

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten,
Kopf- und Halschirurgie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Werner Hosemann
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Retrospektive Analyse zur Genauigkeit
der bildgebenden Diagnostik
bei Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2019

vorgelegt von: Holger Wehrfritz

geb. am: 03.05.1985

in: Zweibrücken

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich (stellvertretender Dekan)

1. Gutachter: PD Dr. Michael Herzog

2. Gutachter: Prof. Dr. Kai J. Lorenz

(3. Gutachter:) ---

Ort, Raum: Greifswald, Videokonferenz via Zoom

Tag der Disputation: 15.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Zusammenfassung.....	10
2 Einleitung.....	12
2.1 Grundlagen zu Kopf-Hals-Tumoren	12
2.1.1 Epidemiologie und Histologie.....	12
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	13
2.1.3 Protektive Faktoren	16
2.2 Grundlagen	18
2.2.1 Das Mundhöhlenkarzinom	18
2.2.2 Das Oropharynxkarzinom.....	20
2.2.3 Das Hypopharynxkarzinom.....	23
2.2.4 Das Larynxkarzinom.....	23
2.2.5 Das Nasopharynxkarzinom.....	27
2.2.6 Tumore der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen.....	29
2.3 Diagnostik und Bildgebung.....	31
2.3.1 Prätherapeutisches Vorgehen.....	31
2.4 Fragestellung.....	32
3 Studie, Methoden und Statistik.....	33
3.1 Studie	33
3.2 Methoden	33
3.3 Statistik	35
4 Ergebnisse.....	36
4.1 Epidemiologische Daten	36

4.1.1	Geschlechter – und Altersverteilung	36
4.1.2	Häufigkeiten der einzelnen Tumore	39
4.2	Auswertung des Tumorstagings	40
4.2.1	Falsch negative Befunde der radiologischen Bildgebung.....	40
4.2.2	Ergebnisse des Tumorstagings	42
4.2.3	Ergebnisse des Lymphknotenstagings.....	51
4.2.4	Ergebnisse des Ausbreitungsstagings.....	56
4.2.5	Analyse der Rezidive und Fernmetastasierungen in der Tumornachsorge	59
5	Diskussion.....	64
5.1.1	Lymphknotenstaging	64
5.1.2	Tumorstaging.....	70
5.1.3	Ausbreitungsstaging und Rezidive.....	72
6	Quellenverzeichnis	76
7	Eidesstattliche Erklärung	86
8	Lebenslauf.....	87
9	Danksagung	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Geschlechterverteilung	36
Abbildung 4-2: Altersverteilung	37
Abbildung 4-3: Boxplot der Altersverteilung getrennt nach Geschlecht	38
Abbildung 4-4: Häufigkeitsverteilung der Tumore	39
Abbildung 4-5: Übereinstimmung der Tumorstadien (CT).....	43
Abbildung 4-6: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (CT).....	44
Abbildung 4-7: Abweichung der Tumorstadien gegenüber der Histologie (CT)	45
Abbildung 4-8: Übereinstimmung der Tumorstadien (MRT)	47
Abbildung 4-9: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (MRT)	48
Abbildung 4-10: Abweichung der Tumorstadien gegenüber der Histologie	49
Abbildung 4-11: Übereinstimmung der Nodalstadien (CT vs. Histologie) bei Patienten mit beidseitiger ND	52
Abbildung 4-12: Übereinstimmung der Nodalstadien bei Patienten mit beidseitiger ND (MRT)	54
Abbildung 4-13: Übereinstimmung der Nodalstadien für Patienten mit einseitiger ND (CT und MRT)	55
Abbildung 4-14: Nachsorgeintervall und Zeitpunkt der Rezidivdiagnose nach Abschluss der Primärtherapie	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Nodalstadien der Kopf-Hals-Tumore, ausgenommen Nasopharynxkarzinom	18
Tabelle 2-2: Metastasierungsstadium bei Kopf-Hals-Tumoren	18
Tabelle 2-3: Tumorstadien des Mundhöhlenkarzinoms	20
Tabelle 2-4: Tumorstadien des Oropharynxkarzinoms	21
Tabelle 2-5: Tumorstadien des Hypopharynxkarzinoms	23
Tabelle 2-6: Tumorstadien des supraglottischen Larynxkarzinoms	25
Tabelle 2-7: Tumorstadien des glottischen Larynxkarzinoms	26
Tabelle 2-8: Tumorstadien des subglottischen Larynxkarzinoms	26
Tabelle 2-9: Tumorstadien des Nasopharynxkarzinoms	28
Tabelle 2-10: Nodalstadien des Nasopharynxkarzinoms	29
Tabelle 2-11: T-Stadien bei Tumoren der Kieferhöhle	30
Tabelle 2-12: T-Stadien bei Tumoren der Nasenhöhle und Siebbeinzellen.....	31
Tabelle 4-1: Falsch negative Befunde für das Tumorstadium in der CT, getrennt nach Tumoren	40
Tabelle 4-2: Falsch negative Befunde für das Tumorstadium in der MRT getrennt nach Tumoren	40
Tabelle 4-3: Falsch negative Befunde für das Nodalstadium in der CT, getrennt nach Tumoren	41
Tabelle 4-4: Falsch negative Befunde für das Nodalstadium in der MRT, getrennt nach Tumoren	41
Tabelle 4-5: Vergleich des histologischen Tumorstadiums mit den Ergebnissen der Bildgebung in der CT.....	42
Tabelle 4-6: Übereinstimmung des Tumorstadiums (CT)	42
Tabelle 4-7: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (CT)	43
Tabelle 4-8: Abweichungen der Tumorstadien gegenüber der Histologie (CT).....	45
Tabelle 4-9: Vergleich des histologischen Tumorstadiums mit Ergebnissen der Bildgebung in der MRT	46
Tabelle 4-10: Übereinstimmung der Tumorstadien (MRT)	46
Tabelle 4-11: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (MRT)	47
Tabelle 4-12: Abweichung der Tumorstadien gegenüber der Histologie (MRT)	49

Tabelle 4-13: Vierfeldertafel zur CT und MRT bezüglich des Tumors	50
Tabelle 4-14: Vergleich des histologischen Nodalstadiums mit den Ergebnissen der Bildgebung in der CT für Patienten mit beidseitiger ND	51
Tabelle 4-15: Übereinstimmung der Nodalstadien bei Patienten mit beidseitiger ND (CT)....	52
Tabelle 4-16:Vergleich des histologischen Nodalstadiums mit den Ergebnissen der Bildgebung in der MRT für Patienten mit beidseitiger ND.....	53
Tabelle 4-17:Übereinstimmung der Nodalstadien (MRT vs. Histologie) bei Patienten mit beidseitiger ND.....	53
Tabelle 4-18: Übereinstimmung der Nodalstadien für Patienten mit einseitiger ND (CT und MRT vs. Histologie).....	55
Tabelle 4-19: Vierfeldertafel zur CT und MRT bezüglich des Nodalstadiums	56
Tabelle 4-20: Staginguntersuchungen zur Suche nach Fernmetastasen	56
Tabelle 4-21: Fälle von primärer Metastasierung	57
Tabelle 4-22: Staginguntersuchung und Ergebnisse bei Patienten mit primärer Fernmetastasierung susp. = metastasensuspekter Befund, o.B. = kein metastasensuspekter Befund	58
Tabelle 4-23: Rezidiverkrankung in Bezug zu Pirmärtumor und initialem Tumorstadium	60
Tabelle 4-24: Spätmetastasierung im Bezug zu Primärtumor und initialem Tumor- und Nodalstadium	62
Tabelle 4-25: Lokalisation der Fernmetastasierungen im Nachsorgeintervall	63

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CT	Computertomographie
CUP	Carinoma of Unknown Primary
DE-CT	Dual-Energy-Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HPV	Humanes Papillomvirus
HR-CT	high-resolution Computertomographie
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Ausgabe
IgA	Immunglobulin A
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
KM	Kontrastmittel
MD-CT	Multidetektor-Computertomographie
MIP	Maximum-Intensitätsprojektion
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck Dissection

NNH	Nasennebenhöhlen
ÖGD	Ösophagoduodenoskopie
PD	Primärdiagnose
PE	Probenentnahme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
PET-MRT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Magnetresonanztomographie
RCT	Radiochemotherapie
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen (Klassifikation)
US	Ultrasound / Ultraschall
USPIO	Ultra Small Particle Iron Oxides
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase

1 Zusammenfassung

Bei Diagnosestellung einer malignen Tumorerkrankung beeinflusst ein möglichst exaktes Staging sowohl des Tumors und der Lymphknoten, als auch von möglichen Fernmetastasen, maßgeblich das therapeutische Vorgehen und die Prognose des Patienten. Wegweisend für diesen Entscheidungsprozess sind, neben Therapiewunsch, Alter und Allgemeinzustand des Patienten, die Befunde der radiologischen Bildgebung.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die bildgebende Diagnostik bei Patienten mit Kopf – Hals – Tumoren hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und der Genauigkeit überprüft. Dazu wurden die Befunde der radiologischen Bildgebung sowie der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats von insgesamt 286 Patienten aus einem Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 01.09.2010 ausgewertet und miteinander verglichen. Zum Vergleich der Befunde wurde die Stadieneinteilung nach TNM in ihrer 7.Auflage verwendet. Eine Einteilung der Patienten in Gruppen erfolgte anhand der Tumorlokalisation. Unter Berücksichtigung der eingesetzten radiologischen Diagnostik (CT vs. MRT) wurde sowohl das Tumor- (T) als auch das Lymphknoten-Stadium (N) betrachtet. Ferner wurden auch die Befunde der „Ausbreitungsdiagnostik“ erfasst (M-Stadium). Die vorliegende Studie zeigte, dass die Sensitivität und Spezifität für das Tumor- und Nodalstaging auf vergleichbarem Niveau anderer Studien lag. Auch die Genauigkeit der Bildgebung, gemessen anhand des Quotienten aus richtig positiven + richtig negativen Befunden und der Gesamtheit der Befunde, lag auf einem hohen Niveau, jedoch war die Übereinstimmung der Tumor- und Nodalstadien der Bildgebung mit denen aus der histologischen Untersuchung gering.

Eine initiale Fernmetastasierung trat häufiger bei fortgeschrittenen Tumoren und metastatischem Lymphknotenbefall auf. Ebenso verhielt es sich mit späteren Metastasierungen und Rezidiven. Von den eingesetzten bildgebenden Verfahren zur Detektion von Fernmetastasen, konnten die Standardröntgenaufnahme des Thorax und die CT des Thorax ihren Stellenwert bei der Metastasensuche unterstreichen. Die Sklettszintigraphie und Röntgenzielaufnahme des Skeletts erbrachten keinen diagnostischen Nutzen bei der Metastasensuche.

Als Schlussfolgerung der Studie lässt sich ableiten, dass die Sensitivität und Spezifität der radiologischen Bildgebung für das Tumor- und Nodalstaging auf einem hohen Niveau liegen, das exakte Staging jedoch weiterhin eine diagnostische Herausforderung bleibt. Im Hinblick auf Therapiestrategie, Prognose und möglichem Auftreten von Rezidiven und Spätmetastasierungen kommt dem exakten Tumor- und Nodalstaging jedoch eine übergeordnete Rolle bei der Diagnostik zu. Die Metastasensuche stellt ebenso eine Herausforderung an die bildgebende Diagnostik dar, wobei konventionelle Verfahren nur einen limitierten Nutzen bei der Metastasensuche zu haben scheinen.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen zu Kopf-Hals-Tumoren

2.1.1 Epidemiologie und Histologie

Kopf-Hals-Tumore sind eine heterogene Gruppe von Tumoren welche, unterschiedliche anatomische Bezirke befallen können (Simard et al. 2014). Die Bezirke umfassen die Nasennebenhöhlen (NNH), die Nasenhöhle, den Nasopharynx, die Mundhöhle, den Oropharynx inklusive Tonsillen, weichem Gaumen und Zungengrund, den Hypopharynx sowie den Larynx (Argiris et al. 2008; Sadick et al. 2012). Kopf-Hals-Tumore machen circa 7% aller Malignome aus (Saleh et al. 2007; Sturgis et al. 2004). Männer und Frauen sind unterschiedlich häufig davon betroffen, das Verhältnis beträgt etwa 7 : 1 [M : W] (Saleh et al. 2007). Die weltweite Inzidenz aller Kopf-Hals-Karzinome beträgt ca. 690.000 / Jahr bei einer Mortalität von ca. 375.000 / Jahr (Braakhuis et al. 2014). In Deutschland lag die Inzidenz aller Kopf-Hals-Karzinome (ICD 10 C00-14, C32) für das Jahr 2010 bei ca. 16500 Fällen bei einer Mortalität von etwa 6500 (Robert Koch-Institut (Hrsg) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg) 2013). Am häufigsten betroffen von Kopf-Hals-Karzinomen ist die Altersgruppe der über 45-Jährigen (Majchrzak et al. 2014). Das mittlere Erkrankungsalter für alle Kopf-Hals-Karzinome (ausgenommen Larynxkarzinom, s.u.) in Deutschland liegt für Männer bei 61 und für Frauen bei 65 Jahren (Robert Koch-Institut (Hrsg) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg) 2013). In den letzten Jahren konnte eine Zunahme der Inzidenz bei den unter 45 Jährigen beobachtet werden, dies betrifft insbesondere das Oropharynxkarzinom (Majchrzak et al. 2014). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt bei etwa 60% (total), wobei deutlich schlechtere Raten für bestimmte Subtypen, wie z.B. das Hypopharynxkarzinom, verzeichnet werden (Argiris et al. 2008). In Deutschland liegt die relative 5-JÜR aller Kopf-Hals-Karzinome (ausgenommen Larynxkarzinom, s.u.) für Männer bei 48% und für Frauen bei 61% (Robert Koch-Institut (Hrsg) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg) 2013).

In über 90% der Fälle handelt es sich bei Kopf-Hals-Tumoren um Plattenepithelkarzinome (engl. head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) (de

Bondt et al. 2007; Tribius & Hoffmann 2013; Wyss et al. 2013). Diese stehen an sechster Stelle der häufigsten Tumore weltweit (Barber et al. 2013; Dionne et al. 2014; Tribius & Hoffmann 2013). Ihre weltweite Inzidenz beträgt 540.000 / Jahr und ihre Mortalität 271.000 / Jahr (Majchrzak et al. 2014). Neben dem Plattenepithelkarzinom sind unter zahlreichen weiteren histologischen Typen vor allem für Tumore der großen und kleinen Speicheldrüsen, welche ca. 4% aller Kopf-Hals-Malignome ausmachen (Saleh et al. 2007), von Bedeutung: das Adenokarzinom (Kato et al. 2014), das mukoepidermoide Karzinom (Kato et al. 2014; Liu et al. 2014; Saleh et al. 2007), das adenoidzystische Karzinom (Florentine et al. 2006; Kato et al. 2014; Saleh et al. 2007), das Azinuszellkarzinom (Hoffman et al. 1999; Kato et al. 2014) sowie das Speichelgangkarzinom (Kallianpur et al. 2012).

Daneben gibt es eine Vielzahl von weiteren benignen und malignen Entitäten, von denen hier nur einige genannt werden sollen. So z.B. das pleomorphe Adenom, das Schwannom, das Hämangiom, das squamöse Papillom sowie verschiedene Lymphome (Kato et al. 2014), welche sich in der Kopf-Hals-Region manifestieren können. Letztere gehören jedoch nicht zur Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren, sondern zählen zu den hämato-onkologischen Erkrankungen. Auch das Melanom ist an dieser Stelle zu nennen, welches sowohl an den Schleimhäuten als auch in der Epidermis von Kopf und Hals vorkommt (Wu et al. 2014). Größere Bedeutung kommt hierbei den kutanen Melanomen zu, welche im Kopf-Hals-Bereich und insbesondere im Gesicht, gegenüber übrigen anatomischen Bezirken, überrepräsentiert sind (Hoersch et al. 2006).

Zusätzlich zu den genannten Tumoren, spielen auch noch einige Präkanzerosen der Schleimhäute eine bedeutende Rolle sowohl hinsichtlich ihrer Behandlung als auch ihres Potentials zu malignen Transformationen (Sturgis et al. 2004). Zu nennen sind hier insbesondere die Erythroplakie, die Leukoplakie, die orale submuköse Fibrose sowie der orale Lichen planus (Dionne et al. 2014; Reichart 2003; Reichart & Philipsen 2006; Simo et al. 2014).

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für HNSCC zählen chronischer Alkohol – und Tabakkonsum (Caley et al. 2013; Kreimer et al. 2005; Majchrzak et al. 2014; Simard et al.

2014; Sturgis et al. 2004; Wyss et al. 2013). Dies gilt sowohl für eine aktive und passive Tabakrauchexposition als auch für den Konsum rauchlosen Tabaks (Simard et al. 2014). Für Nordamerika, Lateinamerika und Europa konnte in einer Studie gezeigt werden, dass etwa ein Drittel der HNSCC auf eine Tabakexposition zurückzuführen sind (Simard et al. 2014). Die Kombination von Tabak – und Alkoholkonsum erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms gegenüber dem „Monoabusus“ einer dieser Substanzen (Argiris et al. 2008; Hashibe et al. 2009). Dem kombinierten Alkohol – und Tabakkonsum wird eine kausale Beteiligung in bis zu 75% aller HNSCC zugesprochen (Argiris et al. 2008; Negri et al. 2009; Simard et al. 2014; Sturgis et al. 2004). Alleiniger Alkoholkonsum erhöht ebenfalls das Risiko für die Entstehung von HNSCC, jedoch nicht so stark wie Tabakkonsum oder kombinierter Tabak- und Alkoholkonsum (Hashibe et al. 2009; Simard et al. 2014). Die Auswirkungen von Tabak – und / oder Alkoholkonsum sind für die jeweiligen anatomischen Bezirke unterschiedlich. Die Risikoerhöhung bei Alkohol – und Tabakkonsum fiel für Plattenepithelkarzinome des Larynx höher aus als diejenige für Plattenepithelkarzinome des Pharynx (Hashibe et al. 2009). Weiter scheint es Unterschiede für die Geschlechter zu geben. *Hashibe et al.* beschreiben, dass bei Männern die Anzahl der Fälle von HNSCC bei kombiniertem chronischem Alkohol- und Tabakkonsum höher war als bei alleinigem Tabak- oder Alkoholkonsum. Wohingegen bei Frauen die Anzahl der Fälle von HNSCC bei alleinigem Tabakkonsum höher war als bei alleinigem Alkohol – oder kombiniertem Alkohol - und Tabakkonsum (Hashibe et al. 2009).

Als weitere Risikofaktoren für HNSCC werden eine schlechte Mundhygiene, chemische Noxen, radioaktive Strahlung, Immunschwäche und Viren angesehen (Saleh et al. 2007).

