung der Tumorgrenzen keine Rolle [95](#) [113](#). Es kann jedoch für die Diagnose eines unbekanntes Primärtumors, bei CT-Artefakten oder zur Bestimmung des Glucosestoffwechsels eines bereits durch Strahlentherapie vorbehandelten Tumors in der Rezidivdiagnostik hilfreich sein [114](#) [115](#) [116](#). Obwohl das PET/CT eine hohe Sensitivität hat, wird die Aussagekraft zur Diagnostik der Primärtumoren der Mundhöhle im Vergleich zu den etablierten Verfahren CT oder MRT nicht verbessert [112](#) [111](#) [117](#) [118](#) [119](#) [120](#) [121](#) [112](#). Auch eine Kombination der Methoden CT und PET führt zu keiner signifikanten Verbesserung [122](#).

Es herrscht jedoch ein starker Konsens in der Frage des Lymphknotenstagings. Hier wird zur Verbesserung der diagnostischen Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals das PET/CT empfohlen. Auch wird die Durchführung eines PET/CTs bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals-Region, wenn dieser mit CT und/oder MRT nicht bestätigt oder ausgeräumt werden konnte, empfohlen.

In der Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ ist die Empfehlung zur Durchführung eines PET/CT im Rahmen der Diagnostik offen. So kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zum Ausschluss von Fernmetastasen (M-Staging) eine PET/CT

Untersuchung, falls der Patient potenziell kurativ behandelbar ist bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat, durchgeführt werden. Hingegen ist ein diagnostisches CT der gegenwärtige Standard zum M-Staging. Jedoch hat die Kombination von PET mit diagnostischem CT die höchste Sensitivität zum M-Staging. Die PET erfasst gemeinhin die Körperregionen von der Schädelbasis bis zum proximalen Femur und wird durch ein diagnostisches CT von Hals, Thorax und Abdomen ergänzt. In der Literatur ist die Bewertung der PET/CT beim Ösophaguskarzinom unterschiedlich. Der Vergleich CT vs. PET/CT zeigt in verschiedenen Studien eine verbesserte Sensitivität zur Detektion von Fernmetastasen durch die PET/CT [33](#) [123](#).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt für keinen Patienten einen relevanten Nutzen für die PET/CT beim Ösophaguskarzinom fest [124](#).

Im Folgenden wird die Durchführung der PET/CT-Untersuchung im Rahmen des Stagings von Plattenepithelkarzinomen im OADT beschrieben.

Die FDG-PET/CT erfolgte durch die Kollegen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg mit einem PET/CT-Tomographen der neuesten Gerätegeneration (Siemens biograph mCT64).

Das verwendete Radiopharmakon Fluor¹⁸-Fluordesoxyglukose (FDG) hat eine physikalische Halbwertszeit von 109,7 Minuten. Es zerfällt unter Elektroneneinfang (3%) und Positronenemission (97%) zu Sauerstoff ⁻¹⁸ und Glukose. Nach einer kurzen Wegstrecke von weniger als einem Millimeter treffen die emittierten Positronen im Gewebe auf Elektronen und werden vernichtet. Dabei entstehen sogenannte Vernichtungsstrahlen, die wiederum diagnostisch gemessen werden können. Fluor¹⁸-Fluordesoxyglukose (FDG) reichert sich in Zellen an, die Glucose als primäre Energiequelle verwenden. Da maligne Tumoren einen großen Stoffwechsel besitzen, reichert sich die Glukose in diesen Zellen besonders stark an. Die PET/CT ist eine Kombination aus PET- und CT-Scanner. Es werden hochauflösende, funktionelle, anatomische und metabolische Informationen generiert. Die Ganzkörper PET/CT wird als „full-dose-CT“ gefahren. Das heißt, mit intravenöser Kontrastmittelapplikation ohne

reduzierten Röhrenstrom als sogenanntes diagnostisches CT. Die effektive Dosis des „full-dose-CT“ liegt bei ca. 14-18 mSv.

Der Patient wird vor der Untersuchung gebeten, seine Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition für das harnableitende System zu reduzieren. Hierdurch wird auch die Bildqualität verbessert. Die Arme des Patienten werden bei der Lagerung über den Kopf gelegt. Strahlenaufhärungsartefakte im Bereich des Körperstamms und Bildartefakte durch transversale Gesichtsfeldüberschreitungen werden somit vermieden. Das Kontrastmittel wird, wie bei der MRT, über die Venenverweilkanüle mittels eines Kontrastmittelinjektors verabreicht. Die Befundung der gewonnenen Bilder erfolgt durch einen Arzt der Nuklearmedizin und wird durch einen Oberarzt supervisiert. Die FDG-Anreicherung in verschiedenen Geweben und Körperregionen wird beschrieben. Die SUV (standardized uptake value) ist ein quantitativer Parameter zur Abschätzung der FDG-Anreicherung. Die Anreicherung sollte als schwach, mäßig intensiv oder intensiv im Vergleich zur Hintergrundaufnahme im Leberparenchym (mittleres SUV: 2.0 - 3.0; maximum SUV: 3.0 - 4.0) eingeschätzt werden [125](#).

Auf den nächsten Seiten werden Studien, die sich mit der MRT-, PET- und PET/CT-Untersuchung im Rahmen des Stagings von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich befassen, kurz vorgestellt. Eine Übersicht der Studien zeigt Tabelle 4.

Baek et al. untersuchten den klinischen Nutzen der PET/CT bei der Beurteilung von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, bei denen Zahnartefakte die konventionellen CT- oder MRT-Bilder der Mundhöhle verzerrten. Bei 69 Patienten mit oralen Karzinomen, die Zahnersatz oder Zahnimplantate hatten, wurden neben CT- oder MRT-Scans, ein PET/CT-Scan durchgeführt. Als Kontrollgruppe dienten die MRT- und CT-Bilder von 40 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, jedoch ohne Zahnersatz oder Zahnimplantaten. Auch hier wurde zusätzlich ein PET/CT durchgeführt. Diese Scans wurden zum Vergleich verwendet. Der PET/CT-Scan zum Nachweis von Primärtumoren wurde jeweils mit dem CT- oder MRT-Scan verglichen. Des Weiteren wurde das geschätzte Tumolvolumen aus dem PET/CT mit dem Tumolvolumen aus der

histopathologischen Aufbereitung nach Tumoroperation mittels einer Regressionsanalyse verglichen. Die PET/CT entdeckte mehr primäre Tumoren als die CT bei Patienten mit Zahnartefakten (95,3% vs. 75,0%). Die Schlussfolgerung der Autoren lautet: Das PET/CT-Volumen sagte das pathologische Volumen genauer voraus als die anderen Untersuchungen bei Patienten mit oder ohne Artefakte. Die PET/CT konnte nützliche klinische Informationen über die Primärtumoren geben, insbesondere für das T-Stadium. Dammann et al. beschäftigten sich mit der Effizienz von PET, CT und MRT für das präoperative Staging von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region. Es wurden bei 64 Patienten mit dem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle und im Oropharynx präoperativ eine CT-Untersuchung, eine MRT-Untersuchung und eine ¹⁸FDG-PET-Untersuchung durchgeführt. Histologische Untersuchungen bestätigten in 59 Fällen ein Plattenepithelkarzinom. Durch die ¹⁸FDG-PET-Untersuchung wurden 51 dieser 59 Tumoren erkannt. Durch die MRT-Untersuchung wurden 54 und durch die CT-Untersuchung 36 dieser 59 Tumoren erkannt. Insgesamt drei von zwanzig T1-Tumoren und ein T2-Tumor wurden von keinem der drei Untersuchungen erkannt.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die MRT als Methode der Wahl zur präoperativen Beurteilung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx empfohlen werden kann. Die PET kann bei zweifelhaften Befunden durch MRT oder CT relevante diagnostische Informationen liefern. Eine routinemäßige Anwendung von PET erscheint jedoch nicht notwendig, wenn eine optimale MRT verfügbar ist [113](#).

In einer Studie von Ekberg et al. wurden 80 Patienten retrospektiv untersucht. Insgesamt wurden 39 PET-Untersuchungen zum Primärstaging durchgeführt. PET erfasste alle Primärtumoren mit Ausnahme zweier T1-Tumoren. Insgesamt wurden 33 PET-Untersuchungen bei Verdacht eines Tumorrezidivs durchgeführt. In 52% der Fälle bestimmten die Ergebnisse der PET-Untersuchung die weiteren Behandlungen. In 21% hatte PET einen direkten Einfluss auf das chirurgische Vorgehen. Bei 18 Patienten mit Metastasen eines okkulten Primärtumors fand die PET 39% dieser Tumoren. Es wurden keine Rezidive oder weitere

Primärtumoren festgestellt, wenn die PET zur Nachuntersuchung von klinisch geheilten Patienten verwendet wurde [126](#).

Goerres et al. werteten in einer retrospektiven Studie PET-Scans von 34 behandelten Patienten mit histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle aus. Klinische Informationen aus computertomographischen Untersuchungen der Kopf-Hals-Region und aus Thorax-Röntgen oder Thorax-CT wurden mit Informationen über Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen oder sekundären Tumoren, die mit PET entdeckt wurden, verglichen. Der Primärtumor wurde bei 33 von 34 Patienten (97%) mittels PET identifiziert. Bei 27 Patienten (81%) wurde das klinische N-Stadium durch die PET bestätigt. Bei zwei Patienten (6%) wurden zusätzlich pathologische lokoregionäre Lymphknoten gefunden. Bei fünf Patienten wurden zusätzliche Lymphknoten durch die CT identifiziert. Fernmetastasen wurden in der durchgeführten PET-Bildgebung in Knochen, Lunge, Mediastinum, Leber und Dickdarm vermutet. Bei drei Patienten (6%) wurden Fernmetastasen histopathologisch bestätigt. Bei weiteren vier Patienten (12%) wurde ein Zweittumor festgestellt. Ein falsch-positiver Befund wurde im PET beschrieben. Bei fünf von 34 Patienten (15%) führten die zusätzlichen Befunde mit PET zu einer Änderung der Behandlung.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Ganzkörper-PET relevante zusätzliche Informationen zu einem klinischen Standard-Staging-Verfahren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle liefert. Die Erkennung von Fernmetastasen und sekundären Primärtumoren kann einen großen Einfluss auf das Patientenmanagement haben [127](#).

Eine Studie von Ng et al. vergleicht PET-, CT- und MRT-Bilder von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle in der Primärdiagnostik. In dieser prospektiven Studie wurden die Ergebnisse von PET, CT und MRT und deren Fusion für die Identifizierung von Primärtumoren in der Mundhöhle mit dem histologischen Ergebnis verglichen. 124 Patienten mit einer histopathologisch nachgewiesener Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms wurden einer PET-, einer CT- und einer MRT-Untersuchung innerhalb von 2 Wochen vor der Operation unterzogen. Es wurden PET-, CT- und MRT-Bilder und visuell fusionierte PET mit CT und MRT separat ausgewertet, um den primären Tumor

zu beurteilen. Das histopathologische Ergebnis wurde als Goldstandard für die Beurteilung der Tumoren verwendet. Die Genauigkeit der Detektion des Tumors wurde untersucht. Diese betrug bei der PET, der CT und der MRT für die Identifizierung der Primärtumoren 98,4%, 87,1% und 99,2%.

Die visuelle Fusion von PET mit CT und MRT zeigte im Trend eine erhöhte diagnostische Genauigkeit gegenüber der PET allein, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied [128](#).

Die Studie von Pauleit et al. hatte das Ziel, das diagnostische Potenzial von zwei unterschiedlichen Tracern während der PET bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zu untersuchen. Verglichen wurden ^{18}F -fluoro-ethyl-tyrosine (^{18}F -FET) mit ^{18}F -FDG. Zusätzlich wurde eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel von der Schädelbasis bis zu Lungenspitze durchgeführt. 21 Patienten mit Verdacht auf Kopf-Hals-Tumoren wurden mittels ^{18}F -FET-PET, ^{18}F -FDG-PET und CT vor der operativen Behandlung untersucht. Alle drei Untersuchungen wurden separat ausgewertet. Das histopathologische Ergebnis wurde als Referenz verwendet. Darüber hinaus wurden die SUV für die PET-Untersuchungen in den Läsionen bestimmt. Bei 18 von 21 Patienten wurde der Verdacht auf ein Tumorgeschehen histologisch bestätigt, bei zwei dieser Patienten wurde ein zweites Plattenepithelkarzinom an einer anderen anatomischen Struktur gefunden. Bei drei von 21 Patienten wurde entzündliches Gewebe, jedoch kein Tumor festgestellt. Insgesamt 18 von 20 Plattenepithelkarzinome konnten sowohl in der ^{18}F -FDG-Aufnahme als auch in der ^{18}F -FET-Aufnahme beschrieben werden. Ein 0,3 cm großer Tumor wurde weder mit ^{18}F -FDG-PET noch mit ^{18}F -FET-PET erkannt. Ein 0,7 cm großer Tumor in einem 4,3 cm großen Ulkus wurde als 4 cm großer Tumor im ^{18}F -FDG-PET interpretiert. Die Sensitivität zu Detektion der Plattenepithelkarzinome betrug bei der ^{18}F -FDG-PET 93%, die Spezifität 79% und die Genauigkeit 83%. ^{18}F -FET-PET ergab eine geringere Sensitivität von 75%, aber eine wesentlich höhere Spezifität von 95% (Genauigkeit: 90%). Die CT erreichte eine Sensitivität von 64%, eine Spezifität von 86% und eine Genauigkeit von 80%. Zusammenfassend ließ sich sagen, dass ^{18}F -FET kann ^{18}F -FDG in der PET-Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren nicht ersetzen, aber bei ausgewählten Patienten hilfreich ist, da

¹⁸F-FET-PET Tumorgewebe besser von entzündlichem Gewebe differenzieren kann [116](#).

Die Studie von Pentenero et al. untersuchte prospektiv 23 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen, bei denen im präoperativen Staging eine CT-, eine MRT- und eine Ganzkörper-Fusionsbildgebung aus PET und CT durchgeführt wurde. Bei 19 Patienten, die sich einer chirurgischen Therapie unterzogen, wurde das klinische TNM-Stadium (cTNM) basierend auf PET/CT-Scan mit posttherapeutischem TNM-Stadium (pTNM) verglichen. Von 19 Primärtumoren wurden 16 im PET/CT korrekt detektiert und drei Patienten wurden mit falsch-positiven Ergebnissen nach CT und/oder MRT korrekt ausgeschlossen. Ein Patient mit einem synchronen Bronchialkarzinom wurde identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass PET/CT-Scan eine gute Genauigkeit bei der Bestimmung der Ausdehnung und/oder Tiefe der Invasion des Primärtumors zeigt [129](#).

In einer Studie von Roh et al. wurde der diagnostische Nutzen des präoperativ aufgenommenen PET/CT, PET, CT und MRT bei 167 Patienten mit einem diagnostizierten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich getestet. 104 Patienten durchliefen eine FDG-PET-Untersuchung und 63 eine kombinierte PET/CT-Untersuchung. Alle Patienten durchliefen eine CT- und MRT-Untersuchung. Die Ergebnisse der PET, PET/CT, CT und MRT wurden überprüft und ihre Genauigkeiten bei Patienten, bei denen die Diagnose histopathologisch bestätigt wurde, verglichen. Im Ergebnis zeigt sich, dass die Genauigkeit der PET und PET/CT für den Nachweis von primären Tumoren und cervikalen Metastasen vergleichbar war, aber signifikant höher als die von CT oder MRT (97 - 98% vs. 86 - 88% für primäre Kopf-Hals-Karzinome). PET und PET/CT ergaben falsch negative Ergebnisse (2% und 3%) bei der Detektion von Primärtumoren. Die Sensitivität der PET-Untersuchung (98%) und der PET/CT-Untersuchung (97%) war höher als die von CT- bzw. MRT-Untersuchung (86%–88%) für die Erkennung von Primärtumoren. Im Vergleich zu PET allein konnte die präoperative PET/CT bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich keine signifikant verbesserte diagnostische Genauigkeit geben. Darüber hinaus konnten PET und PET/CT trotz ihrer hohen Genauigkeit die Notwendigkeit einer

konventionellen Bildgebung und eines pathologischen Stagings auf der Basis einer primären Resektion nicht aufheben [130](#).

Seitz et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Spezifitäts- und Sensitivitätswerte des PET/CT und des MRT für T- und N-Staging des oralen und oropharyngealen Tumorgeschehens und verglichen die Tumorgöße in der Bildgebung mit den Ergebnissen der histopathologischen Tumorgöße nach operativer Resektion. PET/CT- und MRT-Untersuchungen wurden bei 66 Patienten mit Verdacht auf Mund- und Oropharynxkarzinom (41 Primärtumoren, 25 Rezidivtumoren) durchgeführt. In 18% der Fälle führte das MRT-gestützte T-Staging zu einer Überschätzung des pathologischen Tumorstadiums. Die entsprechende Rate für PET/CT betrug 22%. Die Sensitivität/Spezifität für die Tumordetektion betrug 100% und 80% bzw. 96,72% und 60% für MRT und PET/CT. Das Fazit der Studie lautet: Die diagnostische Leistung von PET/CT im lokalen Staging von Karzinomen der Mundhöhle ist der diagnostischen Leistung der MRT nicht überlegen [112](#).

Wiener et al. verfolgten in ihrer Studie das Ziel, die Genauigkeit der 16-Schicht-Multislice-Computertomographie (MSCT) und MRT im Staging von Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle zu bewerten. 52 Patienten mit histologisch nachgewiesenem primären Plattenepithelkarzinomen wurden mit kontrastverstärkter MSCT und MRT untersucht. Die Bilder wurden von zwei Radiologen und einem Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen im Konsens über die Darstellung der Tumoren ausgewertet. Die Ergebnisse der radiologischen Untersuchung mit den intraoperativ gewonnenen und histopathologisch aufbereiteten Befunden wurden verglichen. 36 von 52 Primärtumoren (69,2%) wurden durch MSCT und 44 durch MRT (84,6%) identifiziert. Für das T-Staging war die MRT der MSCT überlegen, da die Tumorgöße tendenziell häufiger durch MSCT unterschätzt wurde (19,4% vs. 6,8% bei MRT). Daher wird die präoperative MRT als grundlegende Bildgebungsmethode der Wahl für die Behandlungsplanung von oralen Plattenepithelkarzinomen empfohlen [102](#).

Die folgenden beschriebenen Studien beschäftigen sich auch mit den Staginguntersuchungen MRT, PET und PET/CT, jedoch intensiver mit der

Detektion von Zweittumoren bei Patienten mit gesichertem Primärtumor im OADT.

In einer Studie von Nakamoto et al. wurden bei 65 Patienten mit gesicherten Tumoren oder mit Verdacht auf Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine MRT-Untersuchung und eine PET-Untersuchung vor und nach Behandlung durchgeführt. T1-gewichtete und T2-gewichtete Bilder wurden durch Radiologen bewertet. T2-gewichtete MRT-Bilder wurden dann mit den PET-Bildern fusioniert und blind ausgewertet. Hierbei wurde jeweils die diagnostische Leistung verglichen und bewertet. Die Sensitivität von MRT-Bildern allein und die fusionierten Bilder für primäre Tumoren betragen 98% bzw. 100%. Von 15 Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv hatten zehn Patienten einen rezidivierenden Tumor, drei Patienten entwickelten Zweitmalignome und zwei Patienten hatten kein Rezidiv. Für diese Patienten betrug die Gesamtsensitivität von MRT allein 67%, während die der fusionierten Bilder 92% betrug. Acht zusätzliche Läsionen wurden nur durch die Bildfusion diagnostiziert. Die Autoren schlussfolgern, dass die Bildfusion von MRT mit PET bei der Beurteilung von Kopf-Hals-Karzinomen nützlich sein kann [131](#).

Jones et al. untersuchte die spezifische Rolle der PET bei der Behandlung von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. In einer retrospektiven Studie hatten 112 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren über einen Zeitraum von fünf Jahren PET-Scans. Das Bild des Tumors (lokal, regional und entfernt) wurde mit der CT- und MRT-Untersuchung, pathologischen Befunden und dem klinischen Verlauf der Erkrankung verglichen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die FDG-PET 95,3% der primären Läsionen und 94,1% der Rezidive an den primären Lokalisationen korrekt identifiziert. FDG-PET-Daten unterstützten in 31 Fällen das Behandlungsziel und konnten bei sieben Patienten das Behandlungsmanagement verändern. Das Fazit dieser Studie lautet: Insgesamt hat die PET eine nützliche Rolle bei der Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren [132](#).