Unter den Viren nimmt das humane Papillomavirus (HPV) eine herausragende Stellung ein, insbesondere der Typ 16 (Majchrzak et al. 2014), welcher als häufigster Typ bei HPV-positiven Kopf-Hals-Karzinomen nachgewiesen werden kann, gefolgt von Typ 18 als zweithäufigster Typ (Kreimer et al. 2005). HPV wird als unabhängiger Risikofaktor für HNSCC angesehen und scheint insbesondere für den Anstieg der Neuerkrankungen bei den unter 45 Jährigen verantwortlich zu sein (Majchrzak et al. 2014; Simard et al. 2014). *Kreimer et al.* berichteten in ihrer Studie aus 2005 von einer HPV Prävalenz von 26% für alle untersuchten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome (Kreimer et al. 2005). Dabei gibt es

starke Abweichungen in der Prävalenz in den jeweiligen anatomischen Unterbezirken (Mollenhauer et al. 2014). So war beispielsweise die HPV Prävalenz bei Oropharynxkarzinomen höher als in Larynxkarzinomen (Kreimer et al. 2005; Hobbs et al. 2006). Andere Autoren geben eine HPV-Assoziation für alle HNSCC von 15-25% an (Argiris et al. 2008; Mollenhauer et al. 2014). Hier wird insbesondere das HPV positive Oropharynxkarzinom als eigenständige Entität unter den Kopf-Hals-Karzinomen anerkannt (Mirghani & Blanchard 2018). Die Inzidenz des HPV positiven Oropharynxkarzinom ist hierbei vor allem in der westlichen Welt zunehmend. Ihr Anteil in Nord- und Westeuropa beträgt ca. 40% aller Oropharynxkarzinome. In Nordamerika liegt ihr Anteil über 50% und macht in den USA den Hauptanteil der Oropharynxkarzinome aus (Rietbergen et al. 2018; Beltz et al. 2018).

Dies verdeutlicht, dass das durch das HPV verursachte HNSCC, heute als eigenständige Gruppe innerhalb dieser Erkrankung angesehen wird (Eckel 2012), welche häufiger junge Menschen betrifft, weniger stark mit den „klassischen“ Risikofaktoren Tabak und Alkohol assoziiert ist (Majchrzak et al. 2014) und welche über eine günstigere Prognose verfügt (Argiris et al. 2008; Mollenhauer et al. 2014; Poling et al. 2014).

In diesem Zusammenhang wird auch das Sexualverhalten als Risikofaktor für HNSCC diskutiert, da HPV zu den sexuell übertragbaren Infektionen zählt (D'Souza et al. 2014). Diesbezüglich werden einige Sexualpraktiken mit einem hohen Risiko für HPV – Infektionen in Verbindung gebracht (Argiris et al. 2008). Auch eine hohe Anzahl von Sexualpartnern korreliert positiv mit einer HPV – Infektion (Mollenhauer et al. 2014).

Den Erkenntnissen über die Onkogenese in Zusammenhang mit HPV trägt auch die TNM Klassifikation in der derzeit gültigen 8. Auflage Rechnung. Hier wird das Oropharynxkarzinom in p16-positive und p16-negative Tumore unterteilt. Ausschlaggebend ist der immunhistochemische Nachweis einer p16-Überexpression. Für beide Gruppen existieren jeweils eigene Klassifikationen für das T- und N-Stadium. Bedeutendster Unterschied des p16-positiven Oropharynxkarzinom gegenüber dem p16 negativen Oropharynxkarzinom liegt im N-Stadium darin, dass alleine die Anzahl der betroffenen Lymphknoten das N-Stadium festlegt. Darüber hinaus gilt der HPV-Status als essentieller Prognosefaktor für das Oropharynxkarzinom welcher mit einer deutlich

besseren Prognose einhergeht als das HPV- / p16-negative Oropharynxkarzinom (Beltz et al. 2018; Wittekind 2017)

Als weiteres bedeutsames Virus im Zusammenhang mit HNSCC ist das Epstein – Barr – Virus (EBV) zu nennen. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Nasopharynxkarzinomen (Sadick et al. 2012; Sturgis et al. 2004).

Die Frage nach genetischen Faktoren, welche das Risiko für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren erhöhen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Menschen die an einer Fanconi-Anämie leiden, haben ein etwa 500-700-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HNSCC (Cohan et al. 2009). Ein höheres Risiko für das Auftreten eines HNSCC konnte auch bei Verwandten ersten Grades einer betroffenen Person festgestellt werden (Negri et al. 2009). Dieser Zusammenhang war für Geschwister höher als für Eltern-Kind-Verhältnisse (Negri et al. 2009), es bleibt dennoch unklar, ob eine genetische Prädisposition oder ein ähnliches Verhalten bezüglich der Risikofaktoren diesen Zusammenhang erklärt (Negri et al. 2009). *Hashibe et al.* zeigten, dass verschiedene genetische Varianten der Alkoholdehydrogenase (ADH) mit einem unterschiedlichen Risiko für HNSCC assoziiert sind (Hashibe et al. 2008). Möglicherweise reflektiert dieses Beispiel, sowohl die Rolle einer möglichen genetischen Disposition als auch den möglichen Einfluss eines sozio-kulturellen Konsum- / Risikoverhaltens, wenn man annimmt, dass genetische Varianten der ADH erst nach Alkoholexposition von Bedeutung sind (Negri et al. 2009).

2.1.3 Protektive Faktoren

Hier spielen vor allem diätetische Faktoren eine Rolle. Beispielsweise zeigte sich eine inverse Relation zwischen der Menge verzehrter Früchte und dem Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und dem Pharynx (Sturgis et al. 2004). In einer chinesischen Studie wurde gezeigt, dass der Verzehr von Zitrusfrüchten sowie von grünem und gelbem Gemüse mit einem verringerten Risiko für das Auftreten von Larynxkarzinomen assoziiert war (Sturgis et al. 2004). Studien aus Japan zeigten, dass regelmäßiger Genuss von grünem Tee sowohl das Risiko für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms senkt, als auch den Progress von Leukoplakien verringern kann

(Yuan 2013). Ferner wurden auch für die Vitamine C und E protektive Effekte beschrieben (Sturgis et al. 2004).

2.2 Grundlagen

In den folgenden Abschnitten sollen die Tumore, welche in dieser Studie untersucht wurden, genauer besprochen werden. Das Schilddrüsenkarzinom wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt und wird im Folgenden daher auch nicht näher thematisiert. Die Einteilung der Kopf-Hals-Tumore erfolgt unter anderem anhand der TNM-Klassifikation. Für die vorliegende Studie wurde die TNM-Klassifikation in der 7. Auflage verwendet. Die jeweiligen T-Stadien werden bei den einzelnen Tumoren vorgestellt. Für das Nodalstadium wird, mit Ausnahme für das Nasopharynxkarzinom (s.u.), einheitlich folgende Einteilung verwendet:

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Solitäre, ipsilaterale Lymphknotenmetastase <3 cm in größter Ausdehnung
N2a	Solitäre, ipsilaterale Lymphknotenmetastase größer 3 cm aber nicht größer 6cm in größter Ausdehnung
N2b	Multiple ipsilaterale Lymphknotenmetastasen <6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten <6cm in größter Ausdehnung
N3	Lymphknotenmetastase(n) größer 6 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 2-1: Nodalstadien der Kopf-Hals-Tumore, ausgenommen Nasopharynxkarzinom

Für das Stadium der Fernmetastasierung wird einheitlich für alle Tumore folgende Einteilung verwendet:

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 2-2: Metastasierungsstadium bei Kopf-Hals-Tumoren

2.2.1 Das Mundhöhlenkarzinom

Zum Mundhöhlenkarzinom zählen Karzinome der Wangenschleimhaut, des retromolaren Dreiecks, des Alveolarfortsatzes, des harten Gaumens, der vorderen zwei Drittel der Zunge, des Mundbodens, des Vestibulum Oris und des nicht keratinisierten Lippenrots (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg) 2012). Die Vorderseite des weichen Gaumens wird

von einigen Autoren zur Mundhöhle, von anderen zum Oropharynx gezählt (s.u.). In über 90% der Fälle handelt es sich beim Mundhöhlenkarzinom um Plattenepithelkarzinome (Barnes et al. 2005). Die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms in Deutschland beträgt etwa 3600 Fälle pro Jahr. Männer sind ca. dreimal häufiger davon betroffen als Frauen (de Camargo Cancela et al. 2012).

Die Hauptrisikofaktoren für das Mundhöhlenkarzinoms sind chronischer Alkohol – und / oder Tabakkonsum. Die Rolle einer HPV-Infektion als möglicher ursächlicher Faktor für das Mundhöhlenkarzinom, ist noch nicht abschließend geklärt (Chaturvedi et al. 2013). Das Kauen von Betelnüssen, wie es in einigen Ländern Asiens wie z.B. Taiwan weit verbreitet ist, stellt einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms dar (Argiris et al. 2008; Goldenberg et al. 2004; Majchrzak et al. 2014; Sturgis et al. 2004). Auch das Kauen von „Khat“, ein Strauch dessen Blätter vor allem im Jemen und anderen Ländern des mittleren Ostens konsumiert wird, steht unter Verdacht das Risiko für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen zu erhöhen (Goldenberg et al. 2004). Ferner stellen eine schlechte Mundhygiene, eine reduzierte Immunlage und ein erosiver Lichen planus weitere Risikofaktoren für das Mundhöhlenkarzinom dar (Beck-Mannagetta & Hutarew 2009).

Der orale Lichen planus und die orale Leukoplakie zählen zu den bedeutsamsten potenziell malignen Veränderungen („Präkanzerosen“) der Mundhöhle (Beck-Mannagetta & Hutarew 2009).

In frühen Stadien ist das Mundhöhlenkarzinom meist symptomlos oder symptomarm. Diskrete Schleimhautveränderungen wie z.B. eine raue Schleimhautoberfläche oder (Zahnfleisch-)Blutungen werden zunächst meist ignoriert. Reizungen durch scharfe oder salzige Speisen, Schwellung, Schmerzen und nicht heilende Wunden treten erst im weiteren Verlauf auf. Schluckbeschwerden, Störungen beim Sprechen, Exulzerationen und Foetor ex ore sowie Lymphknotenschwellungen weisen auf ein fortgeschrittenes Stadium hin (Beck-Mannagetta & Hutarew 2009). In 99% der Fälle weisen Mundhöhlenkarzinome ein endophytisches Wachstum auf, welches sich lediglich als induriertes Ulkus darstellt (Saleh et al. 2007). Prädilektionsstellen für das Mundhöhlenkarzinom sind die Zunge, der Mundboden, die Gingiva, die

Wangenschleimhaut sowie das Vestibulum oris (Beck-Mannagetta & Hutarew 2009). Die lymphatische Metastasierung erfolgt überwiegend in die submentalen, submandibulären sowie in die oberen und mittleren jugulären Lymphknoten (Level I-III). In 20-40% aller Fälle liegen zum Zeitpunkt der Diagnose okkulte Lymphknotenmetastasen vor. Mittelliniennahe Karzinome sowie Karzinome des Mundbodens neigen zu einer beidseitigen Metastasierung (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg) 2012). Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM Klassifikation (Tab 2-3).

T1	Tumor misst weniger als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor misst mehr als 2 cm, aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Lippe: Tumor infiltriert durch die Kortikalis den N. alveolaris inferior, in den Mundboden oder die Haut von von Kinn und / oder Nase. Mundhöhle: Tumor infiltriert durch die Kortikalis die äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T4b	Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis oder ummauert A. carotis int.

Tabelle 2-3: Tumorstadien des Mundhöhlenkarzinoms

2.2.2 Das Oropharynxkarzinom

In 85-90% aller Fälle handelt es sich bei Oropharynxkarzinomen um Plattenepithelkarzinome (Ryan Camilon et al. 2014). Plattenepithelkarzinome des Oropharynx machen fast 50% aller HNSCC aus (Barber et al. 2013). Seltener histologischen Entitäten sind u.a. das lymphoepitheliale Karzinom (0,8-2%), das Spindelzellkarzinom und das adenosquamöse Karzinom (Barnes et al. 2005). Die Inzidenz des Oropharynxkarzinoms (Tonsille, weicher Gaumen, Uvula, Zungentonsille, Oropharynx) in Deutschland liegt bei ca. 3500 Fällen pro Jahr. Männer sind etwa fünfmal häufiger davon betroffen als Frauen (de Camargo Cancela et al. 2012). Bei einigen HNSCC wie z.B. dem Larynxkarzinom oder dem Hypopharynxkarzinom wird in vielen

Ländern eine abnehmende Inzidenz verzeichnet, wohingegen dazu beim Oropharynxkarzinom eine weltweite Zunahme der Inzidenz beobachtet wird (Tribius & Hoffmann 2013). Die höchste Inzidenzrate bei Männern, in den entwickelten Ländern, findet sich in der Altersgruppe der 60 bis 64 Jährigen und bei Frauen in der Gruppe der 65 bis 79 Jährigen (de Camargo Cancela et al. 2012). Zu den wichtigsten Ursachen zählen chronischer Alkohol – und Tabakkonsum (Barber et al. 2013; Baumeister et al. 2014; Pytynia et al. 2014; Ryan Camilon et al. 2014) sowie eine Infektion mit HPV (Barber et al. 2013; D’Souza et al. 2014; Majchrzak et al. 2014; Pytynia et al. 2014). Aufgrund der starken Assoziation einer HPV-Infektion mit dem Oropharynxkarzinom (Hobbs et al. 2006; Kreimer et al. 2005; Majchrzak et al. 2014; Poling et al. 2014) unterteilt man es ätiologisch in zwei Untergruppen: das HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom und das nicht-HPV-assoziierte / noxenassozierte Oropharynxkarzinom (Mollenhauer et al. 2014; Poling et al. 2014). Patienten der Gruppe HPV-assoziiertes-Oropharynxkarzinome sind häufiger männlich, jünger und verfügen über einen höheren sozioökonomischen Status, wodurch sich diese Gruppe auch durch demographische Merkmale von den noxenassozierten Oropharynxkarzinomen abgrenzt (Baumeister et al. 2014; D’Souza et al. 2014). In einigen Subtypen des Oropharynxkarzinoms, wie z.B. dem Tonsillenkarzinom und dem Zungengrundkarzinom, finden sich HPV-Prävalenzraten von bis zu 90% (Baumeister et al. 2014). Die Stadieneinteilung für das Tumorstadium zeigt Tabelle 2-4.

T1	Tumor misst weniger als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor misst mehr als 2 cm, aber weniger als 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur linguale Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen, Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: M. pterygoideus, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder ummauert A. carotis

Tabelle 2-4: Tumorstadien des Oropharynxkarzinoms

Tumorlokalisationen: am häufigsten sind Oropharynxkarzinome in der Tonsillenloge und den Tonsillen (tonsillae palatinae) lokalisiert. Etwa 75-80% aller Oropharynxkarzinome haben dort ihren Ursprung. Symptomatisch werden sie durch Schluckbeschwerden, ausstrahlende Schmerzen in die Ohren, eingeschränkte Zungenmobilität sowie durch Blutungen und Trismus in fortgeschrittenen Stadien. Oft werden sie erst spät diagnostiziert und bei Infiltration des weichen Gaumens können sie sich in entfernte Strukturen ausbreiten (s.u.) (Saleh et al. 2007; Cohan et al. 2009).

Zungengrundkarzinome weisen in vielen Fällen nur eine geringe histologische Differenzierung auf und tendieren dadurch oft zu aggressivem Wachstum. Auch ein submuköses Wachstum findet sich häufig. Häufigstes Symptom des Zungengrundkarzinoms ist ein persistierender Halsschmerz im Bereich des Schlundes. Aufgrund der Lokalisation und der Tendenz zum submukösen Wachstum entgehen die Karzinome zunächst oft der klinischen Untersuchung. Auch eine submuköse Tumorausbreitung in den sublingualen Raum, den weichen Gaumen, den Hypopharynx und den Larynx ist möglich (Saleh et al. 2007; Cohan et al. 2009).

Tumore, die vom weichen Gaumen ausgehen und auf ihn begrenzt bleiben, sind selten. Überwiegend sind sie auf der oralen Seite des weichen Gaumens lokalisiert und werden meist früh diagnostiziert, da sie einer visuellen Inspektion sehr gut zugänglich sind, obgleich sie zunächst meist asymptomatisch sind. Aufgrund ihrer Tendenz zu submukösem Wachstum und der fehlenden anatomischen Barrieren, können sich Karzinome des weichen Gaumens entlang der Gaumenbögen über eine Infiltration von Muskelfaszien in die Tonsillenlogen, den Mundboden, den Zungengrund oder die Schädelbasis ausbreiten. In der Regel sind Karzinome des weichen Gaumens gut differenziert und besitzen die beste Prognose aller Oropharynxkarzinome. Mittellinienüberschreitendes Wachstum und / oder bilaterale Läsionen gehen mit einer wesentlich schlechteren Prognose einher. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass der weiche Gaumen der häufigste Manifestationsort von Karzinomen der kleinen Speicheldrüsen ist (Saleh et al. 2007; Cohan et al. 2009).

Karzinome der Rachenwand sind ebenfalls selten und werden oft nur durch eine ausgedehnte Tumorgröße symptomatisch, wodurch sie meist erst in fortgeschrittenen

Stadien diagnostiziert werden. Außerdem neigen sie zu einer retropharyngealen Infiltration und Ausbreitung (Saleh et al. 2007; Cohan et al. 2009).

2.2.3 Das Hypopharynxkarzinom

Etwa 95% aller Hypopharynxkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, daneben finden sich auch Spindelzellkarinome, basosquamöse Karzinome und Karzinome der kleinen Speicheldrüsen. Das Erkrankungsverhältnis von Männern zu Frauen beträgt etwa 3:1. In der Mehrzahl der Fälle liegt als Ursache ein chronischer Tabak – und / oder Alkoholkonsum zugrunde (Reimann, Horger & Schulze 2013; Becker et al. 2008). Die Stadieneinteilung für das Tumorstadium zeigt Tabelle 2-5. Das Hypopharynxkarzinom zeigt eine hohe initiale Metastasierungsrate von bis zu 25% (Barbara Dietl et al. 2007). Die 5-JÜR liegt bei 25-40% (Reimann, Horger & Schulze 2013; Braakhuis et al. 2014).

T1	Tumor ist auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und / oder 2 cm oder weniger in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor befällt mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2cm jedoch nicht mehr als 4 cm in seiner größten Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor größer 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen z.B. Schilddrüse, Zungenbein, Schild-/Ringknorpel, Ösophagus
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, umschließt die A. Carotis oder infiltriert das Mediastinum

Tabelle 2-5: Tumorstadien des Hypopharynxkarzinoms

2.2.4 Das Larynxkarzinom

Etwa 90 – 95% der Larynxkarzinome sind Plattenepithelkarzinome (Becker et al. 2009; Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013). Neben dem Plattenepithelkarzinom finden sich seltenere Entitäten wie z.B. das Adenokarzinom, das Pseudosarkom und das Spindelzellkarzinom (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013). Die Inzidenz in Europa für das Jahr 2008 betrug 3,4/100.000 und die Mortalität 1,6/100.000. Männer erkranken häufiger als Frauen, das Geschlechterverhältnis in Deutschland liegt bei 7:1 (Pantel &

Guntinas-Lichius 2012). Das Erkrankungsalter liegt in den meisten Fällen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Simo et al. 2014). In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter für Frauen bei 63 und für Männer bei 66 Jahren. Die relative 5-JÜR für Frauen und Männern wird aktuell (2010) mit 65% angegeben (Robert Koch-Institut (Hrsg) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg) 2013). Als ursächliche Faktoren für das Larynxkarzinom sind an erster Stelle Rauchen und Alkoholkonsum zu nennen (Becker 1998; Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013; Simo et al. 2014). Der kombinierte Alkohol- und Tabakkonsum geht beim Larynxkarzinom mit einer mehr als additiven Risikoerhöhung einher (Simo et al. 2014). Ferner stehen ein niedriger sozioökonomischer Status und gastroösophagealer Reflux mit einem erhöhten Risiko für Larynxkarzinome in Verbindung (Simo et al. 2014; Sturgis et al. 2004). Auch Umweltfaktoren und berufliche Schadstoffexposition spielen eine Rolle bei der Entstehung von Kehlkopfkarzinomen. Eine chronische Asbestexposition führt zu einem erhöhten Risiko für Larynxkarzinome. Weitere Substanzen die unter Verdacht stehen das Risiko für Kehlkopfkarzinome zu erhöhen sind u.a. Zementstaub und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Maier & Tisch 1999). Typische Symptome des Larynxkarzinoms sind Heiserkeit (länger als vier Wochen bestehend), Dysphonie, Atembeschwerden bis hin zu Dyspnoe, Schluckbeschwerden, Globusgefühl, Halsschmerz, ausstrahlende Schmerzen in die Ohren sowie zervikale Lymphknotenschwellung (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013; Simo et al. 2014).

Entsprechend ihrer Lage werden die Larynxkarzinome in supraglottische (Tab. 2-6), glottische (Tab. 2-7) und infraglottische (Tab. 2-8) Karzinome eingeteilt (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013). Als transglottische Tumore werden Tumore bezeichnet die sowohl den supraglottischen als auch den glottischen Raum befallen (Becker et al. 2008; Saleh et al. 2007). Supraglottische Karzinome machen etwa 20-35% aller Larynxkarzinome aus (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013). Sie können über die natürlichen Perforationen der Epiglottis den präepiglottischen Raum infiltrieren und sich von dort ausgehend über den paraglottischen Raum submukös ausbreiten (Becker et al. 2008; Saleh et al. 2007). Sie neigen zur frühen und beidseitigen Metastasierung in die regionären Lymphknoten (Saleh et al. 2007).

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt; normale Stimmlippenbeweglichkeit;
T2	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk der Supraglottis / Glottis oder einer Region außerhalb der Supraglottis; keine Fixation des Larynx;
T3	Tumor auf Larynx begrenzt; fixierte Stimmlippen und / oder Invasion von: Postkrikoidbezirk, präepiglottischen Gewebes und / oder geringfügiger Erosion des Schildknorpels
T4a	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und / oder breitet sich außerhalb des Larynx aus (z.B. Trachea, Schilddrüse, Ösophagus, Weichteile des Halses)
T4b	Tumor infiltriert Prävertebralraum / mediastinale Strukturen oder umschließt A. Carotis interna

Tabelle 2-6: Tumorstadien des supraglottischen Larynxkarzinoms

Glottische Karzinome bilden die größte Gruppe der Larynxkarzinome. Ihre Häufigkeit wird mit 50-70% angegeben (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013). In der Mehrzahl der Fälle entspringen sie der anterioren Hälfte der Stimmlippen (Becker et al. 2008; Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013; Saleh et al. 2007). Dieser Bereich zeichnet sich durch avaskuläres dichtes fibroelastisches Gewebe aus, welches zunächst eine rasche Ausbreitung limitiert (Saleh et al. 2007). Mit Erreichen der vorderen Kommissur, kann sich das Karzinom leicht auf die übrigen Bezirke des Larynx ausbreiten (Becker et al. 2008; Saleh et al. 2007). Die lymphatische Metastasierung erfolgt bilateral in die regionären Halslymphknoten. Bei Begrenzung des Tumors auf die Glottis kommt es selten zu einer Metastasierung (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013).

T1	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt; mit / ohne Befall der vorderen / hinteren Kommissur; normale Stimmlippenbeweglichkeit
T1a	Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
T1b	Befall beider Stimmlippen
T2	Ausbreitung des Tumors auf Supraglottis und / oder Subglottis; eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit;
T3	Tumor auf Larynx begrenzt; fixierte Stimmlippen und / oder Invasion des Postkrikoidbezirks und / oder des paraglottischen Raums mit geringfügiger Erosion des Schildknorpels
T4a	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und / oder breitet sich außerhalb des Larynx aus (z.B. Trachea, Schilddrüse, Ösophagus, Weichteile des Halses)
T4b	Tumor infiltriert Prävertebralraum / mediastinale Strukturen oder umschließt A. Carotis interna

Tabelle 2-7: Tumorstadien des glottischen Larynxkarzinoms

Infraglottische Karzinome sind selten und machen nur ca. 2-6% aller Larynxkarzinom aus (Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013). Sie haben eine Tendenz zur frühen Invasion umliegender Strukturen wie Schildknorpel, Trachea, Schilddrüse, Ösophagus und Hypopharynx. Lymphknotenmetastasen treten häufiger auf als beim glottischen Larynxkarzinom. Eine metastatische Absiedelung kann dabei in tracheale, mediastinale und juguläre Lymphknoten erfolgen (Becker et al. 2008; Reimann, Horger, Mauz, et al. 2013).

T1	Tumor auf Subglottis begrenzt;
T2	Ausbreitung des Tumors auf eine oder beide Stimmlippen; Stimmlippenbeweglichkeit normal oder eingeschränkt;
T3	Tumor auf Larynx begrenzt; Stimmlippenfixation;
T4a	Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und / oder breitet sich außerhalb des Larynx aus (z.B. Trachea, Schilddrüse, Ösophagus, Halsweichteile)
T4b	Tumor infiltriert Prävertebralraum / mediastinale Strukturen oder umschließt A. Carotis interna

Tabelle 2-8: Tumorstadien des subglottischen Larynxkarzinoms

2.2.5 Das Nasopharynxkarzinom

Das Nasopharynxkarzinom ist ein relativ seltenes Karzinom aus der Gruppe der Kopf-Hals-Tumore (Euler et al. 2009; Romann et al. 2011). Die weltweite Inzidenz für das Jahr 2012 betrug laut der „International Agency for Research on Cancer (IARC)“ 86691 Neuerkrankungen. Es bestehen starke geographische Unterschiede in der Inzidenz. 71,5% aller Nasopharynxkarzinome wurden in Süd-Ost- und Ost-Asien registriert, wohingegen nur 2,6% der Fälle in Nordamerika auftraten (Barnes et al. 2005; Huang et al. 2015). Die Inzidenz in Europa beträgt ca. 0,5/100000 (Euler et al. 2009) und macht damit etwa 0,2% aller Tumorerkrankungen in Europa aus (Sadick et al. 2012). Die Inzidenz in Asien beträgt etwa 20-50/100000 (Euler et al. 2009; Huang et al. 2015). Tumore des Nasopharynx machen in Asien einen Anteil von circa 18% aller Neoplasien aus (Sadick et al. 2012). Am häufigsten findet sich unter den Nasopharynx Tumoren das Plattenepithelkarzinom des Nasopharynx, welches in drei Typen eingeteilt wird und ca. 70% aller Nasopharynx Tumore ausmacht (Barnes et al. 2005; Bootz 2000; Euler et al. 2009; Romann et al. 2011). Die Einteilung erfolgt nach einem Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in drei Typen. Beim WHO Typ 1 handelt es sich um das verhornende Plattenepithelkarzinom, beim Typ 2 um das nicht-verhornende (differenzierte) Karzinom und beim Typ 3 um das nicht-verhornende undifferenzierte Karzinom („Schmincke-Tumor“ oder auch lymphoepitheliales Karzinom genannt) (Barnes et al. 2005; Euler et al. 2009). In Gebieten mit hoher Inzidenz dominiert der Typ 3 (ca. 95%) (Euler et al. 2009; Barnes et al. 2005). Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der TNM-Klassifikation (Tab. 2-9 und Tab. 2-10). Neben dem Nasopharynxkarzinom kommen auch Lymphome vor, welche einen Anteil von ca. 20% aller Tumore des Nasopharynx ausmachen (Euler et al. 2009). Die übrigen 10% verteilen sich auf seltenere Entitäten wie das Adenokarzinom, das adenoidzystische Karzinom, das Sarkom und das Melanom (Euler et al. 2009). Die meisten Erkrankungen treten nach dem 30. Lebensjahr auf, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Männer sind etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen (Barnes et al. 2005). Als Ursachen gelten unter anderem eine Schadstoffexposition gegenüber Formaldehyd, (Hart-) Holzstäuben, Zigarettenrauch und ein übermäßiger Genuss von salz-konserviertem Fisch (Barnes et al. 2005; Euler et al. 2009). Es besteht außerdem eine hohe Assoziation zwischen einer EBV Infektion und dem Auftreten eines Nasopharynxkarzinoms. Hier zeigten sich insbesondere hohe IgA-

Titer gegen EBV bei großen Tumoren, sodass hier eine onkogenetische Genese angenommen wird (Barnes et al. 2005; Euler et al. 2009). EBV assoziierte Nasopharynxkarzinome machen in Mitteleuropa ca. ein Drittel aller Plattenepithelkarzinome des Nasopharynx aus (Romann et al. 2011). Die Rolle eines übermäßigen bzw. regelmäßigen Alkoholkonsums, bleibt in Bezug auf die Ätiologie des Nasopharynxkarzinoms weiterhin unklar (Euler et al. 2009). Das Nasopharynxkarzinom weist zudem ein submuköses Wachstumsmuster auf, wodurch es einer chirurgischen Therapie oftmals nicht zugänglich ist (Sadick et al. 2012).

Symptomatisch werden Tumore des Nasopharynx oftmals über Kopfschmerzen, Nasenatmungsbehinderung, therapieresistente Verschleimungen, einen refraktären Paukenerguss, Nasenbluten und zervikale Lymphknotenschwellung. Etwa 10% der Tumore verlaufen asymptomatisch (Barnes et al. 2005; Waldfahrer et al. 2008). Nasopharynxkarzinome zeigen oftmals ein aggressives Wachstum mit früher Infiltration benachbarter Strukturen und überproportionaler lymphatischer und hämatogener Metastasierung. So finden sich in bis zu 30% der Fälle Fernmetastasierungen (Barnes et al. 2005; Huang et al. 2015; Beer et al. 2000; Romann et al. 2011). Häufigster Ausgangspunkt von Nasopharynxkarzinomen ist die „Rosenmüller-Grube“ an der Seitenwand des Nasopharynx (Romann et al. 2011)

T1	Tumor auf Nasopharynx begrenzt oder mit Ausbreitung auf den Oropharynx und / oder Nasenhöhle
T2	Tumor mit parapharyngealer Ausbreitung
T3	Tumor infiltriert knöcherne Strukturen der Schädelbasis und / oder Nasennebenhöhlen
T4	Tumor breitet sich intrakraniell aus und / oder infiltriert Hirnnerven, Fossa orbitalis, Hypopharynx, Fossa infratemporalis, Spatium masticatorium

Tabelle 2-9: Tumorstadien des Nasopharynxkarzinoms

Abweichend zu den übrigen Kopf-Hals-Tumoren besteht für das Nasopharynxkarzinom eine andere Stadieneinteilung für das Nodalstadium.

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
----	--

N1	unilaterale Metastase(n) in Halslymphknoten und / oder uni- oder bilaterale Metastase(n) in retropharyngealen Lymphknoten kranial der Supraklavikulargrube, 6cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten von max. 6 cm Größe, oberhalb der Supraclaviculargrube
N3a	Metastasen größer als 6 cm
N3b	Ausdehnung in die Supraclaviculargrube

Tabelle 2-10: Nodalstadien des Nasopharynxkarzinoms

2.2.6 Tumore der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen

Die Tumore der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen sollen, aufgrund ihrer geringen Anzahl in der vorliegenden Studie, hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Tumore der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen machen ca. 3% aller Kopf-Hals-Tumore aus. Die Inzidenz liegt bei etwa 1/100000. In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome (Barnes et al. 2005; Ansa et al. 2013). Neben dem Plattenepithelkarzinom kommen auch Adenokarzinome, adenoidzystische Karzinome, Transitionalzellkarzinome, verruköse Karzinome und mukoepidermoide Karzinome vor (Ansa et al. 2013). Am häufigsten betroffen sind mit 60% die Sinus maxillaris. Etwa 20-30% der Tumore entstehen in der Nasenhaupthöhle, 10-15% in den Ethmoidalzellen, sowie je etwa 1% im Sinus frontalis und Sinus sphenoidalis (Barnes et al. 2005). Hohe Inzidenzraten finden sich insbesondere in Afrika und Asien, hier besonders bei japanischen Männern. Männer sind im Allgemeinen häufiger betroffen als Frauen (Ansa et al. 2013). Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Karzinoms der Nasenhaupt- und Nebenhöhle gehören unter anderem eine Exposition gegenüber Holzstäuben, Nickel, industriellen Duft- und Aromastoffen, Formaldehyd sowie Textilstäube. Außerdem wird ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum, chronischer Sinusitis, allergischer Rhinitis und der Polyposis nasi und dem Auftreten von Karzinomen der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen vermutet (Ansa et al. 2013; Barnes et al. 2005). Holzstäube insbesondere von Harthölzern wie Buche und Eiche stehen dabei vor allem in Zusammenhang mit dem Auftreten von Adenokarzinomen der Nasennebenhöhlen (Barnes et al. 2005). Aufgrund des zunächst häufig asymptomatischen und exophytischen Wachstums in das Lumen der betroffenen Nasen(neben)höhle, werden

die Tumore häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Durch die enge anatomische Lagebeziehung zur Orbita und Schädelbasis und den meist fortgeschrittenen Tumoren bei Diagnosestellung, gestaltet sich die Therapie oft schwierig, was in sich auch in einer niedrigen 5-JÜR widerspiegelt (Ansa et al. 2013). Nachfolgend die Stadieneinteilung für Tumore der Kieferhöhle (Tab. 2-11) sowie der Nasenhöhle und der Siebbeinzellen (Tab. 2-12).

T1	Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt, ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens (ausgenommen die posteriore Wand) einschließlich Ausdehnung auf harten Gaumen und / oder mittleren Nasengang
T3	Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygoidea, Sinus ethmoidalis
T4a	Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Processus pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle
T4b	Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N. trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus

Tabelle 2-11: T-Stadien bei Tumoren der Kieferhöhle

T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirkes oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasenhöhle-Siebbeinzellen-Areals, mit oder ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor breitet sich in die mediale Orbita oder den Orbitaboden oder in die Kieferhöhle, harten Gaumen oder Lamina cribrosa aus
T4a	Tumor infiltrierte eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase oder Wange, minimale Ausbreitung in die

	vordere Schädelgrube, Processus pterygoideus, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle
T4b	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven ausgenommen den maxillären Ast des N.trigeminus (V2), Nasopharynx, Clivus

Tabelle 2-12: T-Stadien bei Tumoren der Nasenhöhle und Siebbeinzellen

2.3 Diagnostik und Bildgebung

2.3.1 Prätherapeutisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen bei Kopf-Hals-Tumoren ist für die verschiedenen Tumorentitäten und Lokalisationen im Wesentlichen gleich. Geeignete Screening-Methoden für HNSCC stehen aktuell nicht zur Verfügung (Argiris et al. 2008). Die Stadieneinteilung der Tumore erfolgt im Allgemeinen nach dem TNM-System, welches ausschließlich bei epithelialen Tumoren angewendet wird (Sadick et al. 2012; Saleh et al. 2007). Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung, welche insbesondere die Palpation des Halses und die vollständige Inspektion der Mundhöhle und des Rachens umfasst (Vergez et al. 2013; Waldfahrer et al. 2008) erfolgen zur weiteren Diagnostik und Beurteilung des Lymphknotenstatus, der Tumorgroße, Tumorausbreitung sowie einer möglichen Infiltration benachbarter Strukturen (T – und N – Staging) eine Darstellung der Halsweichteile mittels Ultraschall (US), eine Panendoskopie mit Probenentnahme (PE), meist in Allgemeinanästhesie, eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) und / oder Magnetresonanztomographie (MRT) (Argiris et al. 2008; Sadick et al. 2012; Saleh et al. 2008; Saleh et al. 2007; Vergez et al. 2013; Waldfahrer et al. 2008). Dabei sollte das Untersuchungsgebiet der Schnittbildgebung einen Bereich von der Schädelbasis bis zur Trachealbifurkation umfassen (Sadick et al. 2012). Zur Suche nach Fernmetastasen kommen diverse bildgebende Verfahren zum Einsatz, unter anderem die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme, die Sonographie des Abdomens, die CT des Thorax und des Abdomens, die MRT des Abdomens, die Skelettszintigraphie, die konventionelle Röntgenaufnahme des Skeletts sowie in bestimmten Fällen auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), meist in Kombination mit der CT als sogenannte PET-CT (Argiris et al. 2008; Becker et al. 2009; de Monès et al. 2013; Saleh et al. 2008).

Es ist anzumerken, dass es aktuell kein standardisiertes Konzept für das Tumorstaging gibt. Einzig für das Mundhöhlenkarzinom gibt es eine S3-Leitlinie, die auch Aussagen zur prätherapeutischen Diagnostik beinhaltet.

Zur Abklärung einer synchronen Zweit-Neoplasie wird oft eine CT des Thorax, welche im Rahmen des Stagings oder auch als Ergänzung dazu erfolgen kann, sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt (de Monès et al. 2013; Sadick et al. 2012). Ergänzt werden können diese Untersuchungen, je nach Befund und Klinik, u.a. durch eine flexible Bronchoskopie und eine PET-CT (de Monès et al. 2013).

2.4 Fragestellung

Ziel der Studie war es die bildgebende Diagnostik im Rahmen des Tumorstagings bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Bildgebung zu evaluieren. Bei der Genauigkeit der Bildgebung wurde ein Vergleich der radiologischen Untersuchungen mit dem der histologischen Untersuchung durchgeführt und auf exakte Übereinstimmung überprüft.