Eine Studie von Nishiyama et al. wurde durchgeführt, um den klinischen Beitrag von Ganzkörper-PET für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu bewerten. 53 Patienten mit zuvor unbehandelten Kopf-Hals-Tumoren wurden untersucht. Die endgültige Diagnose des simultanen Zweitkarzinoms wurde durch histologische

Befunde oder klinische Nachuntersuchungen gestellt. Von 53 Patienten hatten sechs Patienten (11%) einen simultanen Zweittumor. Bei fünf dieser sechs Patienten wurden die Zweitkarzinome (zwei Magenkarzinome, ein Kolonkarzinom, ein Pankreaskarzinom und ein Schilddrüsenkarzinom) mittels PET gefunden. Bei einem weiteren Patienten wurde auf der Basis eines Bluttests ein Prostatakarzinom festgestellt, das jedoch von der PET nicht nachgewiesen wurde. Bei keinem der verbleibenden 47 Patienten wurden zusätzliche Zweitkarzinome gefunden, weder durch PET oder andere Routineuntersuchungen noch während der Nachuntersuchungen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine hohe Rate von Zweittumoren bei Patienten mit primärem Kopf-Hals-Karzinom. PET ist daher eine Bildgebungsmodalität für den Nachweis von simultanen Tumoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [133](#). Eine Arbeit von Wallowy et al. beschäftigt sich mit der Effizienz der PET zum Nachweis von Fernmetastasen und synchronen primären malignen Erkrankungen bei Patienten mit oralem und oropharyngealem Plattenepithelkarzinom.

Eine retrospektive Auswertung von PET-Studien an 422 Patienten mit histologisch bestätigten Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt wurde durchgeführt. 99 Patienten (23,5%) zeigten einen suspekten Fernbefund, von denen 84 interdisziplinär evaluiert und konsekutiv durch andere diagnostische Verfahren oder Biopsien bestätigt oder widerlegt werden konnten. In 74 von 80 auswertbaren Fällen zeigte die PET den Primärtumor (92,5%). 26 von 84 verdächtige und entfernte Läsionen (31%), die mittels PET gezeigt wurden, wurden als Malignome bestätigt. Die Malignome wurden in der Lunge, im OADT und im Magen-Darm-Trakt gefunden. In den übrigen 58 Fällen (69%) wurden die Verdachtsläsionen als gutartig bestätigt. Die Spezifität betrug 100%, die Sensitivität 38%. Die Schlussfolgerung der Studie lautet: Die PET spielt möglicherweise eine wichtige Rolle beim initialen Staging und beim Nachweis von Fernmetastasen und synchronen primären malignen Erkrankungen. In Grenzfällen bleibt jedoch die interdisziplinäre Evaluation mittels anderer diagnostischer Modalitäten ausschlaggebend [134](#).

Brouwer et al. verglichen prospektiv den Ertrag von Ganzkörper-PET und Thorax-CT zur Erkennung von Fernmetastasen und synchronen Zweittumoren bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die Ergebnisse des Ganzkörper-PET und Thorax-CT wurden bei 34 Patienten mit zuvor festgestellten Risikofaktoren für das Vorliegen von Fernmetastasen analysiert. Vier Patienten wurden mit Fernmetastasen oder einem zweiten, weiteren Tumor diagnostiziert. CT sowie PET identifizierten einen Patienten mit Lungenmetastasen und einen anderen mit primärem Lungentumor. Darüber hinaus konnte die PET weitere Tumoren bei zwei Patienten (hepatozelluläres Karzinom und abdominales Adenokarzinom) entdecken. Jedoch konnten erhöhte Aufnahmestellen in der PET in Lunge, Leber und Becken bei fünf Patienten durch andere bildgebende Verfahren nicht bestätigt werden. Der Mehrwert des Ganzkörper ^{18}F FDG-PET vs. Thorax-CT war, dass bei 6% der Patienten unbekannte Malignitäten erkannt wurden [135](#).

Tabelle 4 Literaturübersicht MRT-, PET- und PET/CT-Untersuchungen

Autor	Studientyp	Bildgebung	Patienten- zahl	Outcome	Ergebnis
Nakamoto 131	Retrospektiv	MRT	65	Sensitivität	98%
		PET+MRT		Sensitivität	100%
Baek 115	Retrospektiv	PET/CT	64	Detektion von Tumoren bei Patienten mit Zahnartefakten	95,3%
		CT	64	Detektion von Tumoren bei Patienten mit Zahnartefakten	75%
Dammann 113	Prospektiv	MRT	64	Detektion von Tumoren	54/59
		PET		Detektion von Tumoren	51/59
		CT		Detektion von Tumoren	36/59
Ekberg 126	Retrospektiv	PET	80	Sensitivität	95%
				Spezifität	100%
Goerres 127	Retrospektiv	PET	34	Detektion von Tumoren	97 %

Ng 128	Prospektiv	PET	124	Genauigkeit der Tumordetektion	98,4%
		CT+MRT		Genauigkeit der Tumordetektion	87,1%
		PET+CT+MRT		Genauigkeit der Tumordetektion	99,2%
Pauleit 116	Prospektiv	PET	21	Sensitivität	93%
				Spezifität	79%
				Genauigkeit der Tumordetektion	83%
Pentenero 129	Prospektiv	PET/CT	19	Sensitivität	84,2%
Roh 130		PET/CT (n=63)	167	Sensitivität	97%
		PET (n=104)		Sensitivität	98%
		CT+ MRT (n=165)		Sensitivität	87%
Seitz 112	Retrospektiv	MRT	66	Sensitivität	100%
		PET/CT		Spezifität	80%
Wiener 102	Retrospektiv	MSCT	52	Tumordetektionrate	69,2%
		MRT		Tumordetektionrate	84,6

Nakamoto 131	Retrospektiv	MRT + PET	65	Sensitivität	100 %
		MRT		Sensitivität	98%
Jones 132	Retrospektiv	PET	112	Sensitivität	Primärtumor 95,3% Rezidivtumor 94,1%
Nishiyama 133	Prospektiv	PET	53	Detektion von simultanen Zweitkarzinomen	83,3%
Wallowy 134	Retrospektiv	PET	84	Spezifität von Zweitkarzinomen	100%
				Sensitivität von Zweitkarzinomen	38%
Brouwer 135	Prospektiv	PET	34	Detektion von Zweitkarzinomen	4/4
		Thorax-CT		Detektion von Zweitkarzinomen	2/4

1.7.4 Histologischer Tumornachweis während des Stagings

Da für das Einleiten einer tumorspezifischen Therapie ein histologischer Tumornachweis Voraussetzung ist, die Biopsie jedoch zur einer lokalen Gewebereaktionen führen kann, die das Kontrastmittelverhalten bei der Bildgebung verfälschen kann, stellt sich die Frage, ab welchem Zeitpunkt die bildgebende Diagnostik eingeleitet werden sollte. Bei klinisch offensichtlichem Tumorbefund empfiehlt die Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" eine Probeentnahme erst nach

Durchführung der kontrastmittelgestützten Bildgebung. Welche Kriterien ein klinisch offensichtlicher Tumorbefund konkret erfüllen muss, wird in der Leitlinie nicht aufgeführt. Somit besteht das Risiko einer Überbehandlung von Patienten, bei denen in der Histologie kein Malignom diagnostiziert, die Bildgebung jedoch schon durchgeführt wurde. Neben zusätzlicher Strahlenbelastung durch z.B. CT ist die Vollnarkose im Rahmen der Endoskopie als Folge aufzuführen. In der Klinik für Mund,- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie wird die Entscheidung, wann die histologische Sicherung des im Verdacht stehenden Malignoms erfolgt, individuell nach visueller und taktiler Kontrolle entschieden. Oftmals wird die Probenentnahme im Rahmen der endoskopischen Untersuchung durchgeführt, die wiederum am Ende (nach MRT, CT oder PET/CT) stattfindet.

1.7.5 Interdisziplinäres Tumorboard

Nach Abschluss der Staginguntersuchungen wird der gesamte Patientenfall in einer Konferenz, dem interdisziplinären Tumorboard, vorgestellt und eine Therapieempfehlung getroffen. Die Grundlagen für die Therapieempfehlung stellen die erhobenen Befunde der stattgefundenen Staginguntersuchungen, die Patienten-Komorbiditäten und die Patientenpräferenz dar. Diese Entscheidungen fußen auf den jeweiligen Empfehlungen der Leitlinien. Teilnehmer der Konferenz sind Ärzte aus den verschiedenen Fachbereichen des jeweiligen Tumorgeschehens.

1.8 TNM-Klassifikation

Wie schon erwähnt, kann die Therapie eines malignen Geschehens und somit die Prognose des betreffenden Patienten hinsichtlich der posttherapeutischen Lebensqualität durch eine zuvor durchgeführte Klassifikation des Tumors verbessert werden. Neben der Entität, Dignität und Lokalisation des Tumors können die gewonnenen Informationen, Tumorgöße und Lymphknotenbefall, sowie eventuelle (Fern-) Metastasierung aus den Staginguntersuchungen des

Patienten je nach Tumorentität weiter eingeteilt werden. Das TNM-Schema, welches durch die UICC seit 1950 stetig weiterentwickelt wurde, fasst Tumorgruppen maligner Neoplasien zusammen. Seit Anfang Januar 2017 liegt die 8. Auflage der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ vor [136](#). Da die Datenakquise sich auf Patientenbeschränkt, die von 2013 bis 2015 behandelt wurden, wird darauf hingewiesen, dass sich die Klassifizierung der Tumore auf die 7. Auflage der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ bezieht [137](#). Das Schema erlaubt prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie. Das TNM-Schema besteht aus mehreren Kategorien.

Die drei wichtigsten Kategorien des TNM-Systems entsprechen den drei Buchstaben:

- T Größe des Primärtumors
- N Status von regionären Lymphknotenmetastasen
- M Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Wird das Präfix „c“ vor die Klassifikation geschaltet (cTNM), so handelt es sich um eine klinische Einteilung. Das heißt, präoperative klinische Untersuchungen, Biopsien und bildgebende Verfahren liegen dieser Einteilung zugrunde. Steht das Präfix „p“ vor der Klassifikation, wird die Einteilung durch die Befundung des postoperativen pathohistologischen Resektats komplementiert [138](#). Die TNM-Klassifikation für die Mundhöhle, den Oropharynx, den Hypopharynx, den Larynx und den Ösophagus sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 5 T- Klassifikation [139](#)

TX	Keine Beurteilung des Primärtumors möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ

Mundhöhle

T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, Tiefeninfiltration ≤ 5 mm
T2	Tumor > 2 cm, Tiefeninfiltration > 5 mm, ≤ 10 mm oder Tumor > 2 , ≤ 4 cm, Tiefeninfiltration ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm oder Tiefeninfiltration > 10 mm
T4a	Tumor infiltrierte durch kortikalen Knochen der Maxilla oder Mandibula, oder infiltrierte in Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Tumor infiltrierte Spatium masticatorium, Proc. Pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Oropharynx

T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen, wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer
T4b	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen, wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt A. carotis interna

Hypopharynx

T1	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder > 2 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder Primärtumor mit Fixation des Hemilarynx
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z. B. Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

Larynx supraglottisch

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supaglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T2	Tumor infiltriert mehr als einen benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis sind befallen, ohne Fixation des Larynx)
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4a	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z.B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
T4b	Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Ösophagus

T1a	Auf die Lamina propria begrenzt
T1b	Reicht in die Submukosa
T2	Reicht in die Muscularis propria
T3	Reicht in die Adventitia
T4a	Pleura, Perikard oder Zwerchfell sind mitbetroffen
T4b	Aorta, Wirbelkörper oder Trachea sind mitbetroffen

Tabelle 6 N-Klassifikation¹³⁹

N	Regionäre Lymphknotenmetastasen (Halslymphknoten)
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK-Metastase, ≤ 3 cm, ohne perinodale Infiltration
N2a	1 LK-Metastase, ≤ 3 cm, mit perinodaler Infiltration oder 1 LK-Metastase, $> 3, \leq 6$ cm, ohne perinodale Infiltration
N2b	Multiple LK-Metastasen, ≤ 6 cm, ohne perinodale Infiltration
N2c	Bi- oder contralaterale LK-Metastasen, ≤ 6 cm, ohne perinodale Infiltration
N3a	1 LK-Metastase, > 6 cm, ohne perinodale Infiltration
N3c	1 LK-Metastase, > 3 cm, mit perinodaler Infiltration oder multiple LK-Metastasen, mit perinodaler Infiltration

Tabelle 7 M-Klassifikation¹³⁹

M	Fernmetastasen
MX	Keine Beurteilung der Fernmetastasen möglich
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar – die betroffenen Organe werden mit einem Affix gekennzeichnet: PUL: Lunge, MAR: Knochenmark, OSS: Knochen HEP: Leber, PER: Peritoneum, PLE: Pleura BRA: ZNS, ADR: Nebenniere, LYM: Lymphknoten SKI: Haut, OTH: Andere

Weitere auf dem TNM-System nach Vorgaben der UICC basierende Klassifikationen werden in der folgenden Tabelle gezeigt:

Tabelle 8 Stadieneinteilung nach UICC¹³⁹

Stadium	Beschreibung
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1, T2, N1, M0 T3, N0, N1, M0
Iva	T1, T2, T3, N2, M0 T4a, N0, N1, N2, M0
IVb	T4b alle N, M0 alle T, N3, M0
IVc	alle T, alle N, M1

Eine histologische Klassifikation der Malignität von Plattenepithelkarzinomen, welches vor allem den Differenzierungsgrad des Gewebes beschreibt, ist das sogenannte Grading, dargestellt in folgender Tabelle:

Tabelle 9 Grading

Differenzierungsgrad	Beschreibung
G1	Gute/hohe Differenzierung mit hoher Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe
G2	Mäßige Differenzierung
G3	Schlechte/niedrige Differenzierung

1.9 Zielsetzung

Zielsetzung dieser Studie ist es, die unterschiedlichen Staging-Untersuchungen MRT der Kopf-Hals-Region, PET/CT des Körperstammes inklusive eines diagnostischen CTs der Kopf-Hals-Region zur Detektion des Primärtumors in der Mundhöhle hinsichtlich ihrer Sensitivität zu untersuchen. Die Werte der Gütekriterien basieren auf den schriftlichen Befunden der jeweiligen radiologischen Untersuchungen. Hierfür wurde ein Kollektiv aus Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, die in der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Würzburg behandelt wurde, untersucht. Für den Primärtumor wurde ein Goldstandard aus den pathologischen Befunden definiert.

Da Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen auch an einem simultanen Zweitkarzinom erkranken können, liegt es nahe, beim gleichen Patientenkollektiv die Sensitivität der PET/CT und der endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege zum Ausschluss eines etwaigen Zweitmalignoms im OADT zu berechnen und somit zu vergleichen. Genau wie für den Primärtumor wurde hier für das Zweitmalignom ein Goldstandard definiert. Dieser wurde aus pathologischem Befund, bildgebendem Follow-up und Konsensusinterpretation unter Kenntnis aller verfügbaren Patientendaten von April 2013 bis Dezember 2018 definiert. Neben Sensitivität dieser beiden Untersuchungen wurde auch die Spezifität, der positive (PPV) und der negative Vorhersagewert (NPV) berechnet. Auch hier basieren die Werte der Gütekriterien auf den schriftlichen Befunden der radiologischen Untersuchungen und den schriftlichen Berichten der Operation.

Da die Therapieentscheidungen des interdisziplinären Tumorbords zwar auf Leitlinienempfehlungen fußen, aber die Grundlage für die jeweilige patientenindividuelle Entscheidung die erhobenen Befunde der stattgefundenen Staginguntersuchungen darstellen, kommt den schriftlichen Befunden der MRT-Untersuchung, der PET/CT-Untersuchung und die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung ein sehr hoher Stellenwert zu. Eine Möglichkeit der Qualifizierung dieser Untersuchungen ist das Erheben von Sensitivität, Spezifität und positiver- bzw. negativer prädiktiver Wert.

Die Sensitivität einer diagnostischen Untersuchung gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung der Untersuchung tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positiver Befund auftritt.

Die Spezifität einer diagnostischen Untersuchung gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, in der Untersuchung auch tatsächlich als gesund erkannt werden.

Der positive prädiktive Wert ist ein Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von diagnostischen Untersuchungen. Er gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

Der negative prädiktive Wert ist ein Parameter zur Einschätzung der Aussagekraft von diagnostischen Untersuchungen. Er gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens nicht festgestellt wurde, auch tatsächlich gesund sind.

Im Folgenden sollen diese beiden untenstehenden Fragen beantwortet werden :

- Weist die MRT- Untersuchung oder die PET/CT- Untersuchung die höhere Sensitivität bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle auf?
- Weist die PET/CT- Untersuchung oder die endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege die höhere Sensitivität, welche die höhere Spezifität bei der Erkennung von Zweitkarzinomen im OADT bei Patienten mit Primärtumoren in der Mundhöhle auf?

Hierzu wurde, wie angesprochen, ein bestimmtes Patientenkollektiv untersucht.

2. Datenerhebung

2.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv dieser Studie wurde aus Patienten, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Würzburg aufgrund eines Tumors in der Mundhöhle im Zeitraum vom April 2013 bis zum Dezember 2015 behandelt wurden, retrospektiv zusammengestellt. Primäres Einschlusskriterium war das Vorliegen eines histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms in diesem Bereich. Weiter mussten bei allen einzuschließenden Patienten im Rahmen ihres Tumorstagings eine PET/CT des Körperstamms mit diagnostischer CT der Kopf- Hals-Region, eine MRT der Kopf-Hals-Region und eine endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege durchgeführt worden sein. Alle Befunde konnten aus den schriftlichen Krankenakten oder aus elektronischen Medien (SAP) der Universitätsklinik Würzburg entnommen werden.

Zunächst wurde das Datenmaterial von insgesamt 375 Patienten retrospektiv ausgewertet. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen histologisch zwar eine bösartige Erkrankung, aber kein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle nachgewiesen werden konnte. Alter, Geschlecht und Tumorgröße spielten bei der Auswahl keine Rolle. Es konnten insgesamt 179 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Bei drei Patienten wurde in diesem Zeitraum nach Beendigung der Primärtherapie des Plattenepithelkarzinoms ein weiteres neu aufgetretenes Karzinom in der Mundhöhle diagnostiziert. Diese Patienten durchliefen das komplette Staging ein zweites Mal.

Es wurden somit in dieser Studie 182 Patientenfälle untersucht.

Die histopathologische Untersuchung der malignitätsverdächtigen Gewebe wurde in fast allen Fällen durch das Pathologische Institut der Universität Würzburg durchgeführt. In drei Fällen wurde die Probeentnahme extern und somit die histologische Untersuchung in einem auswärtigen Institut vorgenommen.

Von den 182 Patientenfällen waren 77 weiblichen Geschlechts und 105 männlichen Geschlechts. Das Verhältnis Frau zu Mann betrug 42% zu 58%. (Abbildung 6).

Das Alter der Patienten berechnete sich aus der Differenz des Geburtsdatums und des Datums der ersten Staginguntersuchung (Abbildung 7).

In Größe und Lokalisation des Primärtumors gab es deutliche Unterschiede. Die Lage des Primärtumors wurde aus dem interdisziplinären Tumorboard, welches nach den Staging-Untersuchungen stattfindet, entnommen. Für die korrelative Analyse zu Detektion der Primärstellen zwischen MRT, PET/CT und der histopathologischen Referenz wurde die Mundhöhle in acht Regionen unterteilt:

- Wangeninnenseite
- Alveolarkamm
- Mundboden
- Zungenrand
- Hartgaumen
- Zungengrund
- Gaumenbogen
- Weichgaumen

Eine wichtige zu beantwortende Frage im Staging eines Tumorpatienten ist die Tumorgöße. Die Tumorgößen werden im T-Stadium klassifiziert. Eine CT- und/oder MRT kann diese Frage präoperativ (cT) beantworten und somit im Klinischen angeben. Die postoperative Einteilung (pT) erfolgt nach histopathologischer Aufbereitung des Operationsresektats. In 13 Patientenfällen wurde keine operative Resektion des Primärtumors durchgeführt. In dieser Studie wurde die Tumorgöße, die im postoperativen interdisziplinären Tumorboard festgelegt wurde, verwendet. In den 13 Fällen, in denen keine operative Entfernung des Tumors erfolgte, wurde die Tumorgöße aus dem nach den Staginguntersuchungen stattfindenden, interdisziplinären Tumorboard verwendet.