Bei der Ausbreitungsdiagnostik wurde analysiert, ob es Untersuchungen gab, die besonders häufig Hinweise für eine Metastasierung erbrachten, zum anderen, ob Metastasen oder Hinweise auf Metastasen bei bestimmten Tumoren häufiger gefunden wurden als dies bei anderen Tumoren der Fall war.

3 Studie, Methoden und Statistik

3.1 Studie

Die vorliegende Studie ist eine vergleichende retrospektive Studie zu den Ergebnissen des Tumorstaging und der Tumortherapie bei Patienten und Patientinnen mit Kopf-Hals-Tumoren.

Der Erfassungszeitraum der Studie erstreckte sich von Januar 2006 bis September 2010. Es wurden alle Patienten und Patientinnen eingeschlossen, die ein Tumorstaging durchliefen und einer anschließenden Tumortherapie zugeführt wurden.

3.2 Methoden

Zur Erfassung der Stagingergebnisse und der jeweiligen Therapie wurden die Befunde der digitalen Krankenakte des Patienten hinsichtlich der Staginguntersuchungen und der Therapie ausgewertet. Erfasst wurde dabei das Tumorstadium nach radiologischem Staging und das pathologische Tumorstadium (pTNM) nach einer operativen Therapie. Die Stadieneinteilung erfolgte anhand der TNM-Klassifikation in der 7. Auflage. Hierbei wurden nur geringe Änderungen gegenüber der 6. Auflage vorgenommen. Die Neuerungen waren wie folgt: Oropharynxkarzinom Stadium T3 wurde um den Zusatz „oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis“ ergänzt; Hypopharynxkarzinom Stadium T1 wurde geändert in „Tumor ... und / oder 2cm oder weniger in größter Ausdehnung“; Nasopharynxkarzinom Stadium T1 wurde um den Zusatz „... oder mit Ausbreitung auf den Oropharynx und / oder Nasenhöhle“ ergänzt, außerdem entfielen das Stadium T2a und T2b, das Stadium T2 wurde geändert in „Tumor mit pharyngealer Ausbreitung“, Stadium T3 wurde geändert in „Tumor infiltriert Knochenstrukturen der Schädelbasis...“; Bei Karzinomen der Kieferhöhle entfiel im Stadium T4a die Infiltration der Siebbeinzellen, es wurde die Infiltration der Keilbeinhöhle stattdessen aufgenommen. Außerdem wurde beim Nasopharynxkarzinom das Stadium N1 geändert von „Metastase(n) in unilateralen Lymphknoten über der Supraklavikulargrube, 6cm oder weniger in größter Ausdehnung“ in „ unilaterale Metastase(n) in Halslymphknoten und / oder uni- oder bilaterale Metastase(n) in retropharyngealen Lymphknoten kranial der Supraklavikulargrube, 6cm oder wenige in

größter Ausdehnung“ geändert. Neu aufgenommen in der 7.Auflage wurde das maligne Melanom des ober Aerodigestivtraktes (Wittekind et al. 2002; Wittekind & Meyer 2010).

Bei den Karzinomen des Hypopharynx und des Larynx fließt in das Staging der Tumore der klinische Befund der Beweglichkeit des Hemilarynx bzw. der Stimmbänder mit ein und diskriminiert T2 von T3 Stadien. Neben diesem klinischen Kriterium wird bei den genannten Karzinomen eine Diskriminierung in T2 oder T3-Stadium auch durch die Größe / Ausdehnung oder Infiltration benachbarter Strukturen vorgenommen. Die Beweglichkeit der Stimmbänder und des Hemilarynx sind weder der Bildgebung noch der histologischen Untersuchung zugänglich. Die T2- und T3 Stadien von Hypopharynx- und Larynxkarzinom der vorliegenden Studie wurden anhand der Ausdehnungs- und Infiltrationskriterien erfasst.

Ferner wurde die Art der Tumorthherapie, die Ergebnisse der Bildgebung zur Metastasensuche, die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen sowie das Auftreten von Rezidiven und Spätmetastasierungen erfasst. Das Tumorstaging und die Suche nach Fernmetastasen umfasste dabei folgende Untersuchungen: die CT der Halsregion und / oder der Nasennebenhöhlen, die CT des Thorax, die CT des Abdomens, die MRT der Halsregion und / oder der Nasennebenhöhlen, die MRT des Abdomens, die Sonographie des Abdomens, die Skelettszintigraphie, das konventionelle Röntgen des Skeletts, die Ösophagogastroduodenoskopie, die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax sowie die Biopsie von metastasenverdächtigen Läsionen. Nicht jeder Patient, welcher in die Studie eingeschlossen wurde, durchlief dabei alle Untersuchungen. Welche Untersuchungen veranlasst und durchgeführt wurden, war die Entscheidung der behandelnden Ärzte.

Es wurden jeweils nur die schriftlichen Befunde der Untersuchung berücksichtigt. Bildmaterial wurde nicht ausgewertet. Es konnten nur solche Befunde berücksichtigt werden, die einen zweifelsfreien und eindeutigen Schluss in Bezug auf die jeweilige Untersuchung zuließen. Dies bedeutete, dass entweder bereits eine Beurteilung des Befundes vorlag (Angabe des TNM-Stadiums) oder ein eindeutige Beurteilung / Stadieneinteilung anhand des Befundes durch eine exakte Beschreibung (Ausdehnung, Infiltration, etc.) möglich war. Nicht eindeutige Befunde wurden nicht berücksichtigt.

Lagen zwei sich ergänzende Untersuchungen, wie beispielsweise eine CT als auch eine MRT der Halsregion vor, so wurden beide Befunde erfasst und hinsichtlich der Übereinstimmung mit dem pathologischen Befund getrennt ausgewertet.

Bezüglich der Tumornachsorge erfolgte die Auswertung anhand einer klassischen Patientenakte, da diese Untersuchungen ambulant durchgeführt wurden und zum Zeitpunkt der Datenerfassung keine digitale Patientenakte für ambulante Untersuchungen vorlag. Hierbei wurde erfasst, ob sich ein Anhalt für ein Rezidiv ergab und nach welchem Zeitraum das Rezidiv auftrat.

Für die Rezidiverkrankung war vorrangig von Bedeutung, an welcher Lokalisation das Rezidiv auftrat und welches Ausmaß das Rezidiv annahm. Ferner wurde berücksichtigt, ob sich zum Zeitpunkt des Rezidivs Anhalte für eine Fernmetastasierung (Re-Staging) ergaben.

3.3 Statistik

Zur Auswertung der Daten wurde die Software SAS (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) in der Version 9.2 verwendet. Es erfolgte eine deskriptive Analyse mit Vergleich der jeweiligen Untersuchungen und Tumorentitäten.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten

4.1.1 Geschlechter – und Altersverteilung

Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass Männer etwa 6 mal (42 Frauen (15%) vs. 244 Männer (85%)) häufiger von Kopf-Hals-Tumoren betroffen waren als Frauen (Abb. 4-1).

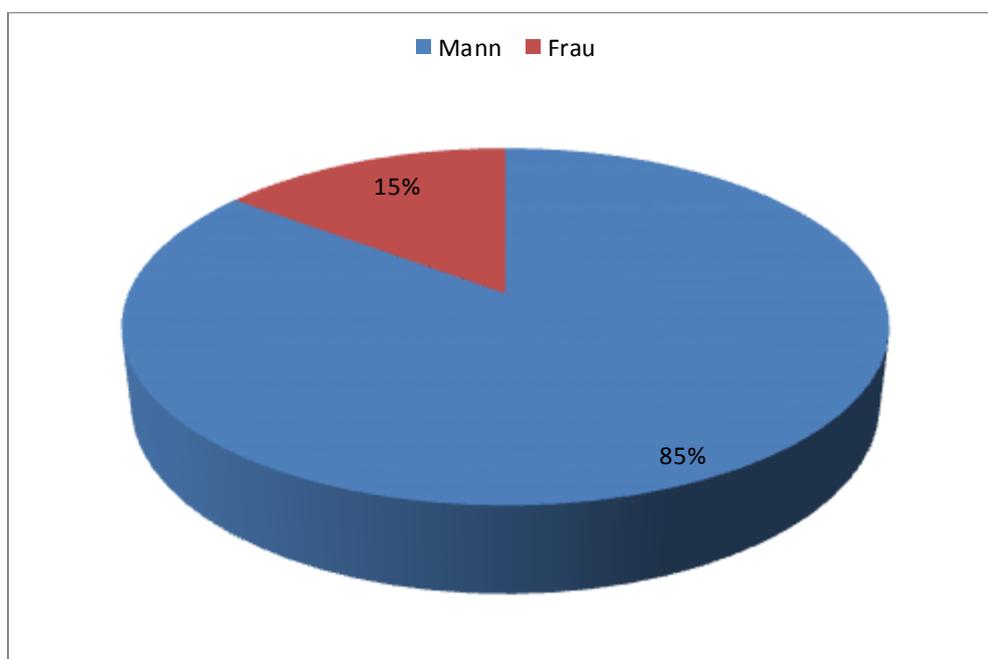


Abbildung 4-1: Geschlechterverteilung

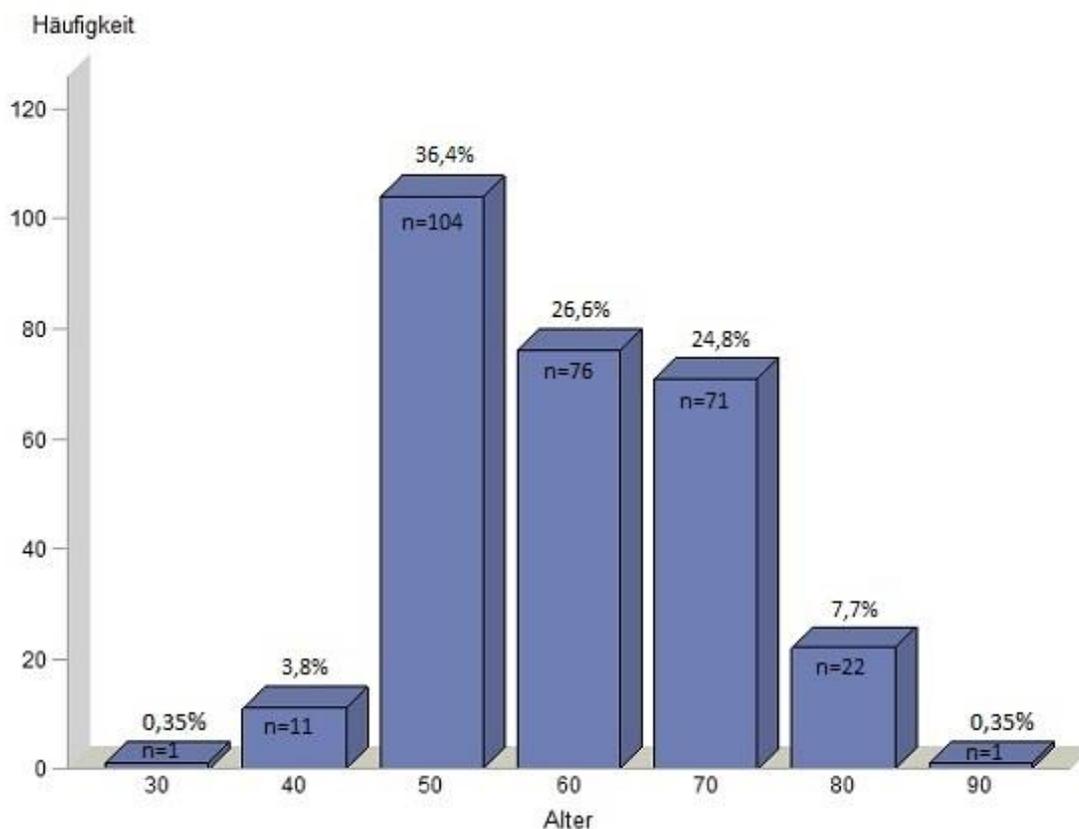


Abbildung 4-2: Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt, dass 87,8% der Patienten ein Alter von 50 bis 80 Jahre aufweisen. Am stärksten vertreten ist die Gruppe der 50 bis 60 Jährigen mit einem Anteil von 36,4% aller Erkrankten, gefolgt von der Gruppe der 60 bis 70 Jährigen mit einem Anteil von 26,6% aller Erkrankten. Etwas weniger, mit einem Anteil von 24,8% aller Erkrankten, war die Gruppe der 70 bis 80 Jährigen vertreten.

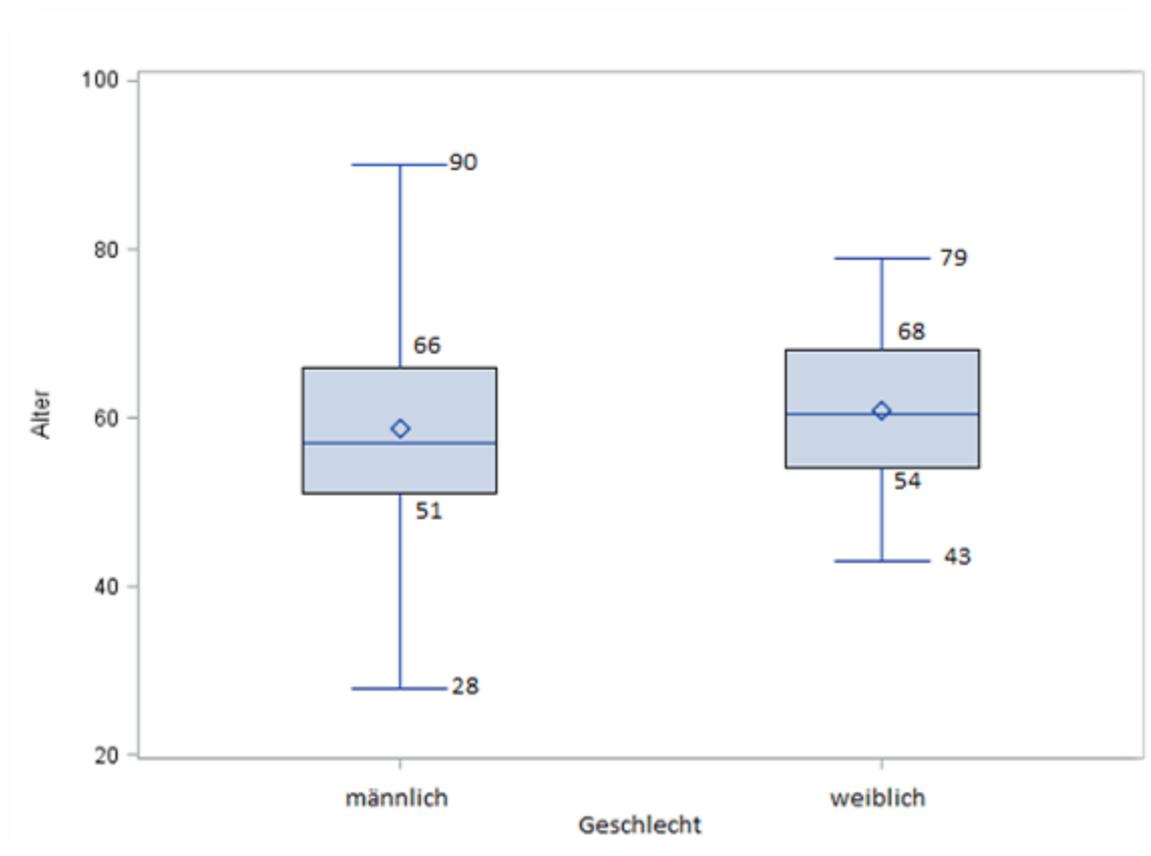


Abbildung 4-3: Boxplot der Altersverteilung getrennt nach Geschlecht

Bei Frauen lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 60 Jahren, der Median des Erkrankungsalters bei Frauen lag bei 60,5 Jahren, bei einem Range von 43 bis 79 Jahre. Bei Männern lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 59 Jahren und der Median des Erkrankungsalters bei 57 Jahren, bei einem Range von 28 bis 90 Jahre.

4.1.2 Häufigkeiten der einzelnen Tumore

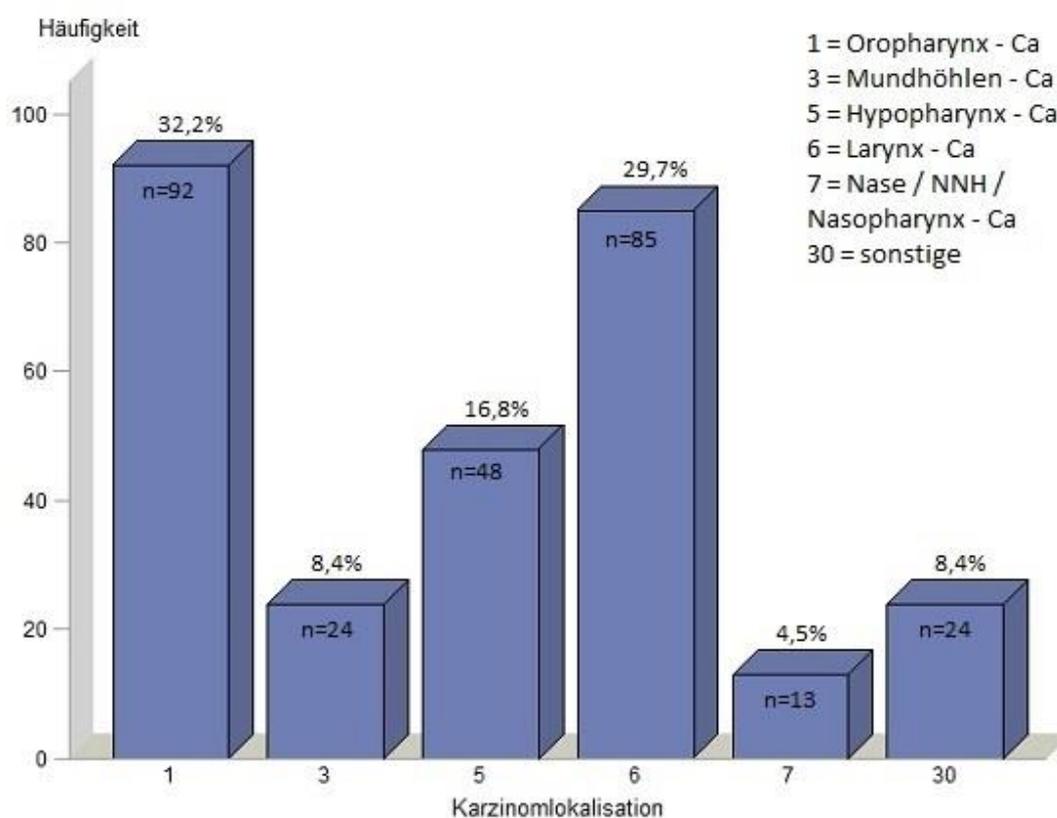


Abbildung 4-4: Häufigkeitsverteilung der Tumore

Im untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich bei 92 (32,2%) der Tumore um Oropharynxkarzinome, bei 85 (29,7%) um Larynxkarzinome, bei 48 (16,8%) um Hypopharynxkarzinome. Die restlichen Karzinome verteilten sich wie folgt: 24 (8,4%) Fälle eines Mundhöhlenkarzinoms, zusammengenommen 13 (4,5%) Fälle von Karzinomen der Nasenhaupt – und Nasennebenhöhlen sowie des Nasopharynx und 24 (8,4%) Fälle sonstiger Karzinome.

In der Gruppe des Mundhöhlenkarzinoms wurden Tumore der Mundhöhle und des Mundbodens zusammengefasst. Tumore des Zungengrundes wurden mit den Tumoren des Oropharynx zusammengefasst. Die Gruppe der sonstigen Karzinome enthielt folgende Entitäten: Karzinome der Glandula Parotis und anderer Speicheldrüsen, CUP-Syndrom, sowie Karzinome von Ohr, Lippe, Haut (Kopf- Halsbereich).

4.2 Auswertung des Tumorstagings

4.2.1 Falsch negative Befunde der radiologischen Bildgebung

Zunächst erfolgte die Erfassung der falsch-negativen Befunde der Bildgebung, getrennt nach Tumor- und Lymphknotenstadium sowie aufgeteilt nach CT und MRT. Nachfolgende Tabellen tragen die falsch negativen Befunde für die einzelnen Tumor- bzw. Lymphknotenstadien der jeweiligen Tumore zusammen.

n=152	Gesamt		Larynx		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pT1	22	14,4	11	7,2	5	3,3	3	2,0	2	1,3	1	0,65
pT2	8	5,3	3	2,0	3	2,0	1	0,65	1	0,65	0	0
pT3	2	1,3	0	0	0	0	1	0,65	1	0,65	0	0
pT4	1	0,7	1	0,7	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	33	21,7	15	9,9	8	5,3	5	3,3	4	2,6	1	0,65

Tabelle 4-1: Falsch negative Befunde für das Tumorstadium in der CT, getrennt nach Tumoren

In der CT lag der Anteil der falsch-negativen Befunde insgesamt bei 21,7%. 45,5% der falsch negativen Befunden entfielen auf das Larynxkarzinom, gefolgt vom Oropharynxkarzinom mit einem Anteil von 24,2%. Von den falsch negativen Befunden betrafen 66,6% das Tumorstadium T1 und 24,2% das Tumorstadium T2. Insgesamt entfielen somit 90,9% der nicht erkannten Tumore auf die Stadien T1 und T2. Nur 9,1% entfielen auf die höheren Tumorstadien T3 und T4.

n=47	Gesamt		Larynx		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Nase / NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pT1	1	2,1	0	0	0	0	1	2,1	0	0	0	0
pT2	3	6,4	0	0	2	4,3	0	0,0	1	2,1	0	0
pT3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pT4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	4	8,5	0	0	2	4,3	1	2,1	1	2,1	0	0

Tabelle 4-2: Falsch negative Befunde für das Tumorstadium in der MRT getrennt nach Tumoren

In der MRT lag der Anteil der falsch-negativen Befunde insgesamt bei 8,5%. Davon entfielen 25% auf das Tumorstadium T1 und 75% auf das Tumorstadium T2. Höhere Tumorstadien waren nicht betroffen. 50% der falsch negativen Befunde entfielen auf die Gruppe des Oropharynxkarzinoms.

n=115	Gesamt		Larynx		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Nase / NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pN1	7	6,1	2	1,7	4	3,5	1	0,9	0	0	0	0
pN2a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pN2b	3	2,6	1	0,9	1	0,9	0	0	1	0,9	0	0
pN2c	4	3,5	2	1,7	2	1,7	0	0	0	0	0	0
pN3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	14	12,2	5	4,3	7	6,1	1	0,9	1	0,9	0	0

Tabelle 4-3: Falsch negative Befunde für das Nodalstadium in der CT, getrennt nach Tumoren

Beim Nodalstadium lag der Anteil falsch-negativer Befunde in der CT bei insgesamt bei 12,2%. Auf das Stadium N1 entfielen 50% der falsch-negativen Befunde. Auf das Stadium N2b entfielen 21,4% und auf das Stadium N2c 28,6% der falsch-negativen Befunde. Somit betrafen 71,4% der falsch negativen Untersuchungsergebnisse in der CT, Stadien mit ipsilateralem Lymphknotenbefall. Mit 7 (50%) Fällen entfiel der größte Anteil der falsch negativen Befunde in der CT auf die Gruppe des Oropharynxkarzinoms, gefolgt von 5 (35,7%) Fällen beim Larynxkarzinom.

n=42	Gesamt		Larynx		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Nase / NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pN1	1	2,4	0	0	0	0	0	0	1	2,4	0	0
pN2a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
pN2b	1	2,4	1	2,4	0	0	0	0	0	0	0	0
pN2c	2	4,8	0	0	2	4,8	0	0	0	0	0	0
pN3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Summe	4	9,6	1	2,4	2	4,8	0	0	1	2,4	0	0

Tabelle 4-4: Falsch negative Befunde für das Nodalstadium in der MRT, getrennt nach Tumoren

In der MRT lag der Anteil falsch-negativer Befunde insgesamt bei 9,6%. Hier entfielen 50% der falsch-negativen Befunde auf das Stadium N2c und je 25% auf die Stadien N1 und N2b. Mit 2 Fällen entfielen 50% der falsch negativen Befunde auf die Gruppe des Oropharynxkarzinoms.

4.2.2 Ergebnisse des Tumorstagings

4.2.2.1 Vergleich der histologischen Tumorstadien mit den Tumorstadien in der CT

Tumor (n=152)	T-Stadium	cT 0	cT 1	cT 2	cT 3	cT 4
Oropharynx n=48	pT 0					
	pT 1	5	3	3		
	pT 2	3	3	13	2	1
	pT 3		1	5	2	4
	pT 4			1	1	1
Mundhöhlen n=13	pT 0					
	pT 1	3	1			
	pT 2	1	1	4	1	
	pT 3	1			1	
	pT 4					
Hypopharynx n=27	pT 0					
	pT 1	2	1	1		1
	pT 2	1	1	5	1	2
	pT 3	1		2	1	2
	pT 4			1		5
Larynx n=55	pT 0					
	pT 1	11	10	4		2
	pT 2	3	5	3		2
	pT 3		1		2	3
	pT 4	1	1	1	2	4
Nase / NNH n=9	pT 0					
	pT 1	1	1			
	pT 2					
	pT 3			1	3	
	pT 4					3

Tabelle 4-5: Vergleich des histologischen Tumorstadiums mit den Ergebnissen der Bildgebung in der CT

	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<	60	39,5	19	39,6	6	46,15	8	29,6	25	45,5	2	22,2
=	63	41,4	19	39,6	6	46,15	12	44,4	19	34,5	7	77,8
>	29	19,1	10	20,8	1	7,7	7	26,0	11	20,0	0	0
Σ	152	100	48	100	13	100	27	100	55	100	9	100

Tabelle 4-6: Übereinstimmung des Tumorstadiums (CT)

Bei 89 (58,6%) der Untersuchungen in der CT kam es zu einer Abweichung des Tumorstadiums in der Bildgebung gegenüber der histologischen Untersuchung. Das Oropharynx- und das Larynxkarzinom zeigten dabei die schlechtesten Werte bei der Übereinstimmung. Die beste Übereinstimmung zeigte sich in der Gruppe Nase / NNH / Nasopharynxkarzinom sowie beim Mundhöhlenkarzinom.

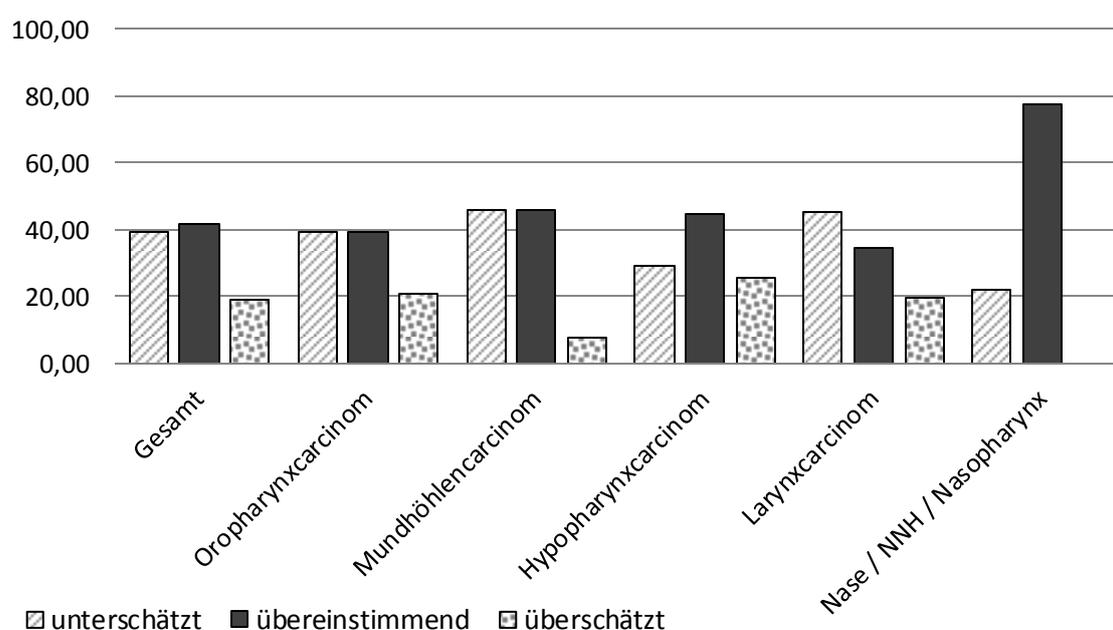


Abbildung 4-5: Übereinstimmung der Tumorstadien (CT)

Bei Überprüfung auf exakte Übereinstimmung des Tumorstadiums in der CT mit dem histologischen Tumorstadium, zeigte sich insgesamt eine Übereinstimmung von 41,4%. 39,5% der Tumore wurden in der CT unterschätzt und 19,1% überschätzt. Insgesamt überwog, wie in der Grafik zu sehen, ein Unterschätzen des Tumorstadiums in der CT.

Nachfolgend die gleiche Betrachtung, bei einer erlaubten Abweichung des klinischen Tumorstadiums von +/- 1 (in der CT) gegenüber dem histologischen Tumorstadium:

	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<	17	11,2	5	10,4	2	15,4	3	11,1	7	12,7	0	0
=	127	83,5	42	87,5	11	84,6	21	77,8	44	80,0	9	100
>	8	5,3	1	2,1	0	0	3	11,1	4	7,3	0	0
Σ	152	100	48	100	13	100	27	100	55	100	9	100

Tabelle 4-7: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (CT)

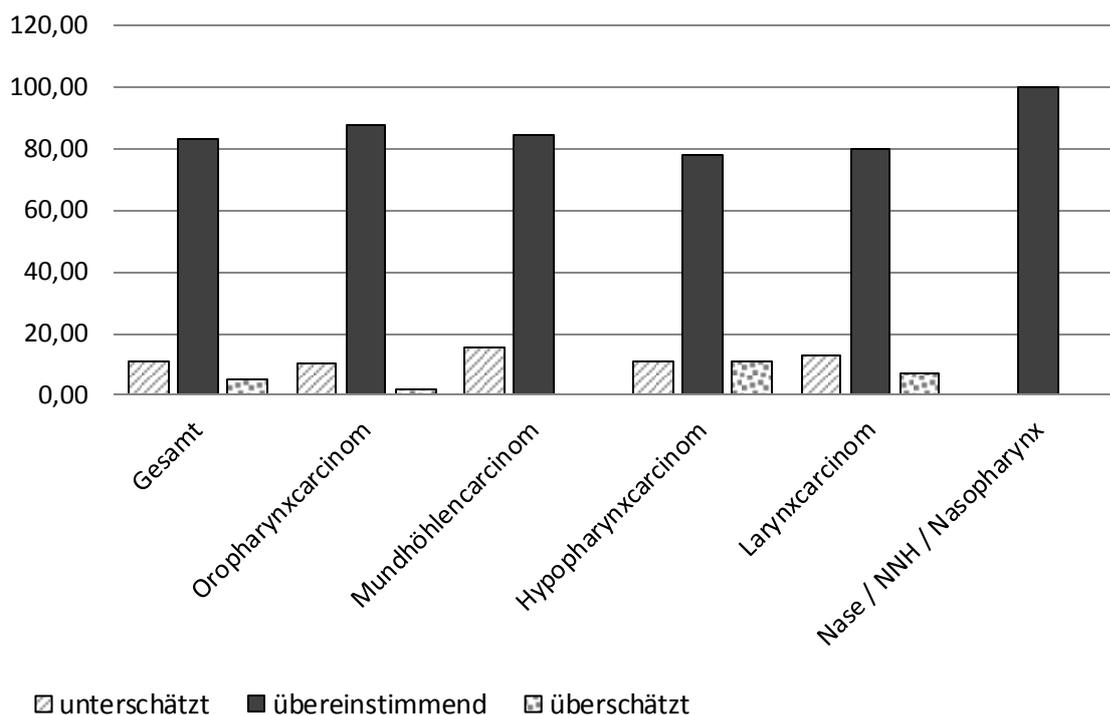


Abbildung 4-6: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (CT)

Bei einer tolerierten Abweichung von einem Tumorstadium gegenüber der histologischen Untersuchung, zeigte sich eine Übereinstimmung von insgesamt 83,6%. Weiterhin überwog das Unterschätzen des Tumorstadiums gegenüber dem Überschätzen.

Aus dem Vergleich der exakten Übereinstimmung gegenüber einer tolerierten Abweichung von einem Tumorstadium ergibt sich, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Untersuchungen in der CT, dass absolut betrachtet 43 Tumore (28,3%) um ein Tumorstadium unterschätzt wurden, was einem relativen Anteil von 71,7% der unterschätzten Tumore ausmacht. 21 Tumore (13,8%) wurden, absolut betrachtet, überschätzt, dies entspricht einem relativen Anteil von 72,4% der überschätzten Tumore. Die Stadienabweichungen im Einzelnen zeigt die nachfolgende Tabelle.

Δ Tu	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+1	21	13,8	9	18,7	1	7,7	4	14,8	7	12,7	0	0
-1	43	28,3	14	29,2	4	30,7	5	18,5	18	32,7	2	22,2
+2	5	3,3	1	2,1	0	0	2	7,4	2	3,6	0	0
-2	13	8,5	5	10,4	1	7,7	2	7,4	5	9,1	0	0
+3	3	2,0	0	0	0	0	1	3,7	2	3,6	0	0
-3	3	2,0	0	0	1	7,7	1	3,7	1	1,8	0	0
+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-4	1	0,7	0	0	0	0	0	0	1	1,8	0	0
Σ	89	58,6	29	60,4	7	53,8	15	55,5	36	65,4	2	22,2
Total	152	100	48	100	13	100	27	100	55	100	9	100

Tabelle 4-8: Abweichungen der Tumorstadien gegenüber der Histologie (CT)

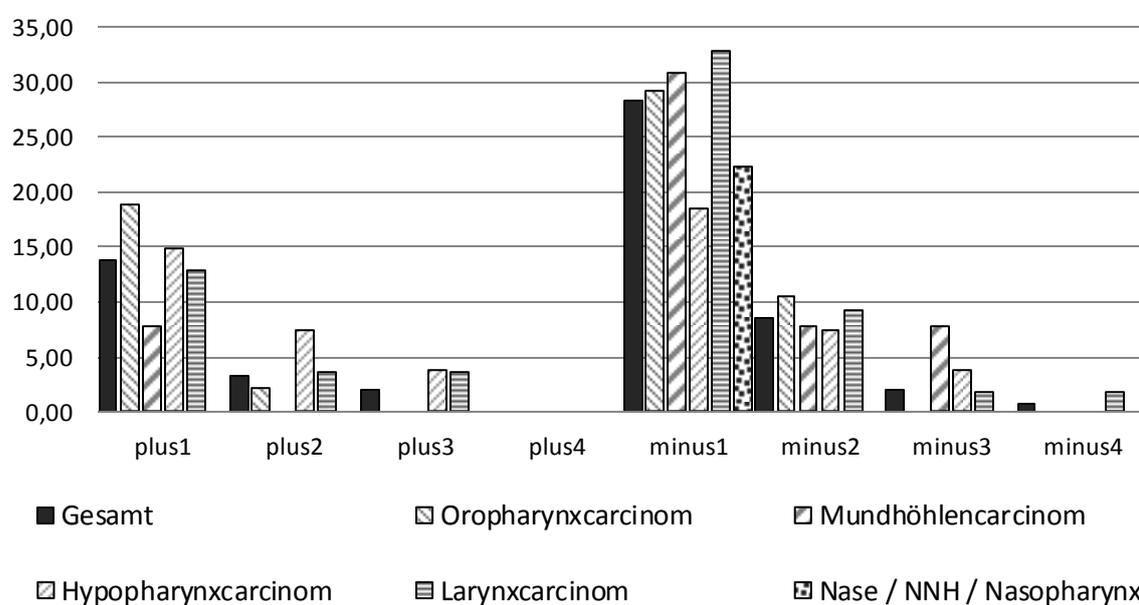


Abbildung 4-7: Abweichung der Tumorstadien gegenüber der Histologie (CT)

Bei 64 (71,9%) Fällen der insgesamt 89 Abweichungen, betragen diese ein Tumorstadium, bei 25 (28,1%) Fällen betragen sie mehr als ein Tumorstadium. Bei den Abweichungen wurde häufiger unterschätzt als überschätzt. Besonders beim Mundhöhlen-, Oropharynx- und beim Larynxkarzinom überwog das Unterschätzen des Tumorstadiums. Beim Hypopharynxkarzinom waren die Abweichungen geringer und das Verhältnis von unterschätzten zu überschätzten Tumoren war fast ausgeglichen.