2.2 Staginguntersuchungen

Es wurde zunächst die Reihenfolge der drei Untersuchungen während des gesamten Stagings ermittelt. Hierfür wurde jeweils das Behandlungsdatum der MRT, der PET/CT-Untersuchung und der Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege aus der elektronischen Patientenakte der Universitätsklinik Würzburg (SAP) entnommen. Die erste stattgefundene Untersuchung wurde als Tag 1 der Staginguntersuchung definiert. Das darauffolgende Datum der weiteren Untersuchungen wurde dann als jeweiliger Folgetag umgerechnet. Die Gesamtdauer der Staging-Untersuchung wurde nicht in Werktagen, sondern in Wochentagen angegeben (Abbildung 12).

Die PET/CT-Bilder wurden durch einen Arzt der Klinik für Nuklearmedizin interpretiert und von einem Facharzt für Nuklearmedizin supervidiert. Die komplette Untersuchung und somit auffällige Regionen mit erhöhter FDG-Aufnahme wurden bewertet und in einem schriftlichen Befund dokumentiert.

MRT-Bilder wurden von einem Arzt des Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie interpretiert und von einem Facharzt für Diagnostische Radiologie supervidiert. Die komplette Untersuchung und somit auffällige kontrastmittelaufnehmende und in der Diffusionsrichtung gestörte Regionen wurden in einem schriftlichen Befund dokumentiert.

Die endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege wurde durch einen Arzt der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten durchgeführt und durch einen Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde supervidiert. Die Zusammenfassung über die detaillierte Durchführung, Erhebung von klinischen Auffälligkeiten und ggf. die Entnahme von Schleimhautproben aus dem Primärtumor oder anderen suspekten Läsionen während der endoskopischen Untersuchung erfolgte in einem Operationsbericht.

Die histopathologische Aufbereitungen aus diesen gewonnenen Proben erfolgte durch einen Arzt des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg und wurde durch einen Facharzt für Pathologie supervidiert. Eine Einteilung erfolgte, sofern es sich um Tumorgewebe handelte, durch das Grading, welches in einem schriftlichen Befund festgehalten wurde.

Auch die histopathologische Aufbereitungen des Gewebes aus dem Primärtumor, welches in der eigentlichen Tumoroperation gewonnen wurde, erfolgte durch einen Arzt des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg und wurde durch einen Facharzt für Pathologie supervidiert. Die Einteilung erfolgte auch hier durch das Grading, welches wiederum in einem schriftlichen Befund festgehalten wurde.

Die Datenakquise für diese Studie erfolgte somit aus den MRT-Befundberichten, den PET/CT-Befundberichten, den endoskopischen Operationsberichten und den histopathologischen Befundberichten.

2.3 Datenakquise aus dem PET/CT-Befund

Zunächst wurde überprüft, ob in der abschließenden schriftlichen Beurteilung des Befunders der Verdacht des in der Anforderung angegebenen Malignoms bestätigt wurde. Dies wurde mit einer malignomtypischen FDG-Anreicherung in der entsprechenden Region beschrieben. Des Weiteren wurden alle sonstigen Auffälligkeiten im Körper, die FDG-avid waren, gelistet und ausgewertet (Abbildung 17). Zunächst nach Körperregion, dann nach Avidität der FDG-Anreicherung. Die Leitlinie "FDG-PET/CT in der Onkologie" des Arbeitsausschusses Positronenemissionstomographie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt, die Anreicherung in drei Kategorien einzuschätzen, als schwach, mäßig intensiv oder intensiv im Vergleich zur Hintergrundaufnahme im Leberparenchym (mittlerer SUV: 2.0 - 3.0; maximum SUV: 3.0 - 4.0) [125](#). Da es in den 182 schriftlichen PET/CT-Befunden für die Beschreibung der FDG-Avidität mehr als diese drei Einschätzungen gab, wurde in dieser Arbeit unterschieden zwischen:

- 1.) Intensive Anreicherung
- 2.) Mehranreicherung
- 3.) Mäßige/geringe/diskrete Anreicherung
- 4.) Aufnahme
- 5.) Keine Aufnahme

Es wurde auch festgehalten, ob der Befunder die weiteren FDG-aviden Körperareale als „am ehesten entzündliche Genese“ beschreibt. Diese wurden als solche gelistet. Abschließend wurde in der elektronischen Patientenakte der Universitätsklinik Würzburg Einsicht genommen, ob eine histologische Sicherung oder eine weitere bildmorphologische Untersuchung der im PET als FDG-avide beschriebenen Körperareale erfolgte.

Wurde im PET/CT-Befund der Verdacht eines Zweitmalignoms gestellt, wurde wiederum überprüft, ob sich der Verdacht durch eine gewonnene Probeentnahme, die histopathologisch untersucht wurde, bestätigte.

2.4 Datenakquise aus dem Operationsbericht der endoskopischen Untersuchung

Alle Operationsberichte wurden gesichtet und überprüft, ob durch den Operateur der Verdacht des in der Anforderung angegebenen Malignoms in der klinischen Inspektion bestätigt wurde. Es wurde weiter überprüft, ob eine Probeentnahme aus dem im Verdacht stehenden Tumorareal gewonnen wurde und dieses in der histopathologischen Aufbereitung bestätigt werden konnte. Des Weiteren wurden alle sonstigen in der Endoskopie biopsierten Schleimhautareale nach dem histopathologische Befund ausgewertet und gelistet.

Wurde während der Endoskopie der Verdacht eines Zweitmalignoms gestellt, so wurde wiederum überprüft, ob sich der Verdacht durch eine gewonnene Probeentnahme, die histopathologisch untersucht wurde, bestätigte.

Bei den Patientenfällen mit einem Zweitkarzinom im Ösophagus wurde zum einen die genaue Lage des Ösophaguskarzinoms ermittelt und zum anderen wurde die Eindringtiefe des Ösophaguskops im Verhältnis zur oberen Zahnreihe bei diesen Patienten aus dem Operationsbericht entnommen (Tabelle 11).

2.5 Datenakquise aus dem MRT-Befund

Die schriftlichen MRT-Befunde wurden überprüft. Es wurde kontrolliert, ob in der abschließenden Beurteilung des Befunders der Verdacht des in der Anforderung angegebenen Malignoms bestätigt wurde. Dies wurde in der Regel mit „MR-morphologisches Korrelat zum angegebenen klinischen Tumorverdacht“ oder „kein MR-morphologische Korrelat zum angegebenen klinischen Tumorverdacht“ beschrieben. Des Weiteren wurden alle sonstigen Auffälligkeiten, die als MR-morphologisch suspekt beschrieben wurden, gelistet und ausgewertet. Abschließend wurden die beschriebenen Größen der KM-aufnehmenden Tumorareale eingeordnet. Die Größenangaben wurden unterschiedlich, entweder einzeln in Durchmesser, in anterior-posteriorer Länge, in kranial-kaudaler Länge, in axialer Länge oder auch in Kombination im schriftlichen MRT-Befund beschrieben. Die Maßeinheit wurde wahlweise in cm oder mm angegeben.

2.6 Datenakquise aus dem histopathologischen Befund

Die histopathologischen Befunde wurden hinsichtlich der Übereinstimmung der Angaben der Entnahmestelle mit den Angaben im Operationsbericht verglichen. Darüber hinaus wurde zwischen den Aussagen „kein Anhalt für Malignität“ und „Anteile eines Karzinoms“ unterschieden. Falls der Tumorverdacht bestätigt wurde, wurden die Tumordifferenzierungen in G1-G4 gelistet (Abbildung 11).

2.7 Statistische Analyse

Die tabellarische Anordnung der gewonnenen Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2016.

Um die so gewonnenen Zahlenwerte einer durchgeführten Untersuchung (MRT, PET/CT und Endoskopie) aus den Tabellen auf einen Blick zu präsentieren, wurde eine Vierfeldertafel aus „richtig-positiven“, „falsch-positiven“, „falsch-negativen“ und „richtig-negativen“ Ergebnissen entworfen (Abbildung 5).

Somit konnte die Sensitivität, die Spezifität, die Genauigkeit, der „positive prädiktive Wert“ und der „negative prädiktive Wert“ für die jeweilige Untersuchungsmethode bestimmt werden. Der Goldstandard war jeweils der histopathologische Befund.

Die Sensitivität der Bildgebungsverfahren MRT und PET/CT zum Nachweis von Primärtumoren in der Mundhöhle wurde mit Bezug auf die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung verglichen.

Wurde durch die PET/CT-Untersuchung eine malignomtypische Anreicherung in der entsprechenden Region, bei der es sich um das histologisch gesicherte tumoröse Schleimhautareal des Primärkarzinoms handelte, beschrieben, so wurde diese als „richtig-positiv“ gewertet.

Wurde durch die MRT-Untersuchung ein kontrastmittelaufnehmendes und diffusionsgestörtes Gewebe in der entsprechenden Region, bei der es sich um das histologisch gesicherte tumoröse Schleimhautareal des Primärkarzinoms handelte, beschrieben, so wurde diese als „richtig-positiv“ gewertet.

Die Sensitivität berechnete sich aus den aus dem Quotienten der „richtig-positiven“ Befunde und der Summe aus „falsch-negativen“ und „richtig-positiven“ Ergebnissen, also der Gesamtzahl der Patientenfälle.

Des Weiteren wurde die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Bildgebungsmethode PET/CT sowie der endoskopischen Untersuchung basierend auf dem Vorhandensein von Zweitkarzinomen im OADT berechnet. Hier war der Goldstandard der pathologische Befund, das bildgebende Follow-up oder die Konsensusinterpretation unter Kenntnis aller verfügbaren Patientendaten bis Dezember 2018.

Wie schon erwähnt, errechnet sich die Sensitivität aus dem Quotienten der „richtig-positiven“ Befunde und der Summe aus „falsch-negativen“ und „richtig-positiven“ Ergebnissen. Die Spezifität, also Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Patient, bei dem kein Zweitmalignom festgestellt werden konnte, in den durchgeführten Untersuchungsmodalitäten auch kein Verdacht auf einen Zweittumor festgestellt wurde, errechnet sich aus dem Quotienten der „richtig-negativen“ Befunde und der Summe aus „falsch-positiven“ und „richtig-negativen“ Ergebnissen. Die Genauigkeit setzt sich aus den Gütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert eines „positiven Testergebnisses“ im Hinblick auf das endgültige „positive Resultat“ (Erkrankung) zusammen.

Für das Berechnen der Sensitivität, der Spezifität, der Genauigkeit und der Vorhersagewerte der PET/CT bei der Erkennung von Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt wurden alle FDG-Anreicherungen als „falsch-positiv“ gewertet, die nicht der Region des Primärtumors zugehörig waren und es sich um keine Manifestation eines weiteren malignen Geschehens handelte.

Als „richtig-negativ“ wurden alle Untersuchungen gewertet, bei denen es keinerlei Auffälligkeiten neben dem primären Geschehen in der PET/CT gab und der Patient keinen Zweittumor hatte.

Die Fälle, in denen die PET/CT keinen Zweittumor detektieren konnte, obwohl der Patient an einem solchen erkrankt war, wurden als „falsch-negativ“ gewertet. Alle PET/CT-Untersuchungen, die ein bestehendes Zweitkarzinom beschrieben, wurden als „richtig-positiv“ gewertet.

Es wurde bei den Befunden zwischen Auffälligkeiten außerhalb des OADT und Auffälligkeiten innerhalb des OADT unterschieden.

Für das Berechnen der Sensitivität, Spezifität und der Vorhersagewerte der endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege bei der Erkennung von Zweitkarzinomen im OADT kann der „falsch-positiv“ Wert nicht erhoben werden, da bei der Endoskopie alle auffälligen Schleimhautareale, auch wenn es sich „nur“ um Leukoplakien handelt biopsiert werden sollten. Somit ist der falsch-positive Wert bei der Berechnung gleich null.

Als „richtig-negativ“ wurden alle Untersuchungen gewertet, bei denen keinerlei Auffälligkeiten neben dem primären Geschehen in der Endoskopie festgestellt wurden und der Patient keinen Zweitumor hatte.

Die Fälle, in denen keine weiteren Auffälligkeiten neben dem Primärtumor beschrieben wurden, obwohl der Patient an einem Zweittumor erkrankt war, wurden als „falsch-negativ“ gewertet.

Alle endoskopischen Untersuchungen, die ein bestehendes Zweitkarzinom beschrieben, wurden als „richtig-positiv“ gewertet (Tabelle 10 Befunde).

	Positiv	Negativ	Total
Test	<u>Vierfeldertafel</u>		
Richtig	Richtig-Positiv (RP)	Richtig-Negativ (RN)	RP+RN
Falsch	Falsch-Positiv (FP)	Falsch-Negativ (FN)	FN+RN
Total	RP+FN	FP+RN	Total

Sensitivität: $RP/ RP+FN$

Spezifität: $RN/ FP+RN$

PPV: $RP/ RP+FP$

NPV: $RN/ FN+RN$

Genauigkeit: $(RP+RN)/ RP+RN+FP+FN$

PPV: positiver prädiktiver Wert

NPV: negativer prädiktiver Wert

Abbildung 5 Vierfeldertafel

Tabelle 10 Befunde

	Falsch-Positiv	Richtig-Negativ	Falsch-Negativ	Richtig-Positiv
PET/CT	FDG-avide Areale außerhalb des Primärtumors Kein Zweitumor	Keine FDG-avide Areale außerhalb des Primärtumors Kein Zweitumor	Keine FDG-avide Areale außerhalb des Primärtumors Zweitumor	FDG-avide Areale außerhalb des Primärtumors Zweitumor
MRT	KM-aufnehmende Areale außerhalb des Primärtumors Kein Zweitumor	Keine KM-aufnehmende Areale außerhalb des Primärtumors Kein Zweitumor	Keine KM-aufnehmende Areale außerhalb des Primärtumors Zweitumor	KM-aufnehmende Areale außerhalb des Primärtumors Zweitumor
Endoskopie		Keine PE aus Arealen außerhalb des Primärtumors Kein Zweitumor	Keine PE aus Arealen außerhalb des Primärtumors Zweitumor	PE aus Arealen außerhalb des Primärtumors Zweitumor

3. Ergebnisse

Die Geschlechterverteilung der in der Studie eingeschlossener Patienten lag bei 58% zu 42% zugunsten der Männer, d.h. 105 Patientenfälle waren männlich und 77 weiblich. Der jüngste Patient war 23 Jahre alt, der älteste Patient 88 Jahre alt. Die Erkrankungsrate bei den männlichen Patienten war zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr am höchsten (n=36). Bei den weiblichen Patienten lag die höchste Erkrankungsrate hingegen zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr (n=25) (Abbildung 6).

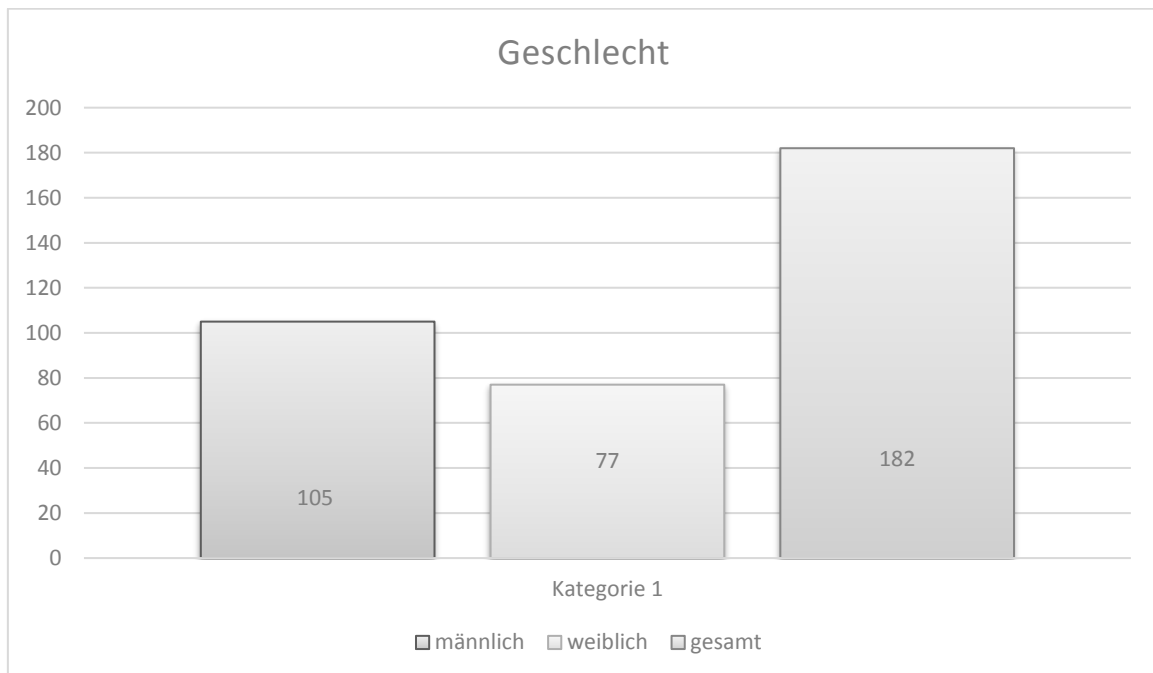


Abbildung 6 Geschlecht

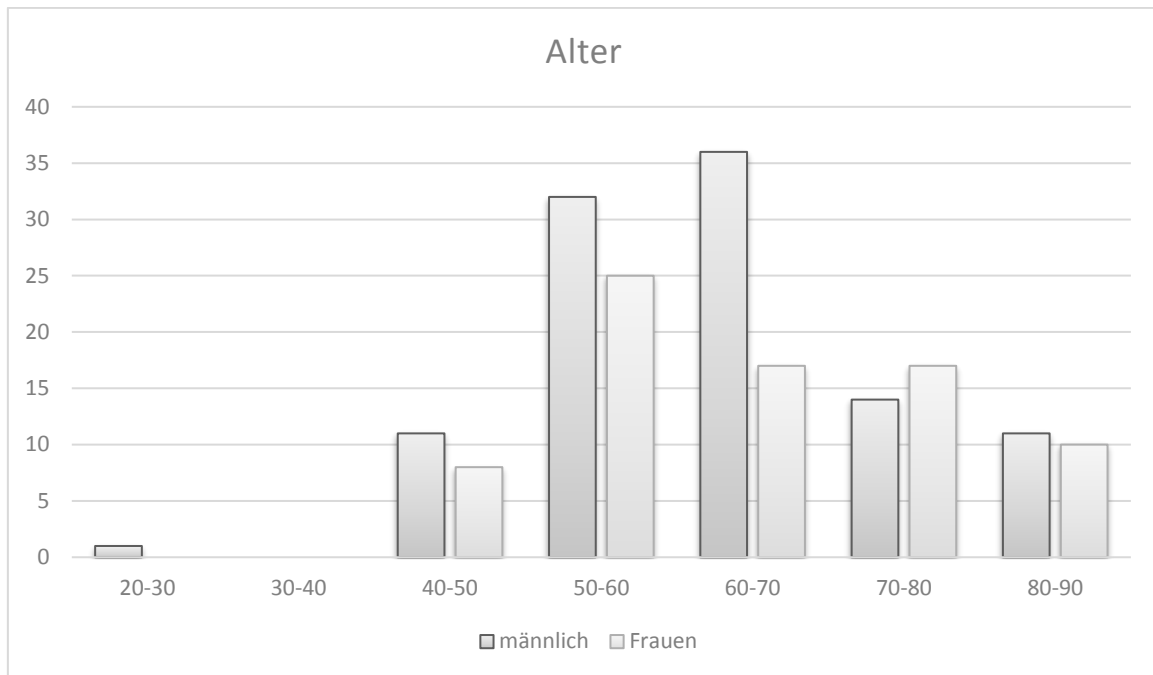


Abbildung 7 Alter

3.1 Lokalisation und Größe des Primärtumors

Die meisten Tumoren konnten in der Schleimhaut des Alveolarkamms (n=48) und im Mundboden (n=41) lokalisiert werden. Bei 36 Patienten manifestierte sich der Tumorbefall am Zungenrand. Weitere Lokalisationen waren die Wangeninnenseite (n=16) und der Gaumen (n=10), wobei hier sieben Plattenepithelkarzinome in der Schleimhaut des harten Gaumens lagen und drei in der Schleimhaut des weichen Gaumens. 13 Patienten hatten einen Zungengrundtumor und bei 18 Patienten war die Tumorlokalisierung der Gaumenbogen. (Abbildung 8)

Die meisten Tumorgrößen fielen in die T1- oder T2-Klassifikation. 29,7% der Tumoren waren in ihrer größten Ausdehnung 2 cm oder weniger und hatten eine Tiefeninfiltration ≤ 5 mm (n=54). 34,6% waren T2-Tumoren (n=63). Weitere 7,6% konnten als T3-Tumoren klassifiziert werden (n=14) und 27,4% waren T4 Tumoren (Abbildung 9).