4.2.2.2 Vergleich der histologischen Tumorstadien mit den Tumorstadien in der MRT

Tumor (n=47)	T-Stadium	cT 0	cT 1	cT 2	cT 3	cT 4
Oropharynx n=18	pT 0					
	pT 1		2	1		1
	pT 2	2	1	6	1	1
	pT 3			1	1	1
	pT 4					
Mundhöhle n=8	pT 0					
	pT 1	1	3			
	pT 2			4		
	pT 3					
	pT 4					
Hypopharynx n=10	pT 0					
	pT 1			1		
	pT 2	1				1
	pT 3				1	2
	pT 4			1	1	2
Larynx n=6	pT 0					
	pT 1		2			1
	pT 2		1			
	pT 3					
	pT 4					2
Nase / NNH n=5	pT 0	1				
	pT 1					
	pT 2					
	pT 3				2	
	pT 4		1			1

Tabelle 4-9: Vergleich des histologischen Tumorstadiums mit Ergebnissen der Bildgebung in der MRT

	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<	10	21,3	4	22,2	1	12,5	3	30,0	1	16,7	1	20,0
=	27	57,4	9	50,0	7	87,5	3	30,0	4	66,6	4	80,0
>	10	21,3	5	27,8	0	0	4	40,0	1	16,7	0	0
Σ	47	100	18	100	8	100	10	100	6	100	5	100

Tabelle 4-10: Übereinstimmung der Tumorstadien (MRT)

Bei 20 (42,6%) der Untersuchungen in der MRT kam es zu einer Abweichung des Tumorstadiums in der Bildgebung gegenüber der histologischen Untersuchung. Das Oropharynx- und das Hypopharynxkarzinom zeigten dabei die schlechtesten Werte bei

der Übereinstimmung. Die beste Übereinstimmung zeigte sich in der Gruppe Nase / NNH / Nasopharynxkarzinoms sowie beim Mundhöhlenkarzinom.

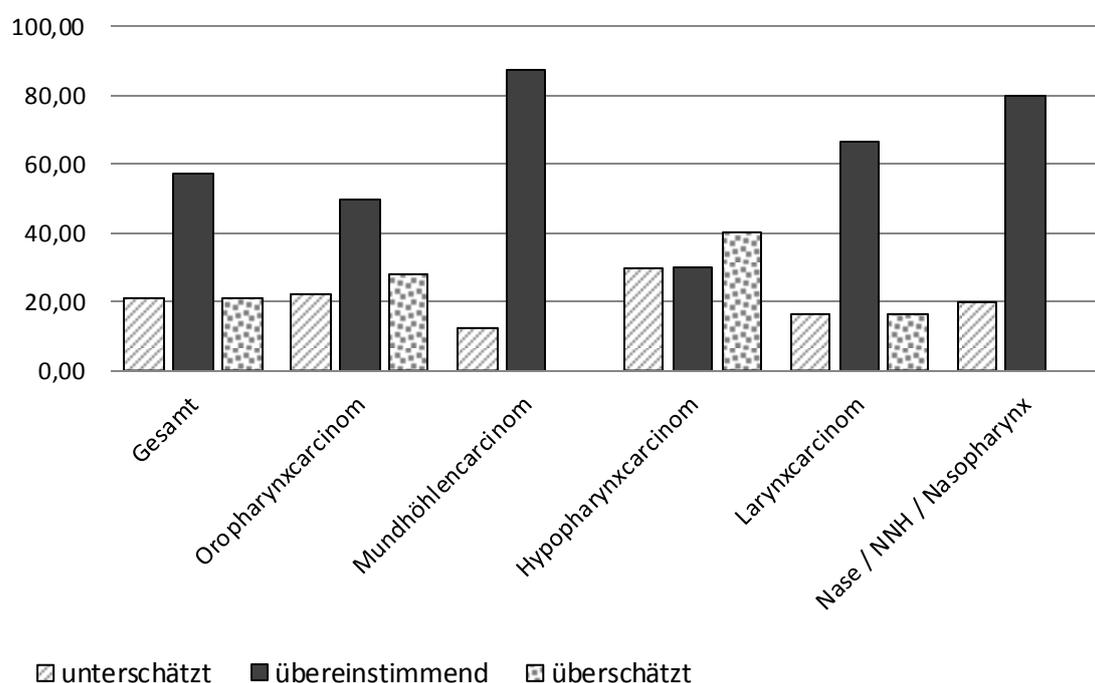


Abbildung 4-8: Übereinstimmung der Tumorstadien (MRT)

In der MRT zeigte sich eine Übereinstimmung von insgesamt 57,4%. 21,3% der Tumore wurden unterschätzt und 21,3% überschätzt. Beim Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom lag bei einer Abweichung des Tumorstadiums gegenüber der histologischen Untersuchung häufiger ein Überschätzen als ein Unterschätzen vor. Beim Mundhöhlenkarzinom sowie in der Gruppe der Tumoren der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen sowie Nasopharynxkarzinom, kam es hingegen bei Abweichungen ausschließlich zu einem Unterschätzen des Tumorstadiums. Nachfolgend die Betrachtung, bei einer erlaubten Abweichung des Tumorstadiums in der MRT von +/- 1 gegenüber dem histologischen Tumorstadium:

	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<	5	10,6	2	11,1	1	12,5	2	20,0	0	0	1	20,0
=	38	80,9	14	77,8	7	87,5	7	70,0	5	83,3	4	80,0
>	4	8,5	2	11,1	0	0	1	10,0	1	16,7	0	0
Σ	47	100	18	100	8	100	10	100	6	100	5	100

Tabelle 4-11: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (MRT)

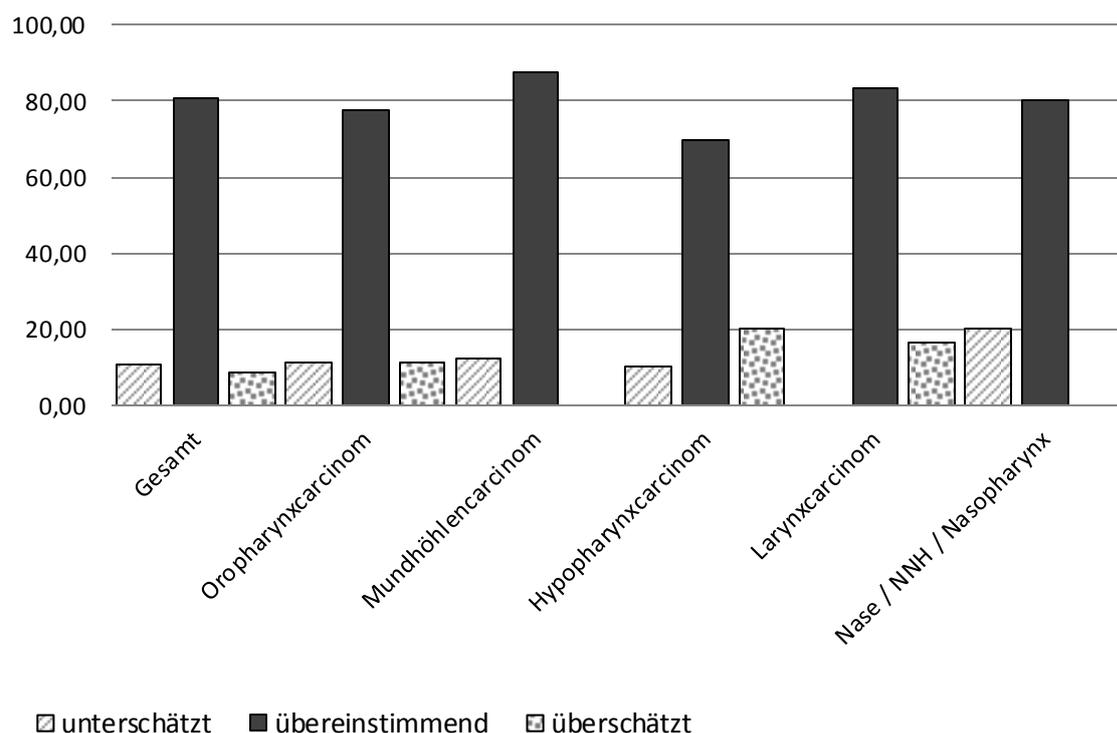


Abbildung 4-9: Übereinstimmung der Tumorstadien bei tolerierter Abweichung von +/- 1 (MRT)

Bei einer tolerierten Abweichung von einem Tumorstadium gegenüber der histologischen Untersuchung, zeigte sich eine Übereinstimmung von insgesamt 80,6% und nun noch leichtem Überwiegen des Unterschätzens des Tumorstadiums in der MRT.

Aus dem Vergleich der exakten Übereinstimmung gegenüber einer tolerierten Abweichung von einem Tumorstadium ergibt sich, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Untersuchungen in der MRT, dass absolut betrachtet, 5 (10,6%) Tumore um ein Tumorstadium unterschätzt wurden, was einem relativen Anteil von 50% aller unterschätzten Tumore ausmacht. Absolut wurden 6 (12,8%) Tumore überschätzt, dies entspricht einem relativen Anteil von 60% aller überschätzten Tumore.

Die Stadienabweichungen im Einzelnen zeigt die nachfolgende Tabelle:

Δ Tu	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+1	6	12,8	3	16,7	0	0,0	3	30,0	0		0	0
-1	5	10,6	2	11,1	1	12,5	1	10,0	1	16,7	0	0
+2	2	4,3	1	5,6	0	0	1	10,0	0		0	0
-2	4	8,5	2	11,1	0	0	2	20,0	0		0	0
+3	2	4,3	1	5,5	0	0	0	0	1	16,7	0	0
-3	1	2,1	0	0	0	0	0	0	0		1	20,0
+4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0
-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0
Σ	20	42,6	9	50,0	1	12,5	7	70,0	2	33,3	1	20,0
Total	47	100	18	100	8	100	10	100	6	100	5	100

Tabelle 4-12: Abweichung der Tumorstadien gegenüber der Histologie (MRT)

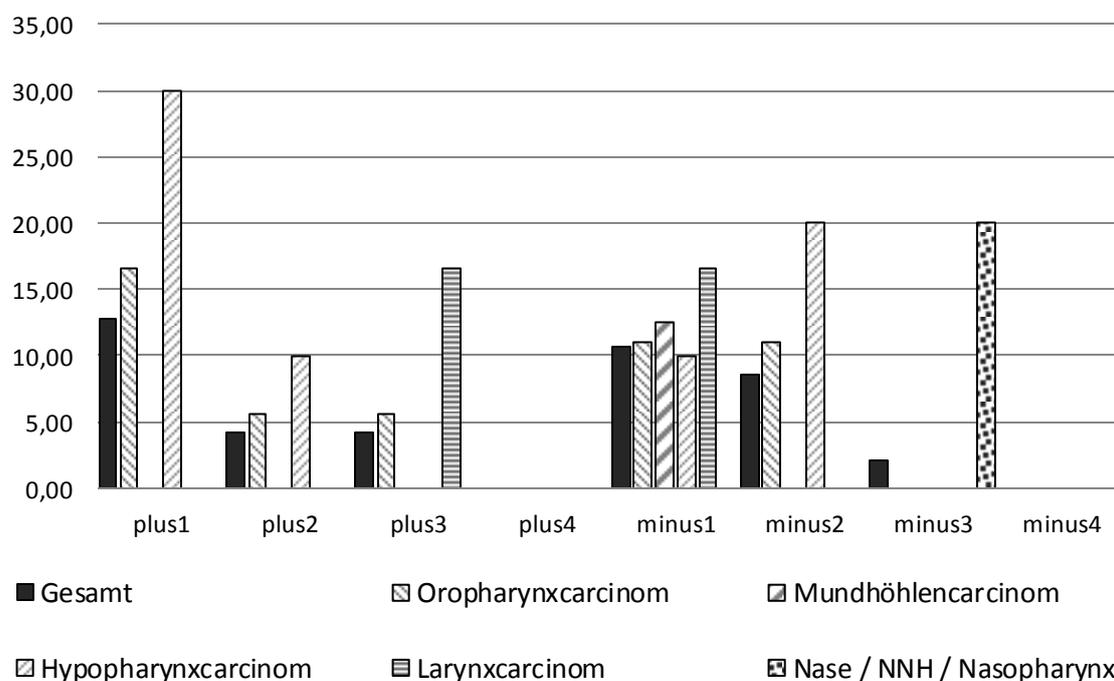


Abbildung 4-10: Abweichung der Tumorstadien gegenüber der Histologie

Bei 11 (55%) Fällen der insgesamt 20 Abweichungen, betragen diese ein Tumorstadium gegenüber der histologischen Untersuchung, bei 9 (45%) Fällen betragen die Abweichungen mehr als ein Tumorstadium. Hierbei wurde insgesamt häufiger überschätzt als unterschätzt.

Für die Sensitivität und Spezifität der CT und MRT ergaben sich anhand des Vergleichs der Bildgebung mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen folgende Werte. Für die CT betrug die Sensitivität 78,3%, die Spezifität lag bei 0%. Die Sensitivität der MRT betrug 91,3%, die Spezifität lag bei 100%.

Nachstehend die Vier-Felder-Tafeln für CT und MRT bezüglich der Tumoruntersuchung. Die Aussagen zur Spezifität sind dabei nicht verwertbar.

	CT		MRT	
	erkrankt	nicht erkrankt	erkrankt	nicht erkrankt
positives Untersuchungsergebnis	119	0	42	0
negatives Untersuchungsergebnis	33	0	4	1
Sensitivität	78,3%		91,3%	
Spezifität	0%		100%	

Tabelle 4-13: Vierfeldertafel zur CT und MRT bezüglich des Tumors

Für die Genauigkeit ergibt sich ein Wert von 78,3% für die CT und 91,5% für die MRT. Die Genauigkeit berechnet sich dabei wie folgt: $(\text{richtig positive} + \text{richtig negative}) / (\text{richtig positive} + \text{richtig negative} + \text{falsch positive} + \text{falsch negative}) \times 100$.

4.2.3 Ergebnisse des Lymphknotenstagings

Vergleich des radiologischen Lymphknotenstadiums mit dem histologischen Lymphknotenstadium. Die Auswertung erfolgte getrennt für Patienten mit ein- und beidseitiger ND sowie getrennt für die CT und MRT.

4.2.3.1 Vergleich der histologischen Nodalstadien mit den Nodalstadien in der CT für Patienten mit beidseitiger Neck Dissection

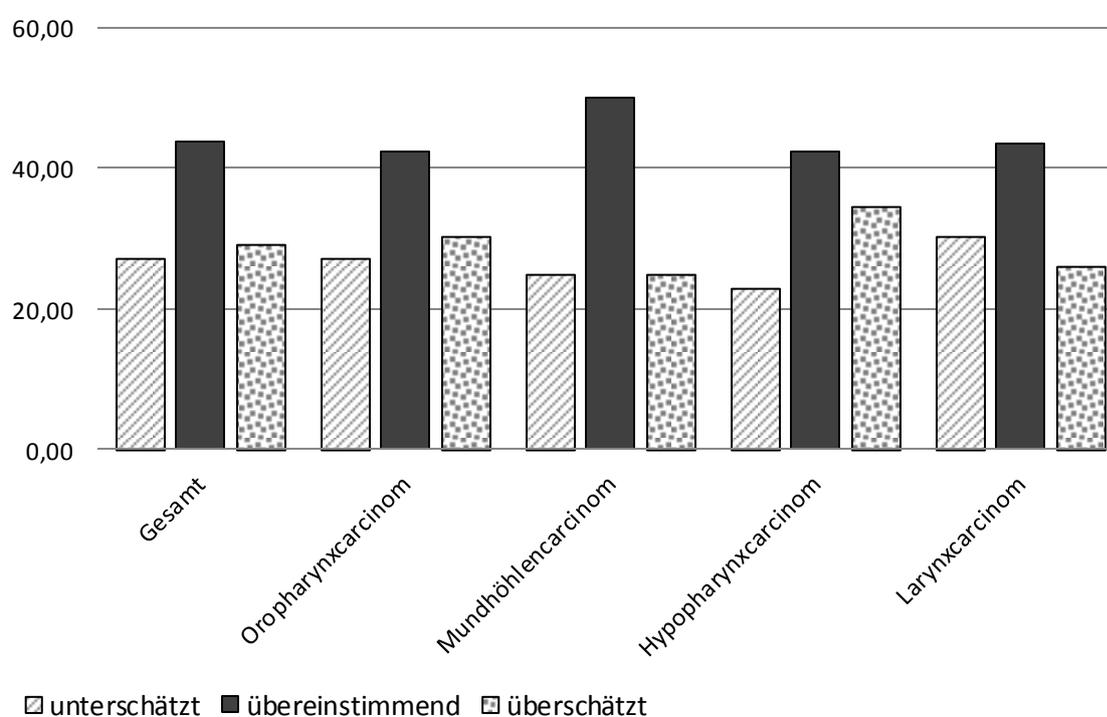
Tumor (n=94)	N-Stadium	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3
Oropharynx n=33	pN0	1	2	1	1	3	
	pN1	3	2			1	
	pN2a		1	1		1	
	pN2b	1	1		7	1	
	pN2c	2		1		3	
	pN3						
Mundhöhle n=12	pN0	5				2	
	pN1	1			1		
	pN2a						
	pN2b		2				
	pN2c					1	
	pN3						
Hypopharynx n=26	pN0	5			3		
	pN1				1	2	
	pN2a						
	pN2b	1		1	1	3	
	pN2c				2	5	
	pN3			1	1		
Larynx n=23	pN0	8		1	2	3	
	pN1	2	1				
	pN2a						
	pN2b	1					
	pN2c	2			1	1	
	pN3		1				

Tabelle 4-14: Vergleich des histologischen Nodalstadiums mit den Ergebnissen der Bildgebung in der CT für Patienten mit beidseitiger ND

	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
<	26	27,1	9	27,3	3	25,0	6	23,1	7	30,4	1	50,0
=	42	43,7	14	42,4	6	50,0	11	42,3	10	43,5	1	50,0
>	28	29,2	10	30,3	3	25,0	9	34,6	6	26,1	0	0
Σ	96	100	33	100	12	100	26	100	23	100	2	100

Tabelle 4-15: Übereinstimmung der Nodalstadien bei Patienten mit beidseitiger ND (CT)

Es wurden 96 Untersuchungen in der CT mit histologischen Untersuchungen nach beidseitiger ND verglichen. In 54 (56,3%) Fällen kam es zu einer Abweichung der Bildgebung gegenüber der histologischen Untersuchung. Die Übereinstimmung betrug insgesamt 43,7%. Es wurden 27,1% der Lymphknotenstadien unterschätzt und 29,2% überschätzt. Die höchste Übereinstimmung fand sich beim Mundhöhlenkarzinom, die geringste Übereinstimmung beim Oropharynxkarzinom. Die Ergebnisse der Gruppe NNH / Nase / Nasopharynx wurden hier nur der Vollständigkeit halber in der Tabelle aufgeführt.

**Abbildung 4-11: Übereinstimmung der Nodalstadien (CT vs. Histologie) bei Patienten mit beidseitiger ND**

Insgesamt überwog das Überschätzen des Nodalstadiums, insbesondere beim Hypopharynxkarzinom. Einzig beim Larynxkarzinom überwog das Unterschätzen und beim Mundhöhlenkarzinom zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Über- und Unterschätzen.

4.2.3.2 Vergleich der histologischen Nodalstadien mit den Nodalstadien in der MRT für Patienten mit beidseitiger Neck Dissection

Tumor (n=33)	N-Stadium	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3
Oropharynx n=14	pN0	1	1		1		
	pN1		1			1	
	pN2a					1	
	pN2b				4		
	pN2c	2				2	
	pN3						
Mundhöhle n=6	pN0	1	1			2	
	pN1				1		
	pN2a						
	pN2b					1	
	pN2c						
	pN3						
Hypopharynx n=9	pN0				1		
	pN1	1		1			
	pN2a						
	pN2b			1		1	
	pN2c				3	1	
	pN3						
Larynx n=4	pN0					2	
	pN1					1	
	pN2a						
	pN2b	1					
	pN2c						
	pN3						

Tabelle 4-16: Vergleich des histologischen Nodalstadiums mit den Ergebnissen der Bildgebung in der MRT für Patienten mit beidseitiger ND

	Gesamt		Oropharynx		Mundhöhle		Hypopharynx		Larynx		Nase/NNH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<	8	23,5	2	14,3	0	0	5	55,6	1	25,0	0	0,0
=	10	29,4	8	57,1	1	16,7	1	11,1	0	0	0	0,0
>	16	47,1	4	28,6	5	83,3	3	33,3	3	75,0	1	100,0
Σ	34	100	14	100	6	100	9	100	4	100	1	100

Tabelle 4-17: Übereinstimmung der Nodalstadien (MRT vs. Histologie) bei Patienten mit beidseitiger ND

Es wurden 34 MRT Untersuchungen mit histologischen Untersuchungen nach beidseitiger ND verglichen. In 24 (70,6%) Fällen kam es zu einer Abweichung der Bildgebung gegenüber der histologischen Untersuchung. Die Übereinstimmung betrug

insgesamt 29,1%. Es wurden 23,5% der Lymphknotenstadien unterschätzt und 47,1% überschätzt. Die höchste Übereinstimmung fand sich beim Oropharynxkarzinom, die geringste Übereinstimmung beim Hypopharynxkarzinom. Keine Übereinstimmung fand sich beim Larynxkarzinom, bei jedoch nur geringer Fallzahl. Die Ergebnisse der Gruppe NNH / Nase / Nasopharynx wurden hier nur der Vollständigkeit halber in der Tabelle aufgeführt.

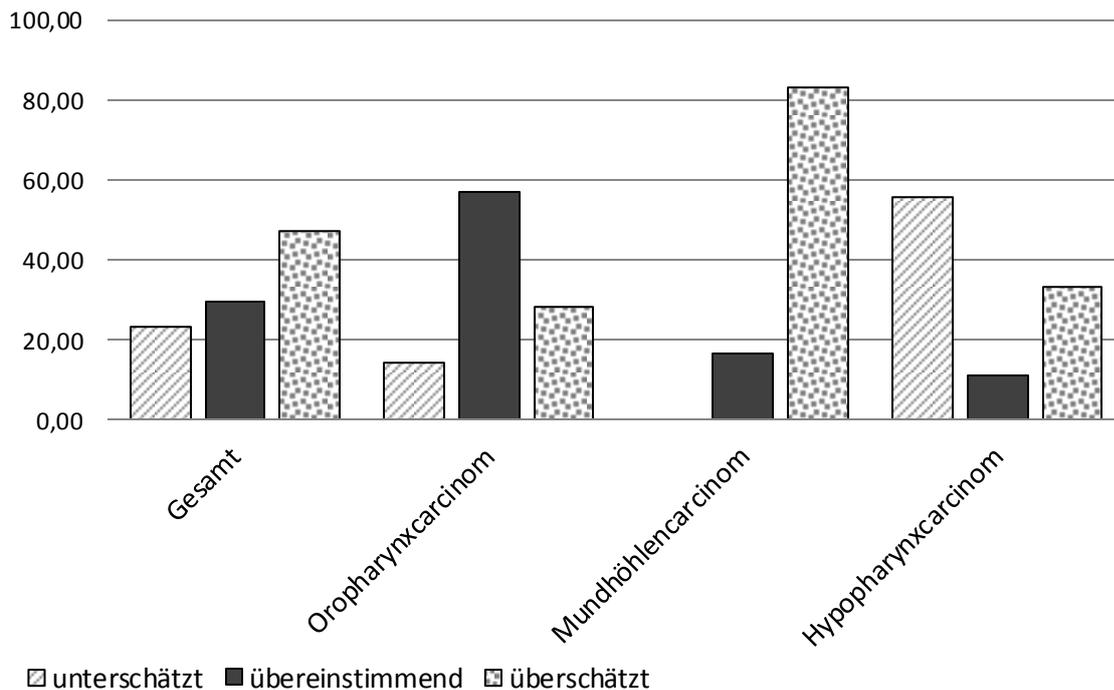


Abbildung 4-12: Übereinstimmung der Nodalstadien bei Patienten mit beidseitiger ND (MRT)

In der MRT überwog das Überschätzen des Nodalstadiums. Die Ergebnisse der Gruppen „Larynxkarzinom“ und „Nase / NNH / Nasopharynx“ wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht in der Grafik dargestellt.

4.2.3.3 Auswertung für das Patientenkollektiv mit einseitiger Neck Dissection

Im Patientenkollektiv mit einseitiger ND war eine Aufteilung nach Tumorlokalisierung aufgrund der geringen Gruppengröße nicht sinnvoll. Tabelle 4-18 zeigt die Abweichungen sowie Übereinstimmungen für die CT sowie für die MRT.

	CT		MRT	
	n	%	n	%
<	3	16,7	0	0
=	9	50,0	5	71,4
>	6	33,3	2	28,6
Σ	18	100	7	100

Tabelle 4-18: Übereinstimmung der Nodalstadien für Patienten mit einseitiger ND (CT und MRT vs. Histologie)

Es wurden 18 Untersuchungen in der CT mit der histologischen Untersuchung verglichen. Hierbei zeigte sich eine Übereinstimmung von 50%, bei 3 (16,7%) der Fälle kam es zu einem Unterschätzen des Nodalstadiums und bei 6 (33,3%) zu einem Überschätzen. In der MRT wurden 7 Untersuchungen verglichen, wobei sich eine Übereinstimmung von 71,4% ergab, in 2 (28,6%) Fällen kam es zu einem Überschätzen des Nodalstadiums.

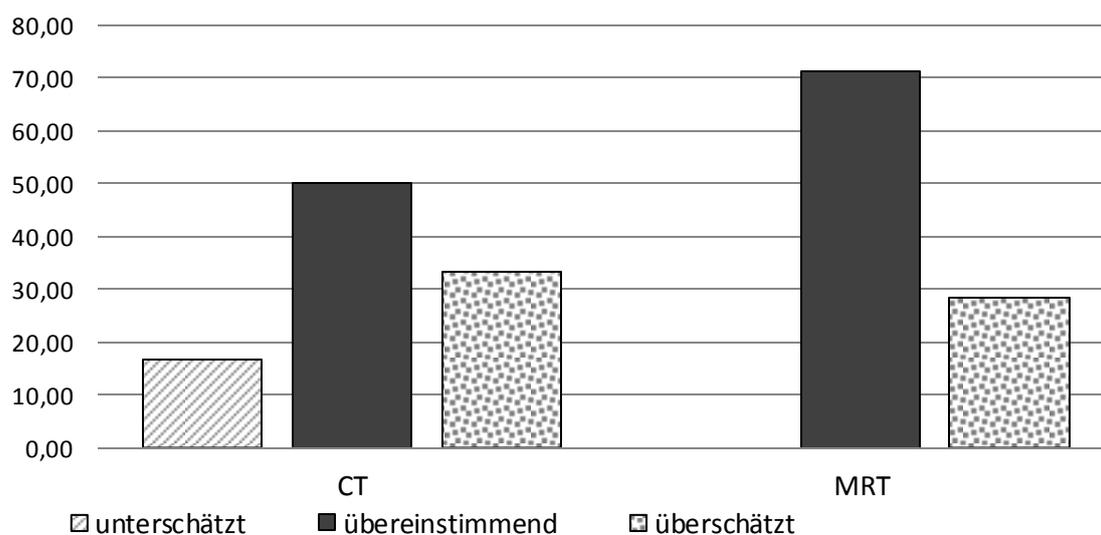


Abbildung 4-13: Übereinstimmung der Nodalstadien für Patienten mit einseitiger ND (CT und MRT)

Die Grafik veranschaulicht, dass in der CT bei Abweichungen des Nodalstadiums im Vergleich zur histologischen Untersuchung das Überschätzen des Nodalstadiums überwog, in der MRT kam es bei Abweichungen ausschließlich zu einem Überschätzen. Die Übereinstimmung war in der MRT höher als in der CT.

Für die Sensitivität und Spezifität der CT und MRT für das Nodalstadium ergaben sich anhand des Vergleichs der Bildgebung mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen folgende Werte. Die Sensitivität der CT lag bei 79,7%, die Spezifität

betrug 55,6%. Die Sensitivität der MRT lag bei 85,7%, die Spezifität betrug 30,8%. Hierbei wurden die beiden Gruppen „einseitige ND“ und „beidseitige ND“ zusammengefasst. Nachstehend die Vier-Felder-Tafeln für CT und MRT bezüglich der Lymphknotenuntersuchung.

	CT		MRT	
	erkrankt	nicht erkrankt	erkrankt	nicht erkrankt
positives Untersuchungsergebnis	55	20	24	9
negatives Untersuchungsergebnis	14	25	4	4
Sensitivität	79,7%		85,7%	
Spezifität	55,6%		30,8%	

Tabelle 4-19: Vierfeldertafel zur CT und MRT bezüglich des Nodalstadiums

Für die Genauigkeit im Nodalstadium ergibt sich ein Wert von 70,2% für die CT und 68,3% für die MRT.

4.2.4 Ergebnisse des Ausbreitungsstagings

Als häufigste Untersuchungen zur Suche nach Fernmetastasen bei Primärdiagnose (PD), wurden initial die Skelettszintigraphie, die Abdomensonographie und die Röntgenaufnahme des Thorax eingesetzt. Untersuchungen wie Röntgenaufnahme des Skeletts, die CT des Thorax sowie die CT und MRT des Abdomens kamen zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf eine Fernmetastasierung oder einen Zweittumor zum Einsatz.

	Rö-Th		Rö-Skl		Sono		Szinti (Skl)		CT-Th		CT / MRT Abd	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
unauffällig	161	87,5	21	87,5	203	92,2	183	81,7	101	86,3	58	84,1
suspekt	23	12,5	3	12,5	17	7,7	41	18,3	16	13,7	11	15,9
Σ	184	100	24	100	220	100	224	100	117	100	69	100

Tabelle 4-20: Staginguntersuchungen zur Suche nach Fernmetastasen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Fälle einer primären Fernmetastasierung in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation und dem Tumor- und Nodalstadium. Sowohl beim Tumor- als auch beim Nodalstadium war ein Wert fehlend. In den beiden Fällen mit Stadium Tx lag jeweils ein „carcinoma of unknown primary“ (CUP) vor.

Gesamtkollektiv	n=	%	metastasiert n=	metastasiert %
	286	100	12	4,2
Lokalisation				
Oropharynx	92	32,2	6	6,5
Hypopharynx	48	16,7	3	6,3
Larynx	85	29,7	0	0
NNH	13	4,6	0	0
Mundhöhle	24	8,4	0	0
Sonstige	24	8,4	3	12,5
T-Kategorie				
T0	2	0,7	0	0
Tx	10	3,5	2	20,0
T1	74	25,9	0	0
T2	78	27,3	1	1,3
T3	40	13,9	1	2,5
T4	75	26,2	7	9,3
N-Kategorie				
N0	132	46,2	0	0
N1	24	8,4	1	4,2
N2a	5	1,7	2	40,0
N2b	47	16,4	0	0
N2c	48	16,8	3	6,3
N3	14	4,9	5	35,7

Tabelle 4-21: Fälle von primärer Metastasierung

Beim Staging des Primärtumors zeigten 12 Patienten (4,2%) eine primäre Fernmetastasierung. Davon lag bei 6 (50%) Patienten ein Oropharynxcarcinom, bei 3 (25%) Patienten ein Hypopharynxcarcinom als Primärtumor vor. 3 (25%) weitere Patienten entfielen auf die Gruppe der sonstigen Tumore (zweimal CUP (16,7%), einmal Karzinom des Alveolarkammes (8,3%)). Bei 7 (58,3%) Patienten lag ein Tumor im Stadium T4 vor, bei 16,7% war das Stadium unbestimmt (Tx) und bei je einem Patienten (8,3%) lag ein Tumor im Stadium T3 bzw. T2 vor, ein Wert war fehlend. Bei 11 (91,7%) Patienten lag eine lymphatische Metastasierung vor. Davon 5 (41,7%) mit Stadium N3, 3 (25%) im Stadium N2c, 2 (16,7%) im Stadium N2a und ein Patient (8,3%) mit Stadium N1. In 8 (66,6%) Fällen erfolgte aufgrund eines metastasenverdächtigen Befundes beim Staging eine Biopsie. Hierbei konnte in 5 (62,5%) von 8 Fällen eine Metastase des Primärtumors gesichert werden. Eine Punktion ergab den Befund eines synchronen Zweittumors (12,5%) (Adeno-Ca der Lunge). In einem weiteren Fall (12,5%) fand sich eine inguinale Lymphknotenmetastase eines metachronen CUP. Nur in einem Fall

(12,5%) ergab sich ein gutartiger Befund womit eine Metastase ausgeschlossen werden konnte.

Die nachfolgende Tabelle fasst den Ablauf und die Ergebnisse des Stagings bei Patienten mit initialer Fernmetastasierung zusammen.

Metastasen- lokalisation	Untersuchung bei Staging							
	Sono (Abd)	Szinti (Skl)	Rö-Th	CT-Th	CT/MRT- Abd	ÖGD	Biopsie	Rö-Skl
Haut	o.B.	o.B.		o.B.		o.B.		
multipel	susp.		susp.	susp.	susp.			
Leber	susp.	o.B.	o.B.	o.B.	susp.	o.B.	gesichert	
Lunge		susp.		susp.	o.B.	o.B.		
	o.B.	o.B.		susp.	o.B.			
		susp.	susp.	susp.		o.B.	gesichert	o.B.
	o.B.	susp.	susp.	susp.	o.B.	o.B.	gesichert	
	o.B.	o.B.	susp.	susp.		o.B.	gesichert	
			susp.	susp.	o.B.	susp.		
	o.B.	o.B.	susp.	susp.	o.B.	susp.	gesichert	
		susp.	susp.	susp.	o.B.		gesichert	
	o.B.	o.B.	susp.	susp.				

Tabelle 4-22: Staginguntersuchung und Ergebnisse bei Patienten mit primärer Fernmetastasierung susp. = metastasensuspekter Befund, o.B. = kein metastasensuspekter Befund

In 9 (75,0%) von 12 Fällen lag eine pulmonale Metastasierung vor. In jeweils einem Fall (8,3%) lag eine hepatische, eine kutane sowie eine multiple Metastasierung vor. Die Tabelle zeigt, dass 8 (66,6%) von 12 Patienten mit Fernmetastasierung initial eine Sonographie des Abdomens erhielten, 10 (83,3%) eine Sklettszintigraphie und 9 (75,0%) eine Röntgenaufnahme des Thorax. Eine Röntgenzielaufnahme des Skeletts erfolgte bei 1 (8,3%) Patienten. Bei 4 (40%) von 10 der Patienten mit Sklettszintigraphie, ergab sich ein auffälliger Befund. Eine CT des Thorax erhielten alle 12 Patienten, wobei sich bei 10 Patienten (83,3%) eine Metastasierung zeigte. Eine Schnittbildgebung des Abdomens erfolgte bei 9 (75%) Patienten. Bei 2 (100%) von 2 Patienten mit auffälligem Befund in der Sonographie des Abdomens, konnte der Befund durch ein schnittbildgebendes Verfahren bestätigt werden, in einem Fall (50%) wurde dieser Befund zusätzlich durch eine Biopsie gesichert.

4.2.5 Analyse der Rezidive und Fernmetastasierungen in der Tumornachsorge

Bei insgesamt 60 (20,9%) Patienten wurde im Nachsorgeintervall (Abb. 4-14) ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung festgestellt. 63,3 % der Rezidive und Fernmetastasierungen traten dabei innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie auf. Bei 38 (13,3%) Patienten trat ein lokales beziehungsweise regionales Tumorrezidiv auf. Ein Fernrezidiv trat bei 22 (7,7%) Patienten auf, davon fand sich bei 12 (4,2%) Patienten ein Tumorrezidiv mit gleichzeitig vorliegender Fernmetastasierung und bei 10 (3,5%) Patienten eine alleinige Fernmetastasierung.