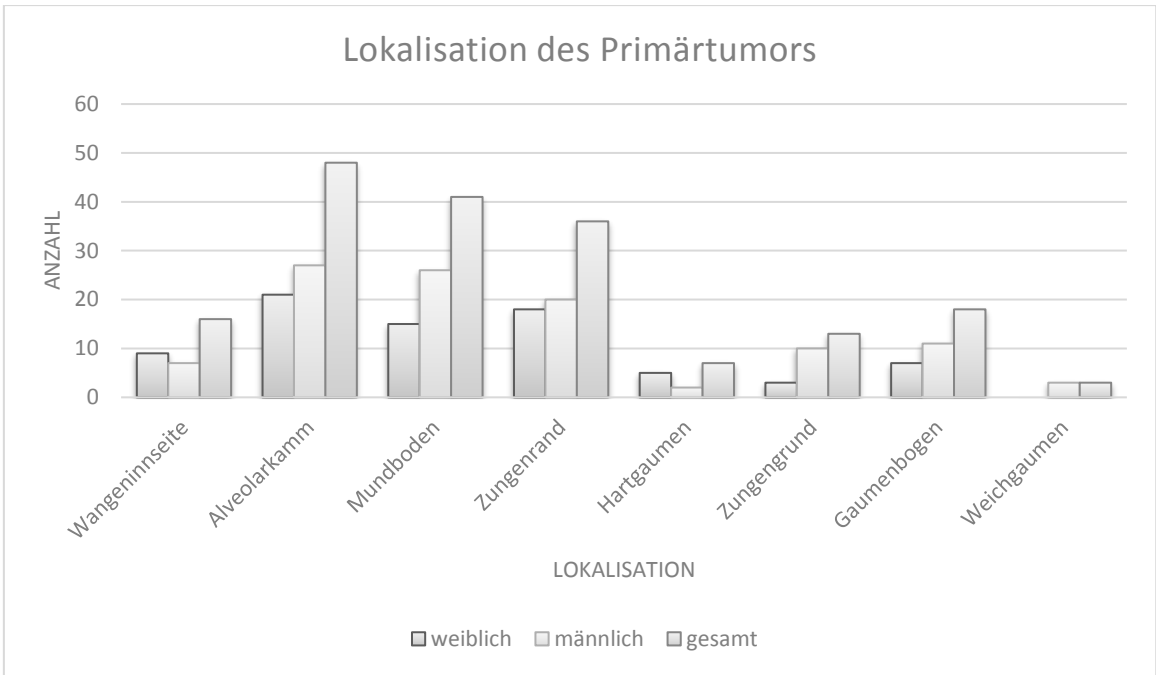


Abbildung 8 Lokalisation des Primärtumors

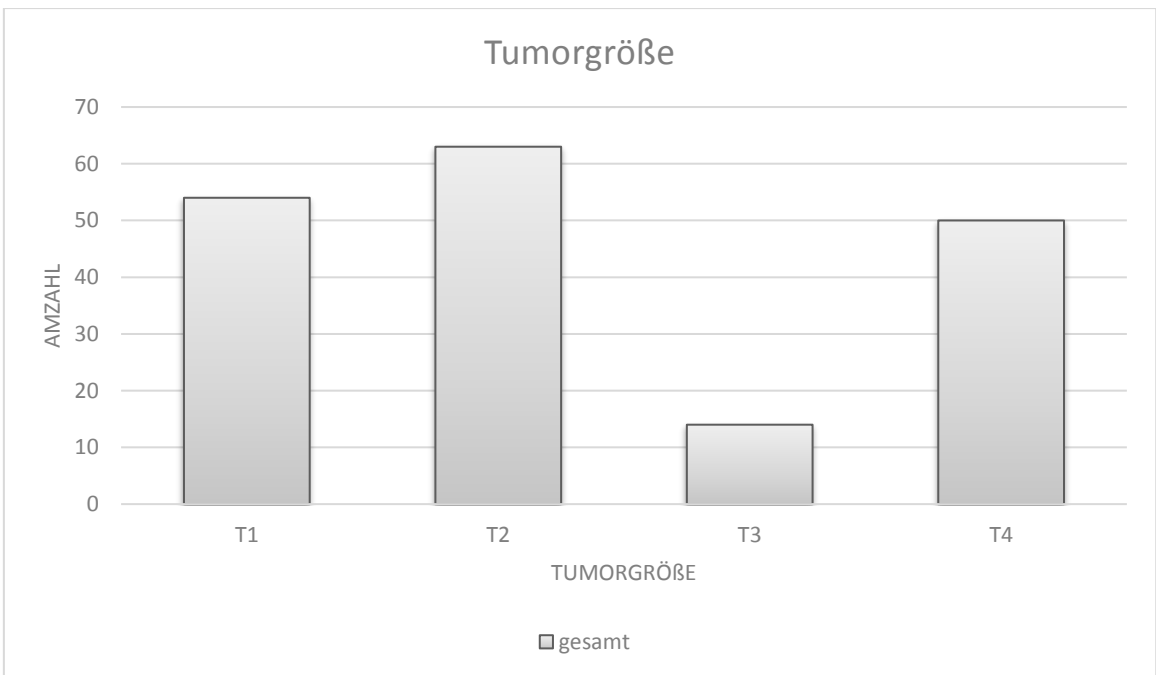


Abbildung 9 Tumorgröße des Primärtumors

3.2 Lymphknotenstatus und Fernmetastasen

Auch der Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) konnte aus den histopathologischen Aufbereitungen und bildgebenden Verfahren des jeweiligen Patienten entnommen werden. Die meisten Patienten (n=93) hatten keinen Lymphknotenbefall (pN0). 28 der Patienten hatten Metastasen in solitären ipsilateralen Lymphknoten, die 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung betrug (pN1). Der Lymphknotenstatus pN2 lag bei 50 Patienten vor. Diese teilten sich wie folgt auf: Ein Patient mit Lymphknotenstatus pN2a. Bei 37 Patienten wurde der Lymphknotenstatus als pN2b beschrieben: Lymphknotenstatus pN2c konnte bei zwölf Patienten festgestellt werden. Es gab einen Patientenfall mit pN3- Lymphknotenstatus. Bei 8 Patienten konnte keine Beurteilung der regionären Lymphknoten aus den Berichten dokumentiert werden (NX) (Abbildung 10).

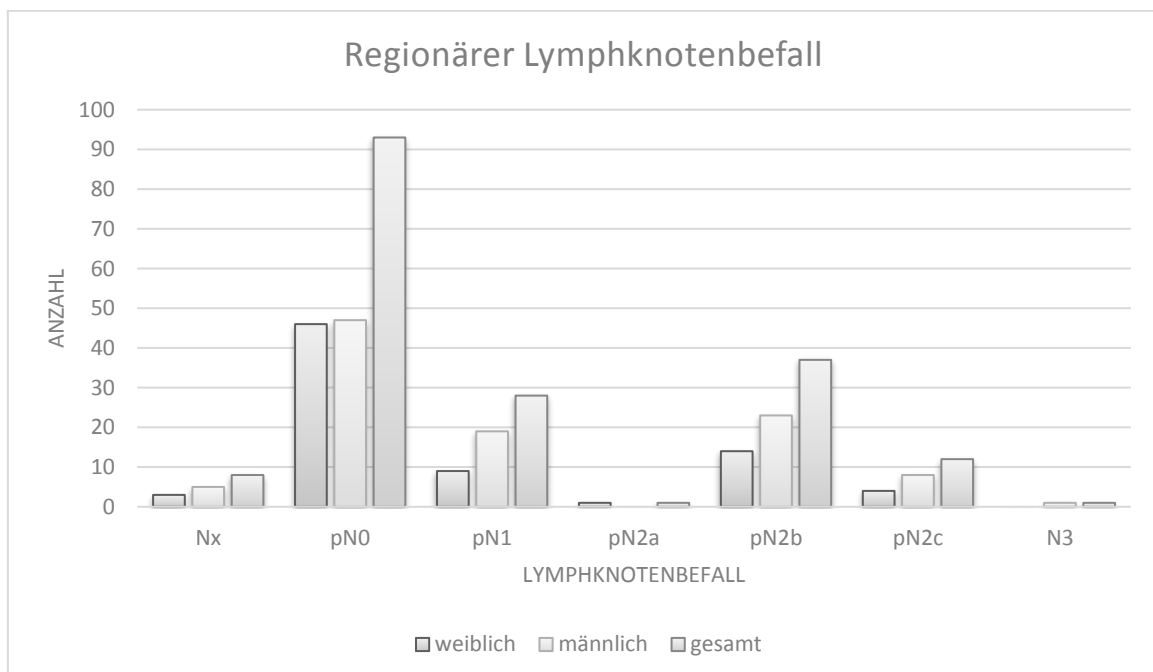


Abbildung 10 Regionärer Lymphknotenbefall

3.3 Grading

Aus der histopathologischen Beurteilung der biopsierten Tumorgewebe konnten die Patientenfälle wie folgt eingeteilt werden. 117 Patienten hatten einen mäßig differenzierten Tumor (G2). Bei 40 Patienten wurde ein wenig differenziertes Tumorgewebe festgestellt (G3). Gut differenziertes Tumorgewebe (G1) wurde bei 21 Patienten diagnostiziert. Lediglich ein Patient hatte ein undifferenziertes/spindelzelliges Tumorgewebe (G4). Bei drei Patienten wurde das Tumorgewebe nicht im Institut für Pathologie der Universität Würzburg untersucht und der pathologische Befund des auswärts diagnostizierten Gewebes lag in der Krankenakte nicht mehr vor. Auch wurde bei diesen drei Patienten keine operative Resektion des Tumors vorgenommen, sodass keine Einteilung stattfinden konnte (Abbildung 11).

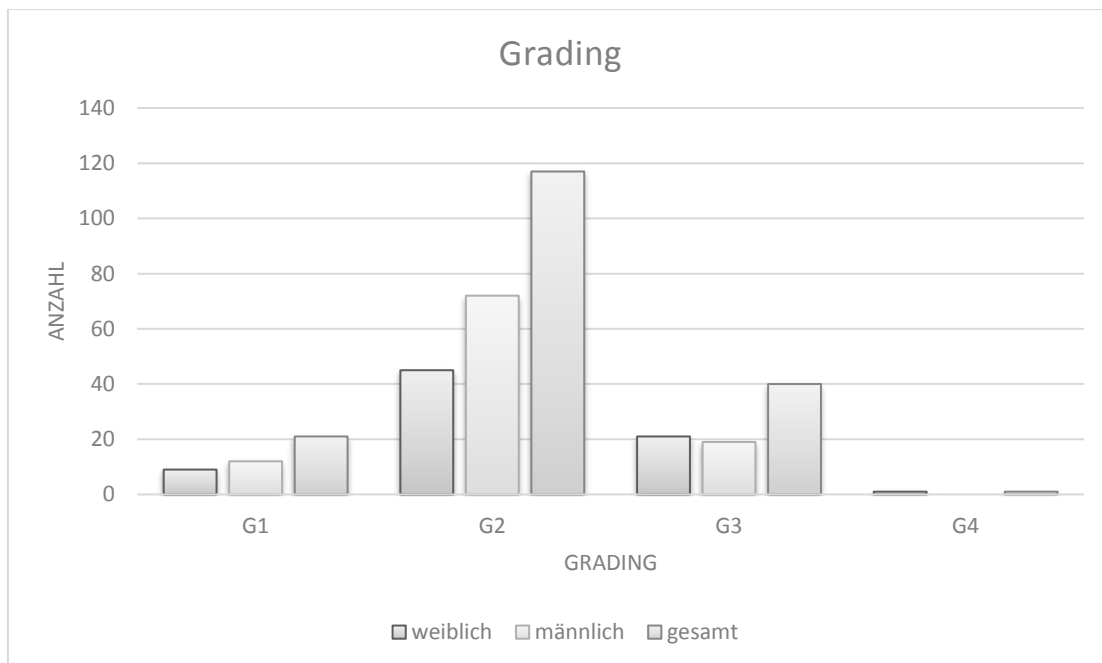


Abbildung 11 Grading

3.4 Zeitpunkt der Staginguntersuchung

Die Reihenfolge der verschiedenen Untersuchungen während des Tumorstagings war nicht immer identisch.

In zwei Fällen wurde die Endoskopie zuerst durchgeführt, wobei bei einem dieser Patienten ein Plattenepithelkarzinom im anterioren Mundboden während der Endoskopie entdeckt wurde, welche ursprünglich eine Nachsorgeuntersuchung aufgrund eines Ösophagus- und Larynxkarzinoms war. Die MRT und die PET/CT wurden dann als weitere Staginguntersuchungen für das Plattenepithelkarzinom des anterioren Mundbodens nachgeschaltet.

In 112 Patientenfällen wurde die MRT zuerst durchgeführt. Die PET/CT war in 82 Fällen das erste bildgebende Verfahren, wobei hier in 13 Fällen die MRT am selben Tag durchgeführt wurde. Insgesamt dauerte die Staginguntersuchung in 85% der Fälle nicht länger als sieben Wochentage, in 8% der Patientenfälle nicht länger als zehn Wochentage (Abbildung 12 Abbildung 13).

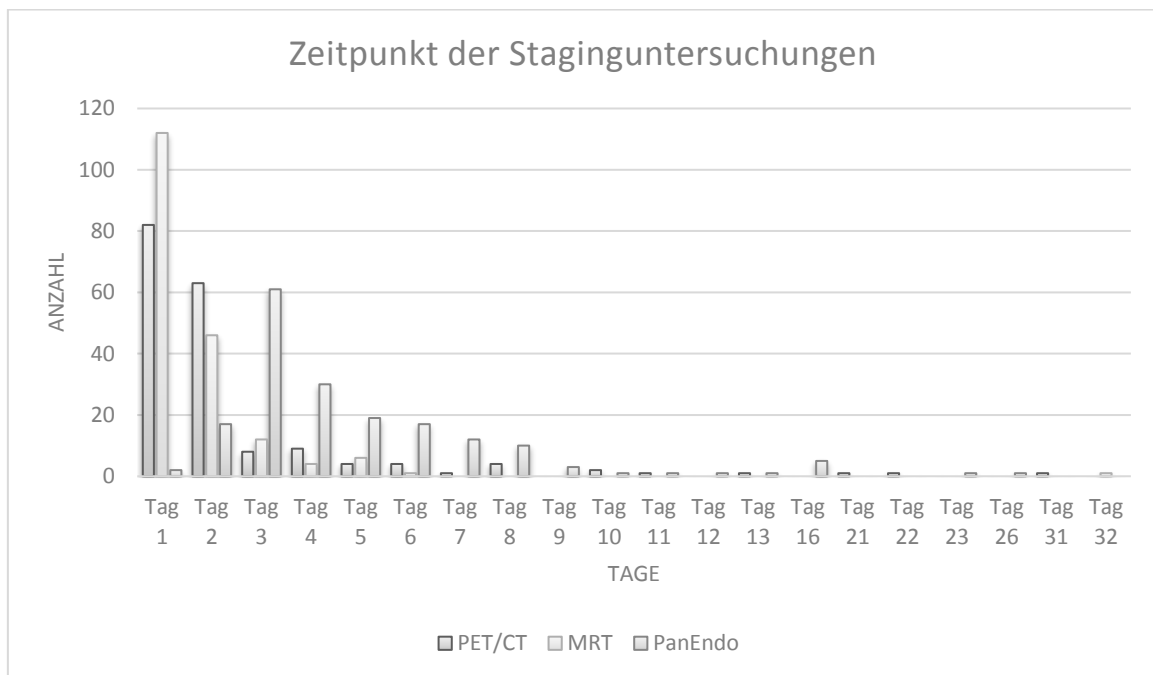


Abbildung 12 Zeitpunkt der Staginguntersuchung

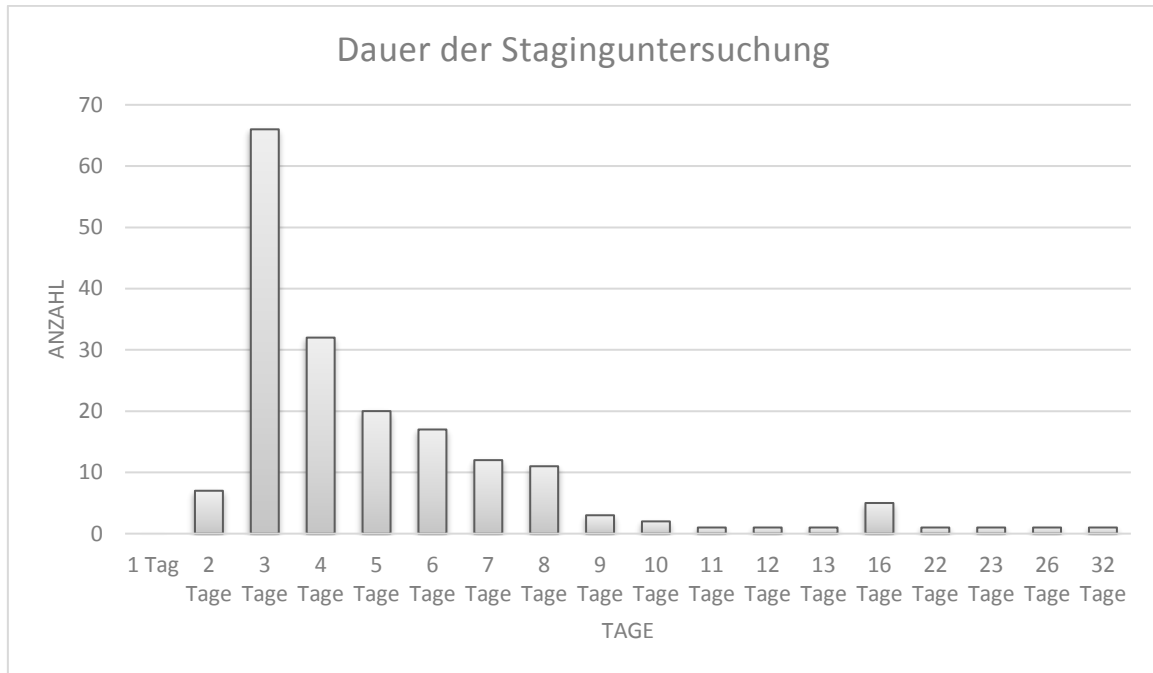


Abbildung 13 Dauer der Staginguntersuchung

3.5 Erkennen des Primarius durch MRT, PET/CT

Im Folgenden wird der Erfolg der Staginguntersuchungen MRT und PET/CT hinsichtlich ihres Nachweises des histopathologisch bestätigten primären Plattenepithelkarzinoms in der Mundhöhle der 182 Patientenfälle beschrieben.

In 25 Patientenfällen konnte magnetresonanztomographisch kein Nachweis des Primarius erbracht werden, wobei in einem dieser Fälle in der Anforderung die falsche Seite, in einem Fall die falsche Region angegeben wurde und in zwei Fällen schon vorher eine Probe bei einem T1-Tumor entnommen wurde. Der Befunder konnte hier nicht zwischen Tumorgewebe und postoperativer Veränderung unterscheiden. In zwei Fällen wurde in der Anforderung ein Cancinoma of Unknown Primary (CUP) angegeben. Insgesamt hatten 15 dieser 25 Patienten einen T1-Tumor, neun Patienten einen T2-Tumor und ein Patient einen T3-Tumor.

In neun Patientenfällen kam das Plattenepithelkarzinom bildmorphologisch in der PET/CT nicht zur Darstellung. In sieben dieser Patientenfälle erbrachte auch die

MRT keinen Nachweis des Primarius. Auch hier wurde in einem Fall vorher eine Probeentnahme bei einem T1-Tumor entnommen. In einem Fall wurde in der Anforderung ein CUP angegeben. Sechs dieser neun Patienten hatten einen T1-Tumor, drei Patienten einen T2-Tumor. (Abbildung 14)

Die Sensitivität der MRT bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle lag somit bei 86%.

Die Sensitivität der PET/CT bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle lag somit bei 95%.

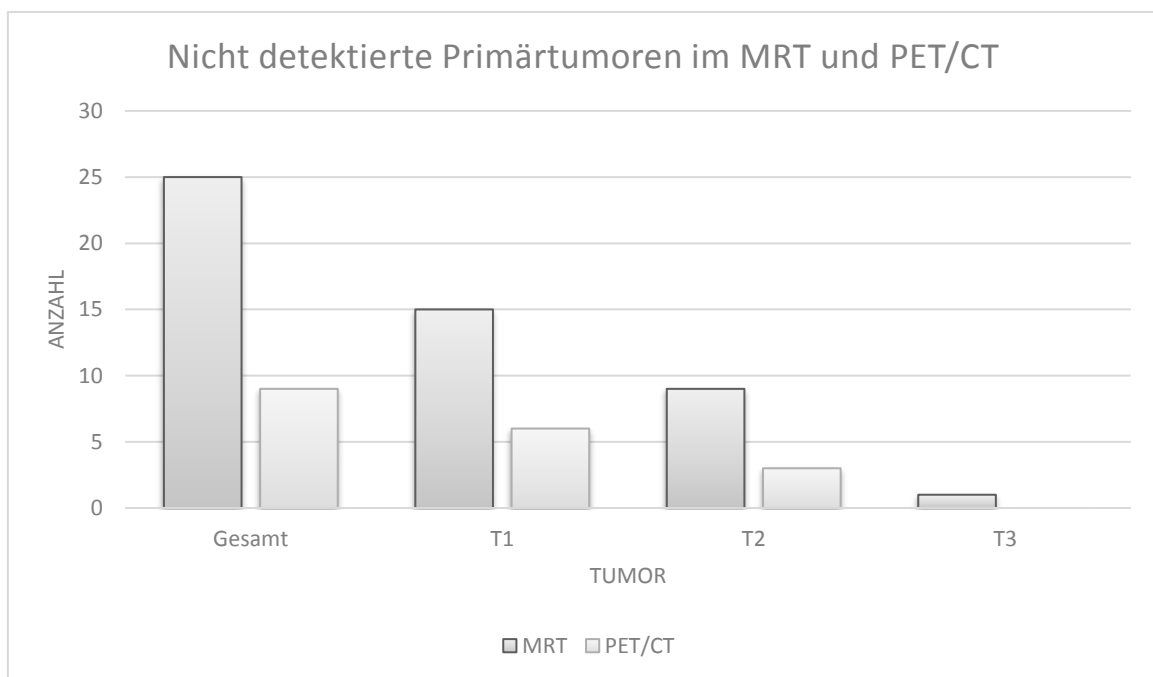


Abbildung 14 Nicht detektierte Primärtumoren MRT und PET/CT

3.6 Lokalisation synchroner und metachroner Zweittumoren

Insgesamt 6,7% der untersuchten Patienten wiesen ein Zweitkarzinom auf (n=12), welches durch pathologischen Befund, bildgebendes Follow-up oder Konsensusinterpretation unter Kenntnis aller verfügbaren Patientendaten diagnostiziert wurde. In 3,9% der Patientenfälle lag die Region, in dem der Zweittumor auftrat, im oberen Aerodigestivtrakt (n=7). Ein untersuchter Patient hatte ein Zweit- und Drittkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt und ein Viertkarzinom im Colon. Somit konnten insgesamt 14 weitere Tumormanifestationen festgestellt werden, bei denen acht Tumoren im OADT und sechs Tumoren in weiteren Körperregionen gefunden wurden. Von diesen weiteren diagnostizierten Tumoren traten 13 synchron auf. Ein metachrones Tumorgeschehen im Ösophagus wurde neun Monate nach Erstdiagnose des Primärtumors entdeckt (Abbildung 15).

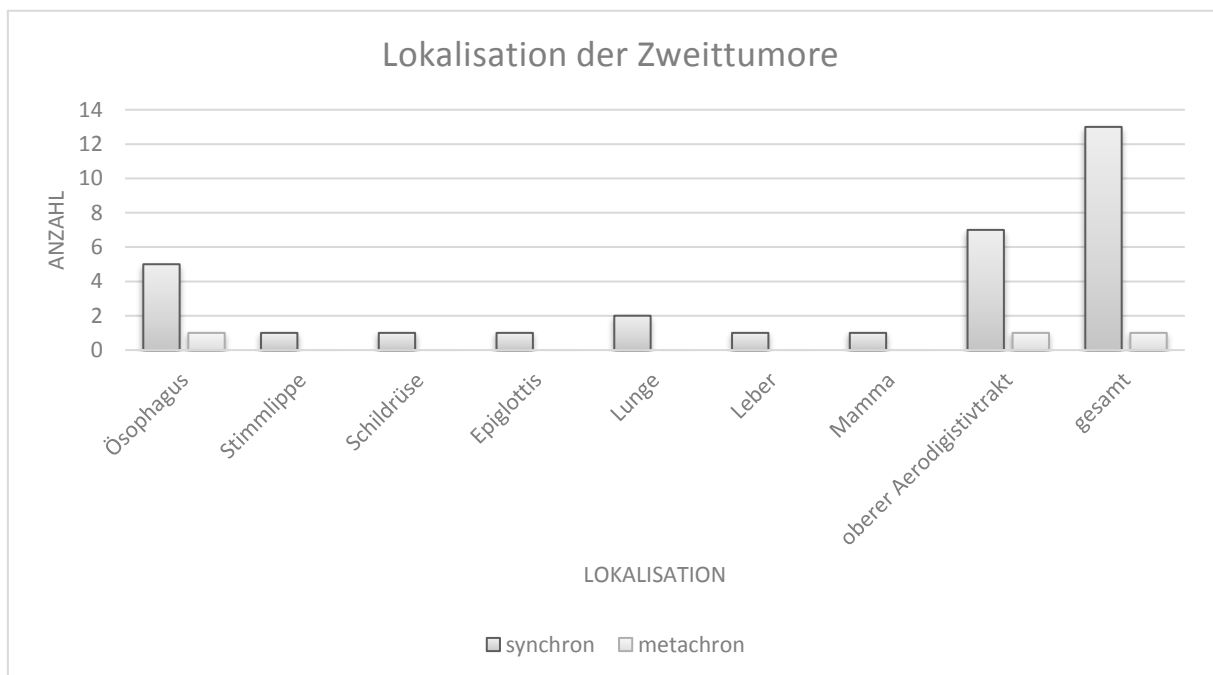


Abbildung 15 Lokalisation synchroner und metachroner Zweittumore

3.7 Detektion von Zweitkarzinomen durch PET/CT und Endoskopie

In der PET/CT-Untersuchung wurden 13 von 14 Zweittumormanifestationen detektiert. In zehn Fällen wurde ein intensives FDG-aufnehmendes Areal beschrieben und der Verdacht auf ein Zweitmalignom gestellt, welche durch eine Biopsie gesichert wurden. Einmal wurde eine fokale Stoffwechselsteigerung im Ösophagus beschrieben und der Verdacht auf ein Zweitkarzinom gestellt, welches in der Folge auch bioptisch gesichert wurde. Ein hepatozelluläres Leberkarzinom wurde als FDG-negative Läsion beschrieben mit dem Verdacht eines Zweitmalignoms. Ein Colonkarzinom wurde als FDG-avide Läsion beschrieben mit dem Verdacht eines Zweitkarzinoms. Das metachrone Zweitkarzinom im Ösophagus wurde bei der Staginguntersuchung des Primärtumors als intensive FDG-Anreicherung in Projektion auf den mittleren und distalen Ösophagus beschrieben, wobei der Befunder von „am ehesten entzündlicher Genese“ spricht. Dieses wurde dann neun Monate später durch eine ÖGD histologisch gesichert und erst dann als metachrones Zweitkarzinom diagnostiziert. Somit wurden sieben von acht Zweitkarzinomen im OADT und insgesamt 13 von 14 weitere Tumormanifestationen durch die PET/CT erkannt. Durch die endoskopische Untersuchung wurden vier Zweittumoren im oberen Aerodigestivtrakt erkannt (50%). Vier Zweitkarzinome wurden nicht detektiert (50%). Die vier durch die Endoskopie nicht erkannten Zweittumoren lagen im Ösophagus. Die jeweilige histologische Sicherung dieser Karzinome erfolgte über eine Biopsie im Rahmen einer ÖGD. Über die Lage der Ösophaguskarzinome hinsichtlich der Eindringtiefe des Ösophaguskops während der endoskopischen Untersuchung kann folgende Aussage getroffen werden: Eins der vier Ösophaguskarzinome, das durch die endoskopische Untersuchung nicht detektiert werden konnte, lag innerhalb der maximalen Eindringtiefe des Ösophaguskops (28cm). Zwei Karzinome lagen deutlich unterhalb der maximalen Eindringtiefe. Bei einem anderen wurde die maximale Eindringtiefe des Ösophaguskops im Operationsbericht nicht angegeben. Das Karzinom lag aber deutlich unter 28cm ab oberer Zahnreihe (Tabelle 11).

Somit lagen drei der sechs Ösophaguskarzinome außerhalb des Untersuchungsfeldes der endoskopischen Untersuchung von 28cm, gemessen ab der oberen Zahnreihe. Zwei der sechs Ösophaguskarzinome lagen im Untersuchungsfeld und wurden auch erkannt. Ein Ösophaguskarzinom lag innerhalb des Untersuchungsfeldes und wurde während der Untersuchung nicht erkannt. Die beiden weiteren Zweitkarzinome (Stimmlippenkarzinom und supraglottisches Karzinom) wurden ebenfalls durch die endoskopische Untersuchung erkannt.

Es konnten durch die endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege vier von fünf Zweitkarzinomen, die im Untersuchungsfeld lagen, auch detektiert werden.

Tabelle 11 Lokalisation der Zweitkarzinome im OADT

Zweitkarzinom	Max. Eindringtiefe während Endoskopie	Endoskopie detektiert Karzinom	Lage des ÖsophagusCA
Ösophagus	28 cm	Ja	22-26 cm ab oberer Zahnreihe
Ösophagus	25 cm	Ja	23 cm ab oberer Zahnreihe
Ösophagus	25 cm	Nein	41 cm ab oberer Zahnreihe
Ösophagus	25 cm	Nein	30cm; 33-37cm; Kardia
Ösophagus	keine cm Angaben	Nein	32 cm ab oberer Zahnreihe
Ösophagus	28 cm	Nein	20-25 cm ab oberer Zahnreihe
Ventrale Stimmlippe		Ja	
Epiglottis (supraglottisch)		Ja	

3.8 Gütekriterien der PET/CT-Untersuchung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms im OADT

Insgesamt 91 Mal wurde in der PET/CT-Untersuchung in einem weiteren Körperareal, nicht der Region des Primärtumors zugehörig, eine FDG-Anreicherung festgestellt, die jedoch keine Manifestation eines malignen Geschehens war (falsch-positiv), 42 Mal davon im OADT (falsch-positiv) (Abbildung 17). In 137 Fällen gab es neben dem primären Tumorgeschehen keine FDG-Anreicherungen in Regionen des OADT (richtig-negativ). In diesen Fällen konnte auch in anderen klinischen und bildgebenden Untersuchungen kein Zweittumor festgestellt werden. (Abbildung 18) Da die PET/CT-Untersuchung weitere diagnostizierte Tumorgeschehen sowohl im OADT (n=7) als auch im gesamten Körper beschreibt (n=13) (falsch-negativ, richtig-positiv), ergeben sich für die PET/CT-Untersuchung hinsichtlich des OADT folgende Gütekriterien:

- Sensitivität: 0,875
- Spezifität: 0,765
- positiver prädiktiver Wert: 0,143
- negativer prädiktiver Wert: 0,993

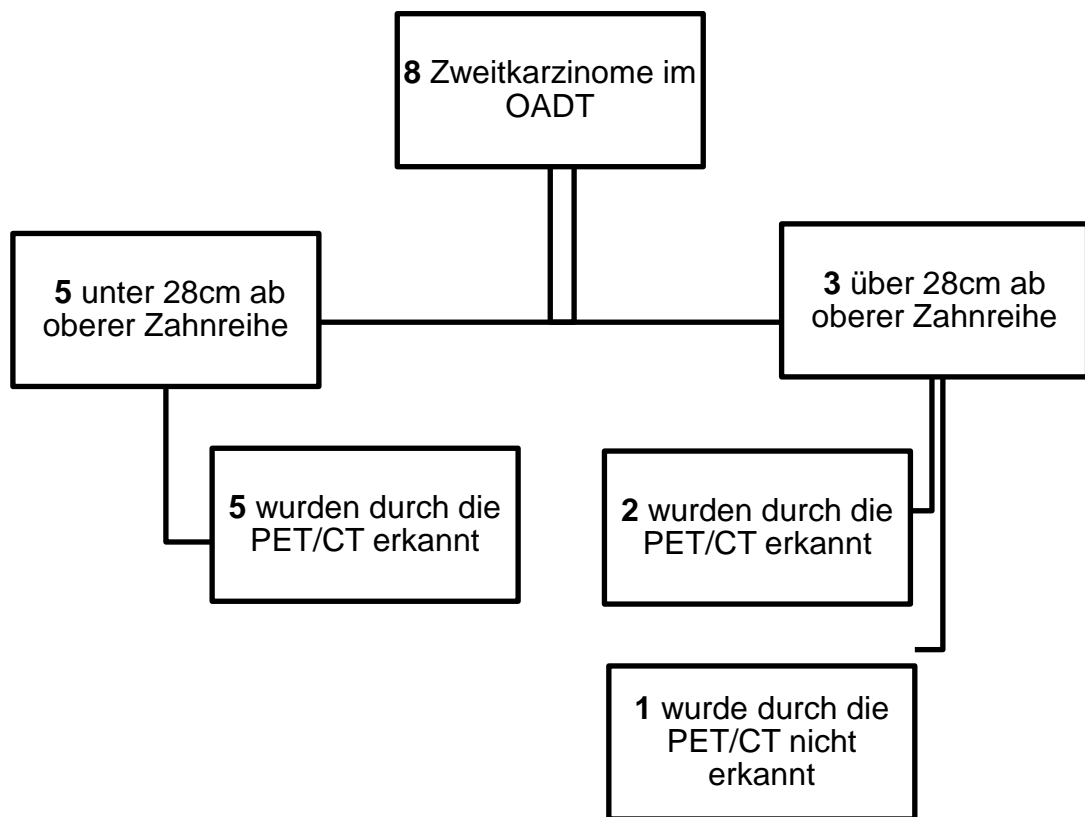


Abbildung 16 Detektion der Zweitkarzinome im OADT durch die PET/CT

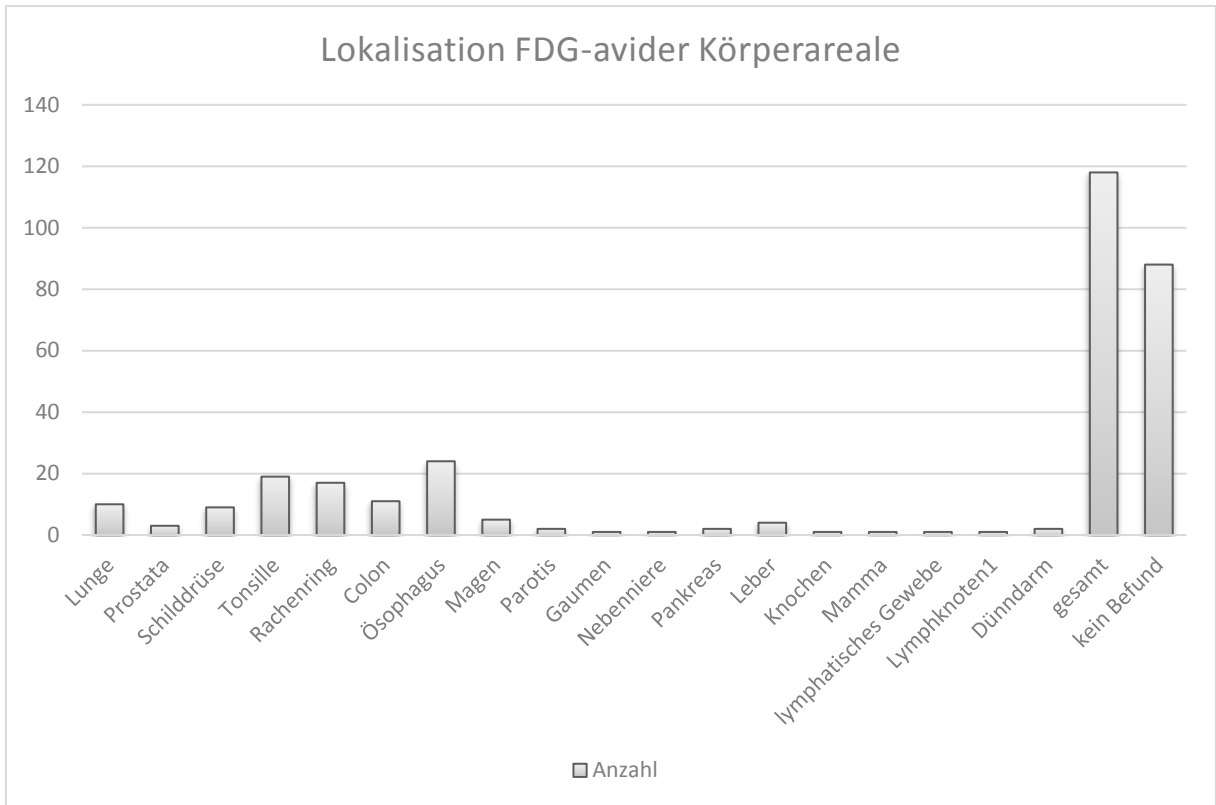


Abbildung 17 Lokalisation der FDG-aviden Körperareale

182		Prädiktor	
		auffällig	unauffällig
Kriterium	nicht betroffen	42 (falsch positiv)	137 (richtig negativ)
	betroffen	7 (richtig positiv)	1 (falsch negativ)

Testgütekriterien	
Sensitivität	0.875
Spezifität	0.765
positiver prädiktiver Wert	0.143
negativer prädiktiver Wert	0.993

Abbildung 18 Gütekriterien der PET/CT zur Detektion von Zweitkarzinomen im OADT

3.10 Gütekriterien der endoskopischen Untersuchung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms im OADT

In 148 Fällen wurde klinisch kein malignitätssuspektes Areal neben den primären Tumorgeschehen beschrieben. In diesen Fällen konnte auch in anderen klinischen und bildgebenden Untersuchungen kein Zweittumor festgestellt werden (richtig-negativ).

Da die endoskopische Untersuchung vier von insgesamt fünf Zweittumoren des OADT im Untersuchungsfeld von 28cm ab oberer Zahnreihe detektierte (falsch-negativ, richtig-positiv), ergeben sich für die Endoskopie im Untersuchungsfeld bis 28cm folgende Gütekriterien:

- Sensitivität: 0,800
- Spezifität: 1
- positiver prädiktiver Wert: 1
- negativer prädiktiver Wert: 0,993

Wird der gesamte OADT bewertet, also werden auch die Zeitkarzinome die Zweitkarzinome gewertet, die über den 28cm Eindringtiefe des Ösophaguskop liegen ergeben sich folgende Gütekriterien:

- Sensitivität: 0,500
- Spezifität: 1
- positiver prädiktiver Wert: 1
- negativer prädiktiver Wert: 0,974

Wobei anzumerken ist das hier mit den gleichen Werte für „falsch-positiv“ und „richtig-negativ“ wie die Berechnung bis 28cm ab oberer Zahnreihe gerechnet wurde.

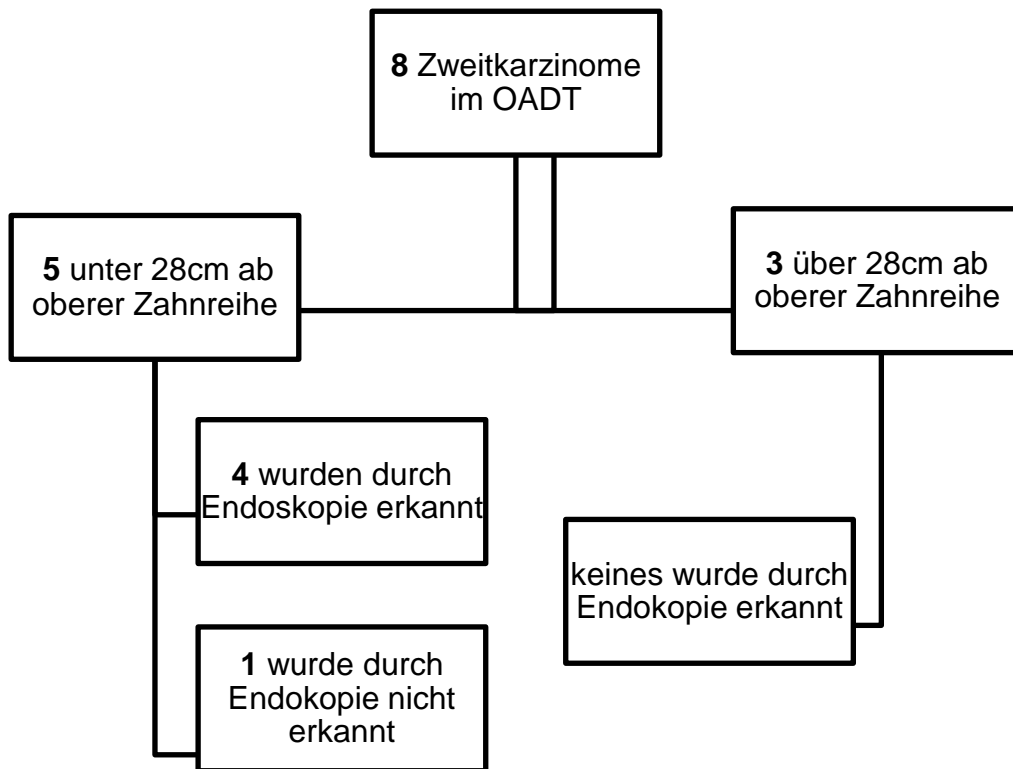


Abbildung 19 Detektion der Zweitkarzinomen im OADT durch die Endoskopie

182		Prädiktor	
		auffällig	unauffällig
Kriterium	nicht betroffen	0 (falsch positiv)	148 (richtig negativ)
	betroffen	4 (richtig positiv)	1 (falsch negativ)

Testgütekriterien	
Sensitivität	0.8
Spezifität	1
positiver prädiktiver Wert	1
negativer prädiktiver Wert	0.993

Abbildung 20 Gütekriterien der Endoskopie zur Detektion von Zweitkarzinomen im OADT

3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Sensitivität der MRT bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle liegt bei 86%. Die Sensitivität der PET/CT bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle liegt bei 95% (Tabelle 12).

Die Sensitivität der PET/CT bei der Erkennung von Zweittumoren im OADT liegt bei 87,5%. Die Spezifität liegt bei 65,9%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 10,3, der negative prädiktive Wert bei 99,2.

Die Sensitivität der Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege bei der Erkennung von Zweittumoren im OADT gemessen bis 28cm ab oberer Zahnreihe liegt bei 80%. Die Spezifität liegt bei 100%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 100. Der negative prädiktive Wert bei 99,3 (Tabelle 13).

Tabelle 12 Sensitivität der MRT und der PET/CT zur Detektion des Primärtumors

	Sensitivität
MRT	86%
PET/CT	95%

Tabelle 13 Sensitivität der PET/CT und der Endoskopie zur Detektion des Zweittumors im OADT

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PET/CT	87,5	76,5	14,3	99,3
Endoskopie	80 (50)	100	100	99,3 (97,4)

4. Diskussion

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom in der Kopf-Hals-Region hat sich die Prognose in der letzten Zeit nicht deutlich verbessert ³. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen bei 61%, wohingegen bei den Männern sogar nur 51% in den ersten fünf Jahren überleben ¹⁰. Zwar wurden verbesserte Therapien etabliert, aber bisher kam es noch zu keiner wesentlichen Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate ³. Eine verbesserte Diagnostik kann einen entscheidenden Anteil zu einer günstigeren Prognose beitragen. Neben der sicheren und frühzeitigen Erkennung von Plattenepithelkarzinomen in der Mundhöhle und etwaiger lokoregionäre Lymphknoten- sowie Fernmetastasen ist der sichere und frühzeitige Ausschluss synchroner Zweitkarzinome entscheidend. Zweittumoren bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im OADT, die u.a. in der Speiseröhre vorkommen können, können ein Grund für das Stagnieren der Gesamtüberlebensrate trotz kurativer Resektion und multidisziplinärem Therapieansatz sein ^{69 70 71}. Entwickelt ein Patient mit einem Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle ein Ösophaguszweitkarzinom, wird die Gesamtprognose durch das Ösophaguskarzinom bestimmt, wobei die Prognose des Ösophaguskarzinoms insgesamt sehr ungünstig ist ⁵⁸. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für ein alleiniges Ösophaguskarzinom liegt für Männern bei 22% und für Frauen bei 24% ¹⁰. Eine frühe Erkennung des Ösophaguskarzinoms verbessert dessen Prognose ²⁸.

Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, die verschiedenen Untersuchungsmethoden MRT, PET/CT und endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege im Rahmen des Tumorstaging eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle hinsichtlich ihrer Detektionsrate für den Primärtumor (MRT vs. PET/CT) und auch für das eventuell vorhandene Zweitkarzinom (Endoskopie vs. PET/CT) zu vergleichen und zu beurteilen. Verglichen wurden hierzu die Sensitivitätswerte der MRT- und der PET/CT-Untersuchung zur Detektion des Primarius basierend auf den schriftlichen radiologischen Befundberichten. Des Weiteren wurden die Sensitivitätswerte, Spezifitätswerte, der positive und der negative Vorhersagewert der PET/CT-Untersuchung und der endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und

Speisewege im Fall eines vorhandenen Zweitkarzinoms im OADT verglichen. Auch hier basieren die Werte der Gütekriterien auf den schriftlichen Befunden der radiologischen Untersuchung und dem schriftlichen Operationsbericht der Endoskopie.

Um eine Vergleichbarkeit auch mit anderen Studien zu ermöglichen, die sich ebenfalls mit der MRT, der PET/CT und der Endoskopie im Rahmen des Tumorstagings von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle beschäftigen, war es wichtig, die Primärkarzinome, aber vor allem die Zweitkarzinome nach ihrem örtlichen Auftreten in anatomische Regionen zu unterteilen. Im TNM-Atlas maligner Tumoren der Kopf-Hals-Region werden verschiedene anatomische Bezirke klassifiziert. Der Vergleich der Sensitivitätswerte von MRT und PET/CT zur Darstellung des Primärtumors mit anderen Studien ist schwierig. Die in vergleichbaren Studien angegebenen untersuchten Körperareale werden unterschiedlich deklariert. Einige vergleichbare Arbeiten untersuchten Patienten mit Tumoren in der kompletten Kopf-Hals-Region [11](#) [12](#). Manche Studien untersuchten nur Patienten mit Tumoren in der oropharyngealen Region [140](#) [57](#) und andere bezogen sich wiederum nur auf Tumoren der Mundhöhle [16](#) [14](#). In dieser Studie waren alle Primärtumoren Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Auch die Klassifikation der Zweittumoren hinsichtlich ihrer Lokalisation wurde in dieser Arbeit definiert. Da die PET/CT den gesamten Körperstamm inkl. Kopf-Hals-Region untersucht, jedoch die MRT und die Endoskopie bei diesem Patientenkollektiv lediglich die Kopf-Hals-Region untersucht, wurde bei den Zweitkarzinomen unterschieden, ob sich das Geschehen im OADT befindet oder außerhalb desselben.

Der OADT (nach Chuang et al. 2008) besteht aus Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Ohr, Nase und Nasennebenhöhlen. Dieser Bereich ist weitgehend durch plattenepitheliale Schleimhaut ausgekleidet. Bei maligner Entartung bilden folglich Plattenepithelkarzinome die überwiegende Mehrheit der Tumoren in diesem Bereich [141](#). Nach Dhooge et al. und Hujala et al. versteht man unter Tumoren des OADT im engeren Sinne ausschließlich Karzinome von Mundhöhle, Pharynx und Larynx. Karzinome von Nase, Nasennebenhöhlen, Epipharynx und Speicheldrüsen werden aufgrund einer anderen Ätiologie oder

ihrer Seltenheit vielfach ausgeschlossen. Dieser Definition der Tumoren des OADT schließt sich diese vorliegende Arbeit an, bezieht den Ösophagus bis zum unteren thorakalen Abschnitt jedoch mit ein. Denn auch dieser Bereich ist mit Plattenepithel ausgekleidet und topischen, exogenen Noxen, wie z.B. Tabakrauch und Alkohol ausgesetzt.

Wie in der Einleitung beschrieben, befassen sich sechs Leitlinien von drei verschiedenen Fachgesellschaften mit der Diagnose und Therapie von Karzinomen in dieser Lokalisation. Allein die Anzahl der Leitlinien gibt schon einen Hinweis auf die Komplexität der anatomischen Klassifikation und somit deren Gruppierung der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich.

Eine einzige Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von Plattenepithelkarzinomen im OADT kann diskutiert werden. So könnte wissenschaftlich gesichert und flächendeckend in der breiten Bevölkerung umgesetztes Vorgehen in der Früherkennung von Karzinomen im OADT noch weiter verbessert werden.

Die Anzahl der in dieser retrospektiven Studie untersuchten Patienten ist im Vergleich zu anderen Studien zu diesem Thema hoch. Die Geschlechts- und Altersverteilung unseres Patientenkollektivs ist mit denen in der Literatur zu findenden Angaben vergleichbar. Die häufigste Tumorlokalisation zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur im Mundboden (21,9%), am Alveolarkamm (26,37%) und am Zungenrand (20,3%). Bezogen auf das T-Stadium zeigten die meisten Tumoren einen T2-Status (35,1%). Ein Vergleich vom klinischen (cT) und histopathologischen (pT) T-Stadium wie in der Studie von Knipping [140](#) konnte nicht durchgeführt werden. Der Grund hierfür ist die fehlende Angabe des klinischen T-Stadiums im MRT- und CT-Befund. Eine solche Angabe in einer evtl. Nachbefundung aller bildmorphologischen Untersuchungen wäre denkbar und könnte in einer zukünftigen Studie erfolgen. Der Lymphknotenstatus (N-Stadium) wurde von allen Patienten erhoben, spielte in dieser Studie jedoch keine Rolle. Jedoch sind mit diesem Patientenkollektiv, bezogen auf den Lymphknotenstatus, mehrere Studien vorstellbar. So könnte zum Beispiel ein Vergleich vom klinischen und pathologischen Lymphknotenstatus erfolgen. Auch eine Studie, wie die von Mehanna et al., die die Rolle der PET/ CT-Untersuchungen im Vergleich zur geplanten Neck Dissection bei der Behandlung von Patienten mit

Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses untersucht, ist mit diesem Patientenkollektiv vorstellbar [57](#). Auch in Bezug auf das Grading der Plattenepithelkarzinome unserer Patienten zeigt sich im Vergleich mit anderen Studien eine Normalverteilung. In der histopathologischen Aufbereitung der Plattenepithelkarzinome waren die meisten Tumoren mäßig differenziert (G2). In der Dissertationsschrift „Quantitative Auswertung von histopathologischen Befunden zu Kopf-Hals-Tumoren dreier Universitätskliniken. Sind die Befunde für Strahlentherapeuten ausreichend?“ von 2017 aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf wird postuliert, dass die Mehrzahl aller Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich mäßig differenziert sind [142](#).

Die durch diese Studie geprüften Untersuchungen MRT, PET/CT und Endoskopie, die bei unserem Patientenkollektiv im Rahmen des Tumorstaging durchgeführt wurden, genügen der Auffassung der Leitlinien zur Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren.

Laut der Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" umfasst die Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms bildgebende Maßnahmen wie CT oder MRT. Eine Endoskopie wird zum Ausschluss synchroner Zweittumoren im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms empfohlen. Über ihre genaue Ausführung wird im Detail keine Aussage getroffen. Eine PET/CT-Untersuchung kann bei besonderer Indikationsstellung zur Anwendung kommen. Wie diese besondere Indikationsstellung aussieht, wird in der Leitlinie ebenso wenig beschrieben.

In der Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome" und "Adenokarzinome des Ösophagus" wird die CT neben dem endoskopischen Ultraschall (EUS) als das Verfahren der Wahl zum Staging des Ösophaguskarzinoms beschrieben. „In Fällen, wenn eine CT nicht durchgeführt werden kann (z. B. bei Kontrastmittel-Kontraindikationen), oder als ergänzende Untersuchung zu CT/EUS, kann eine MRT durchgeführt werden.“ Eine Endoskopie im Sinne einer ÖGD ist obligat und gehört zur Primärdiagnostik bei Verdacht eines Ösophaguskarzinoms. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT 2 -T4 und cN+) kann laut der Leitlinie eine zusätzliche PET/CT-Untersuchung zum M-Staging in Erwägung gezogen werden, falls der Patient potenziell kurativ

behandelbar ist bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat. Ob eine solche ÖGD als Standarduntersuchung auch im Rahmen des Primärstaging von Mundhöhlenkarzinomen sinnvoll ist, muss diskutiert werden.

So kamen Chow et al. in ihrer Studie zu dem Schluss, dass ösophageale Läsionen eher selten bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom auftreten und eine routinemäßige ÖGD von fraglichem Nutzen ist⁸⁴. In anderen Studien lag die Anzahl ösophagealer Zweitkarzinome bei Patienten mit primären Kopf-Hals-Karzinomen zwischen 3,8% und 14% gemessen an der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten⁶⁸. In dieser Arbeit hatten 3,2% der untersuchten Patienten ein plattenepitheliales Zweitkarzinom im Ösophagus (n=6).

In dieser Studie wurden die drei Untersuchungen (MRT, PET/CT und endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege) hinsichtlich ihres Nutzens im Staging des Primärtumors und zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms verglichen. Wobei nochmals darauf hingewiesen werden muss, dass die MRT-Bilder und die PET/CT-Bilder nicht blind nachbefundet wurden und die Ergebnisse sich auf die jeweiligen Befundberichte beziehen. Auch wurden die Befunde der Endoskopie direkt aus dem jeweiligen OP-Bericht entnommen. Dies kann eine Limitation dieser Studie im Vergleich zu anderen sein. Andererseits zeigt diese Arbeit aber auch einen unverfälschten Blick auf den klinischen Arbeitsalltag. So fußen zwar Therapieentscheidungen des interdisziplinären Tumorbords auf Leitlinienempfehlungen. Grundlage für die jeweilige patientenindividuelle Entscheidung sind jedoch die erhobenen Befunde der stattgefundenen Staginguntersuchungen. Somit kommt den schriftlichen Befunden ein sehr hoher Stellenwert zu. Die Qualifizierung der Befund- und Operationsberichte ist Bestandteil dieser Arbeit. Denkbar ist es jedoch, die einzelnen SUV-Werte der FDG/PET-Untersuchungen für jeden Patienten quantitativ zu erfassen und diese dann mit den Ergebnissen des Follow up zu vergleichen.

Die Sensitivitätswerte zum Nachweis des Primarius lagen bei der PET/CT bei 95%. Die Werte für das PET/CT sind vergleichbar mit anderen Studien [115](#) [144](#) [128](#) [130](#) [112](#), wobei anzumerken ist, dass es mehr Studien zur Sensitivität der PET als

zur PET/CT zur Darstellung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich gibt.

Die Sensitivitätswerte der MRT für den Nachweis des Primärtumors lagen bei 85% und somit knapp unterhalb der errechneten Werte anderer vergleichbarer Studien [131](#) [113](#). Ein Grund für die etwas geringeren Sensitivitätswerte könnte sein, dass es sich bei 15 von 25 Patienten (60%), bei denen die MRT keinen Primarius darstellen konnte, um T1- Tumoren gehandelt hat. Auch die Studien von Ng et al. und Roh et al. zeigten vergleichbare Daten. Ng et al. zeigten in ihrer Studie, dass im CT und MRT insgesamt 9 von 16 nicht zur Darstellung gekommen Primärtumoren T1-Tumoren waren, was ca. 56% ausmacht [128](#). Roh et al. kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. In deren Studie waren 60% der Tumoren, die im MRT nicht zur Darstellung kamen, kleiner als 2,5 cm [130](#). Jedoch zeigt die Studie von Dammann et al., die MRT-, CT- und PET- Befunde von Plattenepithelkarzinomen in der Kopf-Hals Region vergleicht, dass die MRT sehr wohl in der Lage ist, fast alle T1- Tumoren darzustellen. Hier wurden nur 3 von 20 T1-Tumoren, also ca. 15%, nicht dargestellt [28](#) [102](#). Wiener et al. zeigten in ihrer Studie, dass 20% der T1- Tumoren der Mundhöhle im MRT nicht dargestellt werden konnten [102](#). In der Studie von Seitz et al. konnte die MRT jedoch alle Tumoren darstellen. Eine Aufschlüsselung der 66 untersuchten Plattenepithelkarzinome des Oropharynx und der Mundhöhle in die T-Klassifikation fehlt jedoch [112](#). Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Darstellung von T1-Tumoren in der MRT könnte das unterschiedliche Studiendesign sein. Sowohl in den Studien von Dammann et al., Wiener et al. und Seitz et al. wurden die MRT-Bilder von Radiologen rückblickend auf das bekannte Tumorgeschehen ausgewertet. In den Studien von Ng et al. wurden die MRT-Bilder blind bewertet. Wie schon erwähnt, wurden in dieser Studie die MRT-Bilder, wie auch in der Studie von Roh et al., nicht auf das bekannte Tumorgeschehen zurückblickend befundet.

Im Rahmen der Berechnung der Sensitivität hinsichtlich der Detektion des Primarius durch MRT und PET/CT wurden auch die Sensitivitätswerte der Endoskopie zur Detektion des Primärtumors berechnet.

Vorliegende Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung in Bezug auf das Primärstaging mit anderen Studienergebnissen zu vergleichen, ist nicht von Bedeutung. Die endoskopische Untersuchung der oberen Luft – und Speisewege hat nicht die primäre Aufgabe den Primarius zu detektieren. In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Würzburg dient die Endoskopie dem Ausschluss eines etwaigen Zweitkarzinoms. Da die Endoskopie im Staging von oralen Karzinomen im Universitätsklinikum Würzburg in der Regel nach den bildgebenden Verfahren MRT und PET/CT erfolgt, was auch in dieser Studie bei 180 von 182 Patientenfällen der Fall war, und eine Probeentnahme zur pathohistologischen Sicherung des Primarius auch erst nach der Bildgebung erfolgen sollte, wurden Probeentnahmen aus dem Tumorgewebe oftmals im Rahmen der endoskopischen Untersuchung durchgeführt.

Es lag somit nahe, die Sensitivität in Bezug auf die Probeentnahmen zu untersuchen. Klinisch wurde das jeweilige intraorale Plattenepithelkarzinom während der endoskopischen Untersuchung bei allen Patienten beschrieben. In 64 endoskopischen Untersuchungen wurde eine Probe aus dem beschriebenen Tumorgewebe gewonnen und histopathologisch aufbereitet. In 86% der Fälle (n= 55) konnte das Plattenepithelkarzinom bestätigt werden. In 12% der Fälle (n=8) konnte keine Malignität in der histopathologischen Aufbereitung festgestellt werden, obwohl es sich um ein Plattenepithelkarzinom handelte, welches durch weitere Probeentnahmen, Befunde oder bildgebendes Follow-up diagnostiziert wurde. Somit lag die Sensitivität der endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und Atemwege bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle durch eine Probeentnahme nur bei 30%. Wertet man den klinischen Befund, also die visuelle Inspektion, aus (der Operateur beschreibt den Primärtumor im Operationsbericht), liegt die Sensitivität bei 100%. Subtrahiert man nun die Anzahl der gewonnenen Proben aus dem Primärtumor, die negativ waren, da die Proben entweder zu klein oder zu oberflächlich waren (8) und teilt das Ergebnis durch die Gesamtzahl (richtig-positiv + falsch-negativ), erhält man eine Sensitivität von 96 %. Jedoch sind alle drei errechneten Werte nicht

repräsentativ, da nicht in allen Patientenfällen eine Probeentnahme aus dem Tumorgewebe während der Endoskopie gewonnen wurde.

Es bleibt zu erwähnen, dass es bisher keine einheitliche Vorgehensweise zur Gewinnung von Probeentnahmen in der Endoskopie im Rahmen des Stagings von oralen Plattenepithelkarzinomen im Universitätsklinikum Würzburg gibt. Es wäre jedoch durchaus von Interesse, einen Algorithmus zur histologischen Sicherung des Primarius während des Stagings zu erarbeiten. Diskutiert werden muss hier v.a. der geeignete Zeitpunkt der Probenentnahme. Ist es sinnvoll, die Probeentnahme am Ende des Stagings im Rahmen der Endoskopie durchzuführen?

In der Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" wird eine Probeentnahme nach den bildgebenden Untersuchungen bei einem offensichtlichen Tumorbefall empfohlen. Eine Empfehlung zur Biopsie bei einem nicht offensichtlichen Tumorbefall wird in der Leitlinie nicht gegeben. Die Vorteile einer späten Probenentnahme sind naheliegend. Es kommt zu keiner Verfälschung in der radiologischen Diagnostik, insbesondere bei T1-Tumoren, die, wie schon erwähnt, die bildgebenden Untersuchungen vor eine besondere Herausforderung stellen. Auch können Lymphknoten erst durch die Probeentnahme reaktiv verändert sein, was die Interpretation in der späteren Bildgebung erschwert. Der Nachteil der späten histologischen Sicherung ist die Unsicherheit, ob es sich überhaupt um ein Karzinom handelt. Hiermit verbunden ist das mögliche Überbehandeln bzw. „Über-Diagnostizieren“ von Patienten, bei denen sich der Verdacht eines Malignoms nicht bestätigt. Dieses Überbehandeln, was eine zusätzliche Strahlenbelastung durch CT beinhaltet und darüber hinaus eine Vollnarkose im Rahmen der Endoskopie bedeutet, muss sowohl im medizin-ethischen und auch volkswirtschaftlichen Aspekt diskutiert werden. Anzumerken ist, dass ein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle oftmals sehr exponiert ist und differenzialdiagnostisch bei vorhandenen Risikofaktoren wenig Interpretationsspielraum herrscht.

Ein schwerwiegendes Problem bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich stellen, wie schon zuvor beschrieben, Zweitkarzinome dar.

Nach Literaturangaben variiert die Inzidenz dieser zwischen 4% und 33% [61](#) [62](#). Exakte Zahlen über die Prävalenz existieren nicht. Verwiesen werden sollte hier nochmals auf Werte aus anderen, vergleichbaren Arbeiten. Hier lagen die Werte zwischen 3,2% und 14% bezogen auf Ösophaguszweitkarzinome.

In der vorliegenden Arbeit konnte in 8 % der Patientenfälle ein Zweitkarzinom festgestellt werden. Wobei acht Zweitkarzinome im OADT (4,3%) und sechs in anderen Körperregionen (3,2%) entdeckt wurden. In 3,2% der Fälle wurde ein Zweitkarzinom im Ösophagus entdeckt (n=6). In 1% der Fälle lag das entdeckte Zweitkarzinom in der Lunge (n=2).

Die Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege konnte von den acht Zweitkarzinomen im OADT vier feststellen (Stimmrinne: 1, Ösophagus: 2, Epiglottis: 1). Die weiteren vier nicht erkannten Zweitkarzinome lagen alle im Ösophagus. Jedoch spielt die maximale Eindringtiefe während der Endoskopie hinsichtlich der Lage des Ösophaguskarzinoms eine große Rolle. Drei von vier durch die Endoskopie nicht erkannten Ösophaguskarzinome lagen über 28 cm gemessen ab oberer Zahnreihe. Eine Ösophagoskopie die bis 40 cm gemessen ab oberer Zahnreihe reichen würde, hätte die tiefer liegenden Ösophaguskarzinome vermutlich detektieren können.

Andererseits könnte eine routinemäßige Spiegelung des Ösophagus im Rahmen einer PEG-Sonden-Anlage durchgeführt werden. Von den 182 untersuchten Patientenfällen in dieser Studie hatten 150 Patienten eine PEG-Sonde erhalten. Dies entspricht einem Anteil von 82%. Eine routinemäßige Spiegelung des Ösophagus im Rahmen der PEG-Anlage wäre denkbar und zu diskutieren.

Der Spezifitätswert der Endoskopie liegt bei 100%, da der „falsch-positive“ Wert in dieser Studie als null gewertet wurde. Zählt man die Proben, die aus einer anderen Region genommen, bei der es sich nicht um den Primarius handelte und in der histopathologischen Aufbereitung kein weiteres malignes Geschehen diagnostiziert werden konnte zusammen (54), liegt der Spezifitätswert der Endoskopie bei 73,3%.

Es ist davon auszugehen, dass der Operateur sicherlich nicht 54 Mal den Verdacht eines Zweitkarzinoms hatte. Vielmehr wurden hier sonstige Auffälligkeiten oder Unregelmäßigkeiten der Schleimhaut, auch gutartiger Natur,

histologisch gesichert, um eventuell zukünftiger Entartung der Schleimhaut prophylaktisch entgegenzugehen. Und somit sind die 54 Probeentnahmen nicht als „falsch- positiv“ zu werten.

Die PET/CT konnte 13 Zweitkarzinome darstellen. Neben den sieben Zweitkarzinomen im OADT wurden sechs weitere Tumoren detektiert (Colon: 1, Leber: 1, Lunge: 2, Mamma: 1, Schilddrüse: 1). Ein später histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom im Ösophagus wurde in der PET/CT als am ehesten „entzündlich“ gewertet. Der Sensitivität der Untersuchung bezogen auf die Detektion von Zweitkarzinom lag somit bei 87,5%. Ein Managementwechsel in der Therapie der Patienten mit Zweitkarzinomen, sowohl innerhalb als auch außerhalb des OADT und somit ein verbesserter Outcome und eine wohlmögliche Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate, steht außer Frage. Ob jedoch die zusätzliche PET/CT-Untersuchung allen Patienten mit einem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle hilft und ob der Kosten/Nutzen-Faktor ausreichend ist, muss diskutiert werden.

Der Spezifitätswert des PET/CT liegt bei 76,5%. Auch hier liegt der Grund des Wertes an der Anzahl der Auffälligkeiten außerhalb des Primarius, bei denen letztlich kein Zweitkarzinom festgestellt wurde. So wurde 42 Mal eine Auffälligkeit beschrieben, die letztlich kein Zweitkarzinom darstellte. Allein 22 Mal wurde eine FDG-Avidität im Rachenring und an den Tonsillen beschrieben. Es ist bekannt, dass es zu unterschiedlich starker physiologischer Mehranreicherung von FDG z.B. im lymphatischen Gewebe, wie der Tonsille, kommen kann. Die jeweiligen Werte des positiven- und negativen Vorhersagewert der beiden Untersuchungen (PET/CT: PPV 14,3 NPV 99,3; Endoskopie: PPV 1 NPV 99,3) sind Zeichen der geringen Prävalenz der Zweitkarzinome im OADT bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Anzumerken ist, dass die Prävalenz sich auf die Anzahl der Zweitkarzinom in dieser Studie und nicht auf die Gesamtbevölkerung bezieht. Denn bei gleichbleibender Sensibilität und Spezifität gilt, je niedriger die Prävalenz, desto niedriger der PPV und desto höher der NPV.

Es muss abschließend diskutiert werden, dass die einzelnen Kollegen der verschiedenen Fachrichtungen (MRT: Radiologie; PET/CT: Nuklearmedizin;

Endoskopie: HNO) auch Zugang zu den digitalen Archiven (SAP) der Universitätsklinik haben. Ein Überblick über die jeweilig schon stattgefundenen Untersuchungen im SAP ist für jeden Arzt obligat. Das heißt, die erste stattgefundene Untersuchung beeinflusst die Befunder der nachfolgenden Untersuchungen und hat somit direkten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie. Zeigt aber auch, wie schon angemerkt einen unverfälschten Blick auf den klinischen Arbeitsalltag.

Betrachtet man die Staging-Untersuchungen MRT, PET/CT und endoskopische Untersuchung der oberen Atem- und Speisewege rein unter allgemeinen gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten, so ist es notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode zu quantifizieren. Andererseits muss die Auswirkung ihres Einsatzes bemessen werden. Beide Größen müssen miteinander ins Verhältnis gesetzt werden, um eine Gesamtbetrachtung zu erreichen. Die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit stehen derzeit nicht zu Verfügung. Die Kosten einer kombinierten Untersuchung aus PET und CT für die Abteilung für Mund-Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg können nicht genau beziffert werden. Es handelt sich hierbei um Zahlen der internen Leistungsverrechnung und sind somit nicht repräsentativ. Gleiches gilt für die MRT-Untersuchung und die endoskopische Untersuchung.

Bei ambulanter Versorgung steht die Kostenübernahme der PET/CT durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland zurzeit in der Diskussion. So ist es nicht verwunderlich, dass in der Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms" noch keine eindeutige Empfehlung zur PET/CT im Rahmen der Diagnostik zu finden ist. Eine Begründung in der derzeitigen gesundheitsökonomischen Diskussion ist, dass die PET etablierte und in der Regel günstigere Diagnoseverfahren nicht ersetzen, sondern lediglich ergänzen könne. Im März 2017 wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit der PET/CT bei Kopf-Hals-Tumoren neu bewertet. Der G-BA ist der Auffassung, dass Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren oder mit unbekanntem

Primärtumorsyndromen (CUP) des Kopf-Hals-Bereichs durch eine PET/CT-Untersuchung eine weiträumige Entfernung der Lymphknoten vermieden werden kann und den Betroffenen damit erhebliche Belastungen erspart werden können. Über einen etwaigen Vorteil der PET/CT zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms im OADT wurde nicht berichtet .

Wie erwähnt ist eine genaue Kostenaufstellung der Untersuchungen schwierig. Es ist aber zu vermuten, dass die Endoskopie und die MRT deutlich günstiger als eine PET/CT-Untersuchung sind. Gegen die Argumentation der Kostenersparnis durch alleinige MRT und Endoskopie, muss hier ins Verhältnis gebracht werden, dass das Sparen einer zusätzlichen Intubationsnarkose, die im Rahmen der Endoskopie obligat ist, dem Patienten einen nicht zu unterschätzenden Mehrwert bringt.

Die durchgeführte PET/CT-Untersuchung zeigt mit ihren hohen Werten der Gütekriterien in dieser Studie einen hohen Nutzen. Sowohl im Vergleich mit der MRT-Untersuchung zur Detektion des Primarius als auch im Vergleich mit der endoskopischen Untersuchung zur Detektion von Zweitkarzinomen im OADT hat die PET/CT-Untersuchung bessere Werte. Darüber hinaus wurden durch die PET/CT-Untersuchung weitere Zweitkarzinome außerhalb des OADT detektiert. Beides bedeutet einen Wechsel im Therapieregime und kann somit eine Verbesserung der Gesamtprognose ermöglichen.

Fazit

Da die PET/CT-Untersuchung mehr primäre Plattenepithelkarzinome in der Mundhöhle erkennt als die MRT-Untersuchung liegt der Schluss nahe, dass ein alleiniges PET/CT im Staging von Plattenepithelkarzinomen in der Mundhöhle die MRT ersetzen kann. Des Weiteren lassen die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten den Schluss zu, dass im Rahmen des Stagings von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle eine PET/CT-Untersuchung zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms im OADT die endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege ersetzen kann und die Patienten einen deutlichen Mehrwert durch die PET/CT-Untersuchung haben. Jedoch ist zu beachten, dass eine histologische Sicherung nur durch einen operativen Eingriff, wie z.B. im Rahmen einer Endoskopie, erfolgen kann. Falls in der PET/CT-Untersuchung der Verdacht auf ein Zweitkarzinom im OADT gestellt wird, sollte je nach Lage des Karzinoms zwischen einer ÖGD und einer endoskopische Untersuchung der Luft- und Atemwege entschieden werden. Wie gezeigt, liegen die Ösophaguskarzinome oftmals tiefer als die derzeit maximale Eindringtiefe des Ösophaguskops bezogen auf die obere Zahnreihe. So sollte über eine routinemäßige Erweiterung der endoskopischen Untersuchung von bisher 28cm gemessen ab oberer Zahnreihe auf 40cm ab oberer Zahnreihe diskutiert werden. Alternativ kann über eine ÖGD als Standard im Staging diskutiert werden. Denn betrachtet man den Einsatz der ÖGD zur histologischen Sicherung der Ösophaguskarzinome, die in der PET/CT zwar beschrieben, in der Endoskopie jedoch nicht erkannt wurden, so konnten diese alle in der ÖGD biopsiert werden. Auch in Fällen, in denen keine PET/CT-Untersuchung möglich ist, ist die ÖGD eine effektive und in anderen klinischen Bereichen bereits gut etablierte Möglichkeit, Zweitkarzinome im Ösophagus auszuschließen. Die Spiegelung des Ösophagus kann routinemäßig im Rahmen der Anlage einer Sonde in der perkutanen endoskopischen Gastrostomie durchgeführt werden und stellt somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten dar.

Zusammenfassung

Zielsetzung

Zielsetzung dieser Studie ist es, die unterschiedlichen Staging-Untersuchungen MRT der Kopf-Hals-Region, PET/CT des Körperstammes inklusive eines diagnostischen CTs der Kopf-Hals-Region zur Detektion des Primärtumors in der Mundhöhle hinsichtlich ihrer Sensitivität zu untersuchen. Da Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen auch an einem simultanen Zweitkarzinom erkranken können, liegt es nahe, beim gleichen Patientenkollektiv die Sensitivität und Spezifität der PET/CT und der endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege zum Ausschluss eines Zweitmalignoms im oberen Aerodigestivtrakt zu berechnen und somit zu vergleichen. Der Goldstandard für den Primärtumor war der pathologische Befund. Der Goldstandard für das Zweitkarzinom wurde aus pathologischem Befund, bildgebendem Follow-up und Konsensusinterpretation unter Kenntnis aller verfügbaren Patientendaten definiert. Der Vergleich PET/CT und MRT beim Erkennen des Primärtumors und der Vergleich PET/CT und endoskopische Untersuchung beim Erkennen von etwaigen Zweitkarzinomen im ODAT soll die Untersuchungen qualifizieren und somit den Nutzen dieser Untersuchungen im Staging zeigen. Die Werte der Gütekriterien basieren auf den erhobenen Daten der schriftlichen Befundberichte der jeweiligen Untersuchung und zeigen somit einen unverfälschten Blick auf den Klinikalltag.

Patientenkollektiv

Das Kollektiv dieser Studie wurde aus Patienten, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Würzburg aufgrund eines Tumors in der Mundhöhle im Zeitraum vom April 2013 bis zum Dezember 2015 behandelt wurden, zusammengestellt.. Primäre Einschlusskriterium waren das Vorliegen eines histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinoms in diesem Bereich. Weiter mussten bei allen einzuschließenden Patienten im Rahmen ihres Tumorstagings eine PET/CT des Körperstammes mit diagnostischen CT der Kopf- Hals-Region, eine MRT der Kopf-

Hals-Region und eine endoskopische Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege durchgeführt worden sein. Es wurden in dieser Studie 182 Patientenfälle untersucht.

Es konnten insgesamt 14 Zweitkarzinome festgestellt werden.

Datenakquise aus SAP-Befunden

PET/CT:

Alle malignomtypischen FDG-Anreicherung in der entsprechenden Tumorregion wurden erfasst. Des Weiteren wurden alle sonstigen Auffälligkeiten im Körper, die FDG-avide waren, gelistet und ausgewertet. Wurde im PET/CT-Befund der Verdacht eines Zweitmalignoms gestellt, wurde überprüft, ob sich der Verdacht durch eine gewonnene Probeentnahme, die histopathologisch untersucht wurde, bestätigte.

MRT:

Auch hier wurde überprüft, ob in der Beurteilung des Befunders der Verdacht des in der Anforderung angegebenen Malignoms bestätigt wurde. Des Weiteren wurden alle sonstigen Auffälligkeiten, die als MR-morphologisch suspekt beschrieben wurden, gelistet und ausgewertet.

Endoskopische Untersuchung:

Alle Operationsberichte wurden gesichtet und überprüft, ob durch den Operateur der Verdacht des in der Anforderung angegebenen Malignoms in der klinischen Inspektion bestätigt wurde. Es wurden alle sonstigen in der Endoskopie biopsierten Schleimhautareale nach dem histopathologische Befund ausgewertet und gelistet. Wurde während der Endoskopie der Verdacht eines Zweitmalignoms gestellt, so wurde wiederum überprüft, ob sich der Verdacht durch eine gewonnene Probeentnahme, die histopathologisch untersucht wurde, bestätigte. Bei den Patientenfällen mit einem Zweitkarzinom im Ösophagus wurde zum einen die genaue Lage des Ösophaguskarzinoms ermittelt und zum

anderen wurde die Eindringtiefe des Ösophaguskops im Verhältnis zur oberen Zahnreihe bei diesen Patienten aus dem Operationsbericht entnommen.

Statistische Analyse

Um die so gewonnenen Zahlenwerte einer durchgeführten Untersuchung (MRT, PET/CT und Endoskopie) auf einen Blick zu präsentieren, wurde eine Vierfeldertafel aus „richtig-positiven“, „falsch-positiven“, „falsch-negativen“ und „richtig-negativen“ Ergebnissen entworfen. Somit konnte die Sensitivität, Spezifität, der „positive prädiktive Wert“ und der „negative prädiktive Wert“ für die jeweilige Untersuchungsmethode bestimmt werden. Der Goldstandard war der histopathologische Befund.

Ergebnisse

Die Sensitivität der MRT bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle lag bei 86%.

Die Sensitivität der PET/CT bei der Erkennung von Primärtumoren in der Mundhöhle lag somit bei 95%.

Die Sensitivität der PET/CT bei der Erkennung von Zweittumoren im OADT liegt bei 87,5%. Die Spezifität liegt bei 76,5%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 14,3%, der negative prädiktive Wert bei 99,3%.

Die Sensitivität der Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege bei der Erkennung von Zweittumoren im OADT liegt bei 80%. Die Spezifität liegt bei 100%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 100%. Der negative prädiktive Wert bei 99,3%.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die PET/CT-Untersuchung weist bessere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte sowohl gegenüber der MRT bei der Erkennung von Plattenepithelkarzinomen in

der Mundhöhle als auch gegenüber der endoskopischen Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege zum Ausschluss von etwaigen Zweitkarzinomen im OADT auf. Als alleiniges bildmorphologisches Staginginstrument kann über die PET/CT diskutiert werden. Um das Malignom während des Stagings histologisch zu sichern, muss über eine routinemäßige Endoskopie bis 40cm ab obere Zahnreihe diskutiert werden oder alternativ über eine ÖGD im Rahmen der Anlage einer Sonde in der perkutanen endoskopischen Gastrostomie.

Literaturverzeichnis

1. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524-48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688 [published Online First: 2016/12/06]
2. Europa W-Rf. Weltkrebstag 2017: Schwerpunkt auf Frühdiagnose 03-02-2017: WHO-Regionalbüro für Europa; 2017 [updated 03-02-2017].
3. Scully C, Bagan JV. Recent advances in Oral Oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2008;44(3):211-5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.01.006 [published Online First: 2008/02/12]
4. Agaimy A, Weichert W. Grading von Tumoren der Kopf-Hals-Region. *Der Pathologe* 2016;37(4):285-92. doi: 10.1007/s00292-016-0173-9
5. Bollschweiler E, Ell C. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus. *Der Onkologe* 2004;10(11):1168-78. doi: 10.1007/s00761-004-0788-y
6. Wynder EL, Mabuchi K. Etiological and preventive aspects of human cancer. *Prev Med* 1972;1(3):300-34. [published Online First: 1972/08/01]
7. Maier H, Sennewald E, Heller GF, et al. Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(2):168-73. doi: 10.1177/019459989411000205 [published Online First: 1994/02/01]
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208 [published Online First: 2014/01/09]
9. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(11):184-90, 90e1. doi: 10.3238/arztebl.2013.0184 [published Online First: 2013/04/05]
10. Barnes B, Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A. & Wolf, U. (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut (Hrsg.), Berlin. 2016
11. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, et al. [Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck]. *Laryngorhinootologie* 2002;81(7):499-508. doi: 10.1055/s-2002-33285 [published Online First: 2002/08/13]
12. Lippman SM, Spitz M, Trizna Z, et al. Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer* 1994;74(9 Suppl):2719-25. [published Online First: 1994/11/01]
13. Bertz J GK, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, , Stegmaier C ZH. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut(RKI), 2006.
14. Lo WL, Kao SY, Chi LY, et al. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(7):751-8. [published Online First: 2003/07/12]
15. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, et al. [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000;4 Suppl 1:S216-25. doi: 10.1007/PL00014543 [published Online First: 2000/08/12]
16. Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, et al. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002;133(8):1064-71; quiz 94. [published Online First: 2002/08/30]

17. Horowitz AM, Canto MT, Child WL. Maryland adults' perspectives on oral cancer prevention and early detection. *J Am Dent Assoc* 2002;133(8):1058-63. [published Online First: 2002/08/30]
18. Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, et al. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J* 1999;187(6):319-22. [published Online First: 1999/12/10]
19. Vora AR, Yeoman CM, Hayter JP. Alcohol, tobacco and paan use and understanding of oral cancer risk among Asian males in Leicester. *Br Dent J* 2000;188(8):444-51. [published Online First: 2000/08/23]
20. Humphris GM, Ireland RS, Field EA. Randomised trial of the psychological effect of information about oral cancer in primary care settings. *Oral Oncol* 2001;37(7):548-52. [published Online First: 2001/09/21]
21. Humphris GM, Ireland RS, Field EA. Immediate knowledge increase from an oral cancer information leaflet in patients attending a primary health care facility: a randomised controlled trial. *Oral Oncol* 2001;37(1):99-102. [published Online First: 2000/12/20]
22. Humphris GM, Freeman R, Clarke HM. Risk perception of oral cancer in smokers attending primary care: a randomised controlled trial. *Oral Oncol* 2004;40(9):916-24. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.04.008 [published Online First: 2004/09/24]
23. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, et al. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002;81(3):192-7. [published Online First: 2002/03/06]
24. Jones TM, Hargrove O, Lancaster J, et al. Waiting times during the management of head and neck tumours. *J Laryngol Otol* 2002;116(4):275-9. [published Online First: 2002/04/12]
25. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J* 2000;188(5):262-5. [published Online First: 2000/04/12]
26. Seifert G. [Diagnosis and prognosis of salivary gland tumors. An interpretation of new revised WHO classification]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1997;1(5):252-67. doi: 10.1007/BF03043562 [published Online First: 1997/12/31]
27. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019. 2019
28. Blank S, Stange A, Sisic L, et al. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(2):211-20. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5 [published Online First: 2012/12/12]
29. Wittekind C MH, Bootz F. . TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer; 2003. S. 1-17; 55-58. . 2003
30. Schünke M SU, Schulte E, Rude J. . Prometheus Lernatlas der Anatomie. Hals und Innere Organe. Stuttgart [etc.]: Georg Thieme; 2005. S. 70-75; 118-119; 128-131; 134-135; 142-143. 2005.
31. Stahl M WH, Eigler FW, Budach V. . Ösophaguskarzinom. In: Schmoll H, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. 2., völlig neu bearb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer. Stahl M, Wilke H, Eigler FW, Budach V; 1997:633–651. 1997
32. Karstens JH MA, Warszawski A, Bruns F. Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. Mit 87 Tabellen. 4., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, LOB.de; 2005. Medizin. Kap. 12.6.1; S. 109-113.2005.
33. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2002;13(10):957-64. [published Online First: 2003/02/18]
34. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br J Cancer* 2002;87(11):1227-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6600638 [published Online First: 2002/11/20]

35. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999;94(10):1551-73. [published Online First: 2000/05/03]
36. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, et al. Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol* 2003;14(6):907-12. [published Online First: 2003/06/11]
37. Oreggia F, De Stefani E, Boffetta P, et al. Meat, fat and risk of laryngeal cancer: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 2001;37(2):141-5. [published Online First: 2001/02/13]
38. Levi F, Pasche C, Lucchini F, et al. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(6):487-9. [published Online First: 2000/07/06]
39. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012;23(2):287-97. doi: 10.1093/annonc/mdr136 [published Online First: 2011/05/10]
40. Lee CH, Wu DC, Lee JM, et al. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer* 2007;120(8):1755-62. doi: 10.1002/ijc.22324 [published Online First: 2007/01/19]
41. Pandeya N, Webb PM, Sadeghi S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut* 2010;59(1):31-8. doi: 10.1136/gut.2009.190827 [published Online First: 2009/10/31]
42. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;129(10):2473-84. doi: 10.1002/ijc.25885 [published Online First: 2010/12/31]
43. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24(2):301-8. doi: 10.1093/annonc/mds337 [published Online First: 2012/08/23]
44. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut* 2011;60(8):1029-37. doi: 10.1136/gut.2010.233866 [published Online First: 2011/03/17]
45. Pandeya N, Williams G, Green AC, et al. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009;136(4):1215-24, e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.052 [published Online First: 2009/03/03]
46. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, et al. [Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie* 2012;91 Suppl 1:S1-26. doi: 10.1055/s-0031-1297241 [published Online First: 2012/03/30]
47. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772-83. [published Online First: 2003/12/05]
48. Wittekind C, Weber A, Weidenbach H. Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Der Onkologe* 2001;7(5):498-504. doi: 10.1007/s007610170102
49. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, et al. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;11:Doc09. doi: 10.3205/cto000091 [published Online First: 2013/01/16]
50. Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30(7):1073-81. doi: 10.1093/carcin/bgp127 [published Online First: 2009/05/27]

51. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70. [published Online First: 2000/01/27]
52. Trosko JE, Chang CC, Upham BL, et al. Ignored hallmarks of carcinogenesis: stem cells and cell-cell communication. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1028:192-201. doi: 10.1196/annals.1322.023 [published Online First: 2005/01/15]
53. Ginos MA, Page GP, Michalowicz BS, et al. Identification of a gene expression signature associated with recurrent disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 2004;64(1):55-63. [published Online First: 2004/01/20]
54. Schneider PM, Stoeltzing O, Roth JA, et al. P53 mutational status improves estimation of prognosis in patients with curatively resected adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Cancer Res* 2000;6(8):3153-8. [published Online First: 2000/08/24]
55. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21(1):1-7. doi: 10.1016/j.giec.2010.09.012 [published Online First: 2010/11/30]
56. Brabender J, Lord RV, Danenberg KD, et al. Increased c-myc mRNA expression in Barrett's esophagus and Barrett's-associated adenocarcinoma. *J Surg Res* 2001;99(2):301-6. doi: 10.1006/jsre.2001.6186 [published Online First: 2001/07/27]
57. Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, et al. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ* 2010;340:c1439. doi: 10.1136/bmj.c1439 [published Online First: 2010/03/27]
58. Leon X, Quer M, Diez S, et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21(3):204-10. [published Online First: 1999/04/20]
59. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, et al. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2326-33. doi: 10.1002/cncr.21051 [published Online First: 2005/04/27]
60. Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, et al. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002;94(7):2007-14. [published Online First: 2002/04/05]
61. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, et al. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101(2 Pt 1):105-12. doi: 10.1177/000348949210100201 [published Online First: 1992/02/01]
62. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 1):397-401. doi: 10.1097/00005537-200003000-00012 [published Online First: 2000/03/16]
63. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8. [published Online First: 1953/09/01]
64. van Oijen MG, Leppers Vd Straat FG, Tilanus MG, et al. The origins of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract. *Cancer* 2000;88(4):884-93. [published Online First: 2000/02/19]
65. Ronchetti D, Arisi E, Neri A, et al. Microsatellite analyses of recurrence or second primary tumor in head and neck cancer. *Anticancer Res* 2005;25(4):2771-5. [published Online First: 2005/08/06]
66. Homann N, Nees M, Conradt C, et al. Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7(2):290-6. [published Online First: 2001/03/10]
67. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *Oncologist* 2005;10(7):493-500. doi: 10.1634/theoncologist.10-7-493 [published Online First: 2005/08/05]

68. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 2008;123(10):2390-6. doi: 10.1002/ijc.23798 [published Online First: 2008/08/30]
69. Carr RJ, Langdon JD. Multiple primaries in mouth cancer--the price of success. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989;27(5):394-9. [published Online First: 1989/10/01]
70. Finley RK, 3rd, Verazin GT, Driscoll DL, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992;164(6):594-8. [published Online First: 1992/12/11]
71. Warren S. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
72. Scherubl H, Steinberg J, Schwertner C, et al. [Coincidental squamous cell cancers of the esophagus, head, and neck: risk and screening]. *HNO* 2008;56(6):603-8. doi: 10.1007/s00106-007-1616-7 [published Online First: 2007/10/12]
73. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83(10):2049-53. [published Online First: 1998/11/25]
74. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer* 2004;101(9):2028-33. doi: 10.1002/cncr.20623 [published Online First: 2004/09/24]
75. Moschler O, Spahn TW, Middelberg-Bisping C, et al. Chromoendoscopy is a valuable tool for screening of high-risk patients with head and neck cancer for early detection of esophageal cancer. *Digestion* 2006;73(2-3):160-6. doi: 10.1159/000094523 [published Online First: 2006/07/14]
76. Makuuchi H, Machimura T, Shimada H, et al. Endoscopic screening for esophageal cancer in 788 patients with head and neck cancers. *Tokai J Exp Clin Med* 1996;21(3):139-45. [published Online First: 1996/10/01]
77. Muto M, Hironaka S, Nakane M, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56(4):517-21. doi: 10.1067/mge.2002.128104 [published Online First: 2002/09/26]
78. Petit T, Georges C, Jung GM, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12(5):643-6. [published Online First: 2001/07/04]
79. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy* 2006;38(7):690-5. [published Online First: 2006/07/29]
80. Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, et al. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22(2):170-4. [published Online First: 2000/02/19]
81. Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010;42(8):613-9. doi: 10.1055/s-0030-1255514 [published Online First: 2010/07/30]
82. Heinrichs S. SA, Wollenberg B. (2015). Lungenmetastasen bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. In: Limmer S. (eds) Lungenmetastasen. Springer, Berlin, Heidelberg.
83. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(2):208-12. doi: 10.1067/mhn.2001.112311 [published Online First: 2001/02/28]

84. Chow TL, Lee DT, Choi CY, et al. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(9):882-5. doi: 10.1001/archoto.2009.105 [published Online First: 2009/09/23]
85. Fielding D, Agnew J, Wright D, et al. Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(3 Suppl 1):S20-6. doi: 10.1016/j.otohns.2009.12.021 [published Online First: 2010/03/05]
86. Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, et al. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(8):1649-55. doi: 10.1016/j.joms.2009.04.061 [published Online First: 2009/07/21]
87. Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, et al. Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(4):279-83. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.01.009 [published Online First: 2009/02/27]
88. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):2942-8. doi: 10.1038/ajg.2009.426 [published Online First: 2009/07/23]
89. Lim H, Kim DH, Jung HY, et al. Clinical significance of early detection of esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Gut Liver* 2015;9(2):159-65. doi: 10.5009/gnl13401 [published Online First: 2014/08/30]
90. Katada C, Muto M, Nakayama M, et al. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2012;122(6):1291-6. doi: 10.1002/lary.23249 [published Online First: 2012/06/08]
91. Hori K, Okada H, Kawahara Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):858-66. doi: 10.1038/ajg.2010.489 [published Online First: 2011/04/07]
92. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(12):1562-70 e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.017 [published Online First: 2013/07/16]
93. Curvers WL, van Vilsteren FG, Baak LC, et al. Endoscopic trimodal imaging versus standard video endoscopy for detection of early Barrett's neoplasia: a multicenter, randomized, crossover study in general practice. *Gastrointest Endosc* 2011;73(2):195-203. doi: 10.1016/j.gie.2010.10.014 [published Online First: 2010/12/21]
94. Uedo N, Fujishiro M, Goda K, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc* 2011;23 Suppl 1:58-71. doi: 10.1111/j.1443-1661.2011.01119.x [published Online First: 2011/05/07]
95. McGurk M. Effective head and neck cancer management: a consensus document. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24(3):163. [published Online First: 1999/06/29]
96. Leslie A, Fyfe E, Guest P, et al. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(1):43-9. [published Online First: 1999/03/02]
97. Kaanders JH, Hordijk GJ, Dutch Cooperative H, et al. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 2002;63(3):299-307. [published Online First: 2002/07/27]
98. Vidiri A, Ruscito P, Pichi B, et al. Oral cavity and base of the tongue tumors. Correlation between clinical, MRI and pathological staging of primary tumor. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26(4):575-82. [published Online First: 2008/03/28]

99. Vidiri A, Guerrisi A, Pellini R, et al. Multi-detector row computed tomography (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of the mandibular invasion by squamous cell carcinomas (SCC) of the oral cavity. Correlation with pathological data. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2010;29(1):73. doi: 10.1186/1756-9966-29-73
100. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, et al. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(1):114-22. [published Online First: 2006/01/19]
101. Van Cann EM, Koole R, Oyen WJ, et al. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(6):535-41. doi: 10.1016/j.ijom.2008.02.009 [published Online First: 2008/04/15]
102. Wiener E, Pautke C, Link TM, et al. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Radiol* 2006;58(1):113-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.11.006 [published Online First: 2005/12/13]
103. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-oro-pharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(7):837-43. doi: 10.1001/archotol.130.7.837 [published Online First: 2004/07/21]
104. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(6):1551-7. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741551 [published Online First: 2000/06/14]
105. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, et al. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol Med* 2009;114(7):1065-79. doi: 10.1007/s11547-009-0455-x [published Online First: 2009/09/24]
106. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004;233(1):139-48. doi: 10.1148/radiol.2331030777 [published Online First: 2004/08/20]
107. Wong R, Malthaner R. Esophageal cancer: a systematic review. *Curr Probl Cancer* 2000;24(6):297-373. [published Online First: 2001/02/24]
108. Veit-Haibach P, Luczak C, Wanke I, et al. TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(12):1953-62. doi: 10.1007/s00259-007-0564-5 [published Online First: 2007/08/25]
109. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006;238(2):405-22. doi: 10.1148/radiol.2382041977 [published Online First: 2006/01/27]
110. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, et al. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 1975;114(1):89-98. doi: 10.1148/114.1.89 [published Online First: 1975/01/01]
111. Goerres GW, Schmid DT, Schuknecht B, et al. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology* 2005;237(1):281-7. doi: 10.1148/radiol.2371041228 [published Online First: 2005/08/25]
112. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology* 2009;51(10):677-86. doi: 10.1007/s00234-009-0586-8 [published Online First: 2009/09/04]

113. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(4):1326-31. doi: 10.2214/ajr.184.4.01841326 [published Online First: 2005/03/25]
114. Babin E, Desmouts C, Hamon M, et al. PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol* 2008;33(1):47-51. doi: 10.1111/j.1749-4486.2007.01569.x [published Online First: 2008/02/28]
115. Baek CH, Chung MK, Son YI, et al. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med* 2008;49(9):1422-8. doi: 10.2967/jnumed.108.051649 [published Online First: 2008/08/16]
116. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, et al. 18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *J Nucl Med* 2006;47(2):256-61. [published Online First: 2006/02/04]
117. Yen TC, Chang JT, Ng SH, et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med* 2005;46(5):775-81. [published Online First: 2005/05/06]
118. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, et al. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(9):853-9. doi: 10.1007/s00405-006-0067-1 [published Online First: 2006/05/26]
119. Wax MK, Myers LL, Gona JM, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3):163-7. doi: 10.1016/S0194-5998(03)00606-5 [published Online First: 2003/09/06]
120. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J, et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of NO neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol* 2008;44(1):31-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.12.003 [published Online First: 2007/02/20]
121. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, et al. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(12):2524-35. doi: 10.1016/j.joms.2007.03.010 [published Online First: 2007/11/21]
122. Gu DH, Yoon DY, Park CH, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol* 2010;51(10):1111-9. doi: 10.3109/02841851.2010.520027 [published Online First: 2010/10/12]
123. Perea-Milla Lopez E, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer* 2003;88(11):1702-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6600975 [published Online First: 2003/05/29]
124. IQWiG. Abschlussbericht Nr.172 zur "Positronen-Emissionstomographie (PET) und (PET/CT) bei Ösophaguskarzinom. (2013). 2013
125. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin* 2007;46(6):291-301. [published Online First: 2007/12/18]
126. Ekberg T, Sorensen J, Engstrom M, et al. Clinical impact of positron emission tomography (PET) with (18F)fluorodeoxyglucose (FDG) in head and neck tumours. *Acta Otolaryngol* 2007;127(2):186-93. doi: 10.1080/00016480600801407 [published Online First: 2007/03/17]
127. Goerres GW, Schmid DT, Gratz KW, et al. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 2003;39(6):547-51. [published Online First: 2003/06/12]

128. Ng SH, Yen TC, Liao CT, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med* 2005;46(7):1136-43. [published Online First: 2005/07/08]
129. Pentenero M, Cistaro A, Brusa M, et al. Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008;30(11):1488-96. doi: 10.1002/hed.20906 [published Online First: 2008/09/04]
130. Roh JL, Yeo NK, Kim JS, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007;43(9):887-93. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.011 [published Online First: 2007/01/09]
131. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, et al. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2009;11(1):46-53. doi: 10.1007/s11307-008-0168-x [published Online First: 2008/09/05]
132. Jones J, Farag I, Hain SF, et al. Positron emission tomography (PET) in the management of oro-pharyngeal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(2):170-6. doi: 10.1016/j.ejso.2004.08.007 [published Online First: 2005/02/09]
133. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, et al. FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. *Nucl Med Commun* 2005;26(3):239-44. [published Online First: 2005/02/22]
134. Wallowy P, Diener J, Grunwald F, et al. 18F-FDG PET for detecting metastases and synchronous primary malignancies in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Nuklearmedizin* 2009;48(5):192-9; quiz N42. doi: 10.3413/nukmed-0242 [published Online First: 2009/07/23]
135. Brouwer J, Senft A, de Bree R, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncol* 2006;42(3):275-80. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.07.009 [published Online First: 2005/11/04]
136. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 2017.
137. Wittekind C, Meyer HJ. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH 2010.
138. Müller-Hermelink HK, Papadopoulos T. Einteilung und Klassifikation maligner Erkrankungen. In: Hiddemann W, Bartram CR, eds. Die Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2010:17-42.
139. Wittekind C. [New developments in the classification of malign tumors]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(20):1054-8. doi: 10.1055/s-0033-1343108 [published Online First: 2013/05/15]
140. Knipping S, Theunert A, Stock K, et al. [Comparison of Clinical Versus Histopathological Staging in Patients with Oropharyngeal Carcinoma]. *Laryngorhinootologie* 2017;96(2):104-11. doi: 10.1055/s-0042-114990 [published Online First: 2017/01/27]
141. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):541-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347 [published Online First: 2009/02/05]
142. Kirejewa I, Matuschek C, Bölke E, et al. Quantitative Auswertung von histopathologischen Befunden zu Kopf-Hals-Tumoren dreier Universitätskliniken. Sind die Befunde für Strahlentherapeuten ausreichend? Düsseldorf: Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2017.
144. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol* 2011;104(4):379-85. doi: 10.1002/jso.21876 [published Online First: 2011/08/23]