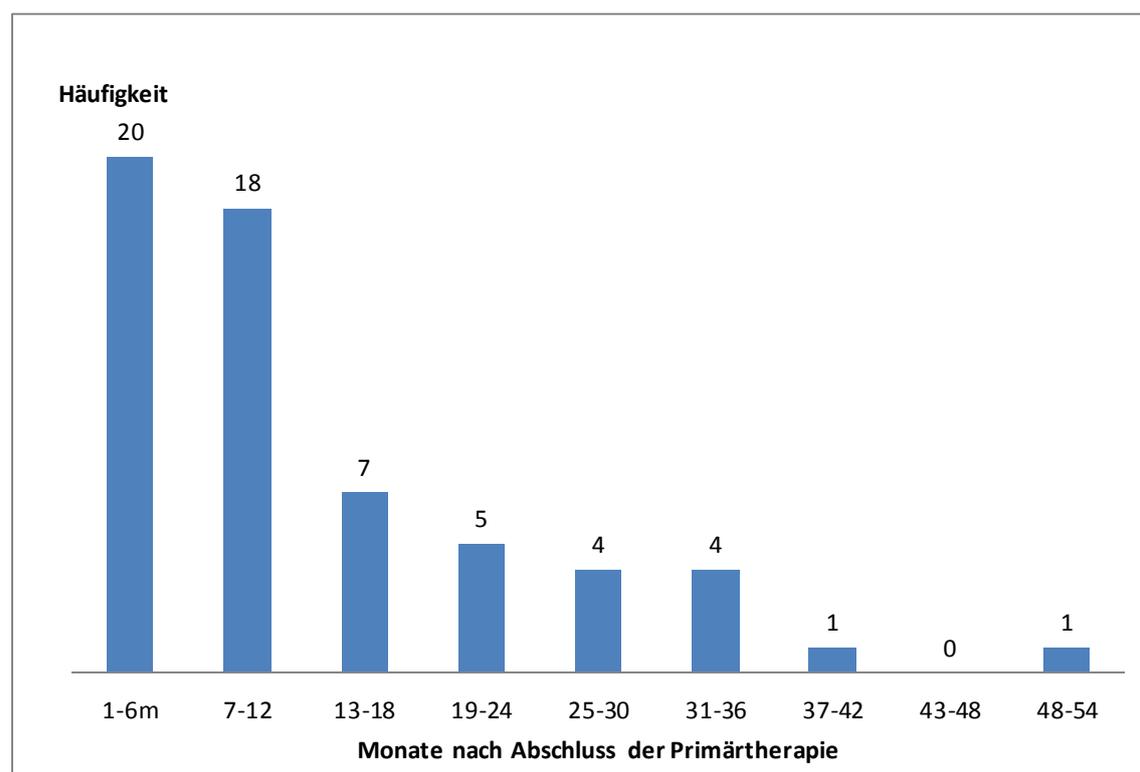


Abbildung 4-14: Nachsorgeintervall und Zeitpunkt der Rezidivdiagnose nach Abschluss der Primärtherapie

In der Übersicht der Rezidive und Spätmetastasierungen nach Tumoreigenschaften zeigte sich folgendes Bild:

Gesamtkollektiv	n=	%	Tumor Rezidiv	Tumorrezidiv + Fernmetastasierung	Rezidiv gesamt n=	Rezidiv gesamt %
	286	100	38	12	50	17,5
Lokalisation						
Oropharynx	92	32,2	14	6	20	21,7
Hypopharynx	48	16,7	7	3	10	20,8
Larynx	85	29,7	13	1	14	16,5
NNH	13	4,6	0	1	1	7,7
Mundhöhle	24	8,4	2	1	3	12,5
sonstige	24	8,4	2	0	2	8,3
T-Kategorie						
Tx	10	3,5	1	0	1	10,0
T0	2	0,7	0	0	0	0
T1	74	25,9	12	1	13	17,6
T2	78	27,3	9	0	9	11,5
T3	40	13,9	5	5	10	25,0
T4	75	26,2	11	6	17	22,7
N-Kategorie						
Nx	13	4,5	1	0	1	7,7
N0	132	46,2	24	2	26	19,7
N1	24	8,4	3	0	3	12,5
N2a	5	1,7	0	0	0	0
N2b	47	16,4	2	2	4	8,5
N2c	48	16,8	6	6	12	25,0
N3	14	4,9	2	2	4	28,6
Überschreitung eines Organsystems						
Ja	121	42,3	18	10	28	23,1
nein	160	55,9	20	2	22	13,8
Zweitumor						
Ja	20	7,0	3	2	5	25,0
nein	266	93,0	35	10	45	16,9

Tabelle 4-23: Rezidiverkrankung in Bezug zu Pirmärtumor und initialem Tumorstadium

Prozentual die häufigsten Tumorrezidive fanden sich beim Larynxkarzinom, gefolgt von Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom sowie dem Mundhöhlenkarzinom. Betrachtet man die Gesamtheit der Rezidive (Tumorrezidive + Tumorrezidive mit Fernmetastasierung), so zeigen sich hier prozentual die meisten Fälle bei Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen.

In Relation zu den Tumorstadien kam es bei T1-Tumoren in insgesamt 17,6% der Fälle zu Rezidiven. Davon lag in 12 Fällen (16,2%) ein Tumorrezidiv und in einem Fall (1,4%) ein Tumorrezidiv mit gleichzeitiger Fernmetastasierung vor. In der Gruppe der T3-Tumore lag der Anteil der Rezidive insgesamt bei 25%, bei 12,5% der Patienten lag ein Tumorrezidiv mit gleichzeitiger Fernmetastasierung vor, bei 12,5% ein alleiniges Tumorrezidiv. Bei den T4-Tumoren kam es bei insgesamt 22,7% der Patienten zu einem Rezidiv, wovon bei 8% der Patienten ein Rezidiv mit gleichzeitiger Fernmetastasierung vorlag und bei 14,7% ein alleiniges Tumorrezidiv bestand. 27 (54%) der 50 Rezidive entfielen somit auf die Gruppe der T3- und T4-Tumore, dabei lag bei 11 von diesen Patienten eine gleichzeitige Fernmetastasierung vor. Bei der Gruppe der Tumore mit dem Nodalstadium N0 kam es insgesamt in 26 Fällen (19,7%) zu einem Rezidiv. Bei 24 Fällen (18,2%) kam es zu einem alleinigen Tumorrezidiv, bei 2 Fällen (1,5%) lag eine zusätzliche Fernmetastasierung vor. Im Stadium N1 kam es zu 3 (12,5%) Tumorrezidiven eine Fernmetastasierung trat nicht auf. In der Gruppe N2b kam es in 2 Fällen (4,25%) zu einem Tumorrezidiv und in weiteren 2 Fällen (4,25%) zu einem Tumorrezidiv mit zusätzlicher Fernmetastasierung. In der Gruppe mit N2c Nodalstadium traten 6 Fälle (12,5%) eines Tumorrezidivs und 6 Fälle (12,5%) eine Tumorrezidivs mit zusätzlicher Fernmetastasierung auf. Die Gruppe mit einem N3 Nodalstadium zeigte prozentual den höchsten Anteil von Rezidiven, in je 2 Fällen (14,3%) mit und ohne gleichzeitig vorliegender Fernmetastasierung.

4.2.5.1 Betrachtung der Fälle mit Fernmetastasierung

Gesamtkollektiv	n=	%	Fernmetastasierung	metastasiert gesamt n=	metastasiert gesamt %
	286	100	10	22	7,7
Lokalisation					
Oropharynx	92	32,2	3	9	9,8
Hypopharynx	48	16,7	1	4	8,3
Larynx	85	29,7	2	3	3,5
NNH	13	4,6	1	2	15,4
Mundhöhle	24	8,4	2	3	12,5
sonstige	24	8,4	1	1	4,2
T-Kategorie					
Tx	10	3,5	0	0	0,0
T0	2	0,7	0	0	0
T1	74	25,9	0	1	1,4
T2	78	27,3	5	5	6,4
T3	40	13,9	2	7	17,5
T4	75	26,2	3	9	12,0
N-Kategorie					
Nx	13	4,5	0	0	0
N0	132	46,2	2	4	3,3
N1	24	8,4	0	0	0,0
N2a	5	1,7	0	0	0
N2b	47	16,4	4	6	12,8
N2c	48	16,8	4	10	20,8
N3	14	4,9	0	2	14,3
Überschreitung eines Organsystems					
ja	121	42,3	4	14	14,8
nein	160	55,9	5	7	4,4
Zweitumor					
ja	20	7,0	1	3	15,0
nein	266	93,0	9	19	7,1

Tabelle 4-24: Spätmetastasierung im Bezug zu Primärtumor und initialem Tumor- und Nodalstadium

Während des Nachsorgeintervalls traten 10 (3,5 %) Fälle einer isolierten Fernmetastasierung auf. Hinzugerechnet wurden die Fälle aus Tabelle 4-23, bei denen im Nachsorgeintervall ein Tumorrezidiv mit gleichzeitiger Fernmetastasierung vorlag (12 Fälle). Insgesamt gab es 22 (7,7%) Fälle einer Fernmetastasierung. Prozentual am häufigsten traten Fernmetastasierungen dabei in der Gruppe NNH / Nase / Nasopharynx auf, gefolgt von der Gruppe des Mundhöhlenkarzinoms. Bei T1-Tumoren kam es in 1,4% der Fälle zu einer

Fernmetastasierung, bei T2-Tumoren in 6,4%, bei T3 in 17,5% und bei T4-Tumoren in 12% der Fälle zu einer Fernmetastasierung. Somit entfielen auf die Stadien T3 und T4 16 Fälle (66,7%) der Fernmetastasierungen. Bezogen auf das Nodalstadium, zeigten 3,3% der initial als N0 klassifizierten Patienten eine spätere Fernmetastasierung. Bei Patienten mit Stadium N2b kam es in 12,8%, mit Stadium N2c in 20,8% und mit Stadium N3 in 14,3% der Fälle zu einer Fernmetastasierung im Nachsorgeintervall. Somit kam es bei Patienten mit multiplem oder sehr ausgedehntem Lymphknotenbefall (N2b, N2c, N3) in 18 Fällen (16,5%) zu einer späteren Fernmetastasierung, dies entspricht einem Anteil von 75% aller Fernmetastasierungen während der Tumornachsorge. Bei Überschreitung eines Organsystems kam es in 14,8% der Fälle, sowie bei Vorliegen eines Zweittumors zum Zeitpunkt der Primärdiagnose in 15% der Fälle zu einer späteren Fernmetastasierung.

	n=	%
Lokalisation		
Lunge	13	59,0
Leber	1	4,6
Skelett	2	9,1
Haut	4	18,1
multipel	1	4,6
sonstige	1	4,6

Tabelle 4-25: Lokalisation der Fernmetastasierungen im Nachsorgeintervall

Bei den Fernmetastasierungen war die Lunge mit 59% am häufigsten betroffen. An zweiter Stelle folgten metastatische Manifestationen der Haut (18,1%) und an dritter Stelle Metastasen des Skeletts (9,1%).

5 Diskussion

5.1.1 Lymphknotenstaging

Lymphknotenmetastasen sind ein wichtiger prognostischer Faktor für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Insbesondere ist das Auftreten von Lymphknotenmetastasen mit einem höheren Risiko für Fernmetastasen assoziiert. So traten in früheren Untersuchungen Fernmetastasen bei Patienten ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasen in 7% der Fälle auf, wohingegen bei mehr als drei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen bereits 50% der Patienten eine spätere Fernmetastasierung erlitten (Mack et al. 2008). In der vorliegenden Studie zeigten 3,3% der Patienten ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasen und 16,5% der Patienten mit einer multiplen oder ausgedehnten lymphatischen Metastasierung, eine spätere Fernmetastasierung. Wohingegen 91,7% der Patienten mit einer initialen Fernmetastasierung auch eine lymphatische Metastasierung aufwiesen, hierbei entfielen 66,6% auf Stadien mit fortgeschrittenem Lymphknotenbefall (Stadien N2c und N3).

Der häufigste Ausbreitungsweg eines Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region ist über die regionalen Lymphknoten in das lymphatische System und seltener primär hämatogen (Mack et al. 2008). Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen resultiert insgesamt in einem schlechteren Behandlungs-Outcome. Aus genannten Gründen spielen bildgebende Verfahren zur Detektion von Lymphknotenmetastasen eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren (de Bondt et al. 2009). Das exakte Staging der Lymphknoten ist entscheidend für die Art und den Umfang der Therapie (Krestan et al. 2006). Bereits bei der klinischen Untersuchung wird daher eine Palpation der Lymphknoten durchgeführt. Die Palpation ist zwar einfach und kostenneutral, allerdings sehr ungenau in ihrer diagnostischen Aussage (Van den Brekel 2000). Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen wird zudem von der Art, der Lokalisation und dem Tumorstadium beeinflusst. So zeigen beispielsweise glottische Larynxkarzinome ein niedriges Risiko für eine lymphatische Metastasierung, wohingegen bei Nasopharynxkarzinomen das Risiko für eine lymphatische Metastasierung bei 50% oder mehr liegt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in bis zu 25% der resezierten Lymphknoten bei Kopf-Hals-Tumoren okkulte Mikrometastasen festgestellt

wurden (Van den Brekel 2000; Mack et al. 2008). Dieser Umstand limitiert die Sensitivität der radiologischen Bildgebung (Van den Brekel 2000). In der vorliegenden Studie lag die Sensitivität der CT in Bezug auf das Lymphknotenstadium bei 79,7% und die der MRT bei 85,7%, bei einer Spezifität von 55,6% für die CT und 30,8% für die MRT. Damit liegt die Sensitivität im Bereich von Angaben anderer Autoren, die eine Sensitivität für CT und MRT von 70-80% angeben (Krestan et al. 2006). In einer älteren Vergleichsarbeit wurden für die CT Werte bei der Sensitivität von 60-97% und bei der Spezifität von 82-86% angegeben. In dieser Arbeit von *Leicher-Düber et al.* wurde für die CT ein Wert von 16% falsch-negativer Befunde für das Nodalstadium ermittelt (Leicher-Düber et al. 1990). *Haberal et al.* ermittelte eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 96% für die CT bei einer Rate von falsch-negativen Befunden von 8,3% (Haberal et al. 2004). *Yoon et al.* ermittelten in ihrer Arbeit eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 77% und 99,4% sowohl für die CT als auch für die MRT. Der Anteil falsch-negativer Befunde betrug hier für beide Modalitäten 4,2% (Yoon et al. 2008). In der vorliegenden Studie betrug die Rate falsch-negativer Befunde für die CT 12,2% im Nodalstadium und lag somit auf einem vergleichbaren Niveau zu anderen Studien. In der MRT betrug die Rate falsch-negativer Befunde in der vorliegenden Studie für das Nodalstadium 9,6%. Hierbei ist anzumerken, dass in beiden Untersuchungsmodalitäten auch höhere Nodalstadien (N2b und N2c) von einer falsch-negativen Befundung betroffen waren.

Die Genauigkeit der bildgebenden Verfahren, gemessen an der Übereinstimmung der Nodalstadien aus der bildgebenden Diagnostik und denen der histologischen Untersuchung, war in der vorliegenden Studie gering. Sie lag für die CT bei Fällen mit beidseitiger ND in einem Bereich von 42,3% bis 50,0% bei den verschiedenen Tumoren. Insgesamt (über alle) betrug sie 43,7%. In der CT überwog das Überschätzen des Nodalstadium im Vergleich zur histologischen Untersuchung, bei den Patienten mit beidseitiger ND. Das Mundhöhlenkarzinom und die Gruppe der NNH-, Nasopharynx- und Nasennebenhöhleltumor erreichten eine Übereinstimmung von 50,0%. Hier wird deutlich, dass für die Gesamtheit betrachtet, etwas mehr als jeder zweite Befund über- oder unteschätzt wurde. In der MRT lag die Übereinstimmung bei Fällen mit beidseitiger ND in einem Bereich von 11,1% bis 57,1% bei den jeweiligen Tumoren. Insgesamt (über

alle) betrug die Übereinstimmung 29,4%. Für die Gesamtheit betrachtet bedeutet dies, dass etwa jeder Dritte Befund übereinstimmend war. In der MRT wurden in der vorliegenden Studie deutlich mehr Befunde beim Nodalstadium überschätzt als unterschätzt.

Für Fälle mit einseitiger ND betrug die Übereinstimmung von radiologischem und histologischem Befund in der CT insgesamt 50,0% und lag somit im Vergleich zur Gruppe mit beidseitiger ND nur leicht höher. Auch hier überwog das Überschätzen. In der MRT lag die Übereinstimmung in dieser Gruppe bei 71,4% und somit deutlich höher im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit beidseitiger ND. In der MRT kam es in dieser Gruppe bei Abweichungen gegenüber der histologischen Untersuchung ausschließlich zu einem Überschätzen des Nodalstadiums.

Die höhere Übereinstimmung der Nodalstadien in der Bildgebung, verglichen mit dem histo-pathologischen Befund bei einseitigem Lymphknotenbefall, gegenüber den Ergebnissen bei beidseitigem Lymphknotenbefall, verdeutlicht die Schwierigkeit des Nodalstaging. Bildmorphologisch große Lymphknoten oder Konglomerate sprechen für das Vorliegen einer Metastase (Haberal et al. 2004). Bereits das Stadium N1 umfasst eine Lymphknotenmetastase bis zur Größe von 3cm. Das Stadium N2a erfasst solitäre ipsilaterale Lymphknotenmetastasen ab 3cm und das Stadium N3 ab 6cm Größe. Ein zusätzlicher, unter Umständen nur sehr kleiner, metastatischer Lymphknoten führt bei ipsilateralem Befall zu einem Upstaging in das Stadium N2b und bei kontralateraler Lage, unabhängig vom ipsilateralen Befund, zu einem Upstaging in das Stadium N2c. Somit können einzelne, schwer detektierbare Lymphknotenmetastasen zu einem Upstaging von mehreren Stadien führen und beeinflussen konsekutiv das gesamte Tumorstadium und somit Therapie und Prognose. Auch falsch negative oder positive Befunde ergeben sich aus dem Umstand der Größe und der Malignitätskriterien und führen entsprechend zu einer Änderung des Tumorstadiums und damit zu einem veränderten therapeutischen Vorgehen.

Eine strenge Korrelation zwischen Lymphknotengröße und metastatischem Befall gibt es nicht. Frühere Studien zeigten, dass Lymphknoten bis 10mm Größe in bis zu 42% metastatisch befallen waren. Dem gegenüber stehen Resultate aus weiteren Studien, die

zeigten, dass in Lymphknoten über 10mm Länge in bis zu 83% keine Tumorzellen nachgewiesen werden konnten (Leicher-Düber et al. 1990). Das Größenkriterium muss differenziert betrachtet werden. Hier hat sich ein Grenzwert von 10mm in der klinischen Praxis etabliert und schien als Kompromiss zwischen falsch negativen und falsch positiven Befunden gerechtfertigt (Van den Brekel 2000; Luciani et al. 2006; Mack et al. 2008; Leicher-Düber et al. 1990). Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 10mm werden daher üblicherweise als pathologisch eingestuft und im Kontext der Staginguntersuchung somit oftmals als malignitätsverdächtig bewertet (Mack et al. 2008). *Van den Brekel et al.* konnten in ihrer Studie demonstrieren, dass der gemessene minimale axiale Diameter ein besseres Kriterium ist als der maximale axiale oder longitudinale Diameter. Außerdem konnten sie zeigen, dass bei zugrunde legen des minimalen axialen Diameters 71% der so detektierten Lymphknoten metastatisch befallen waren. Als Schlussfolgerung sahen sie den Grenzwert von 10mm als unzureichend an, da er zu einer fälschlichen Klassifizierung der Lymphknoten führt (Van den Brekel 2000). Ebenfalls durch *van den Brekel et al.* konnte gezeigt werden, dass eine Anpassung des Größenkriteriums in Bezug zum jeweiligen Lymphknotenlevel zu besseren diagnostischen Ergebnissen führt. Sie beschreiben in ihrer Studie, dass ein Grenzwert von 7mm für Level II und 6mm für die übrigen Lymphknotenlevel zu besseren Werten bei der Sensitivität der bildgebenden Diagnostik führten. Ferner konnten sie bei einer isolierten Betrachtung des Level I eine höhere Sensitivität bei einem Grenzwert von 5mm nachweisen. In ihrer Studie waren insbesondere im Level I Lymphknoten von 10 oder 11mm Größe bereits fast immer metastatisch befallen. Überdies hinaus sollten Lymphknoten in seltener affektierten Bereichen wie dem Retropharyngealraum bereits ab einer Größe von 8mm als metastatisch eingestuft werden. Die Spezifität war, unabhängig vom untersuchten Lymphknotenlevel, bei kleineren Grenzwertdiametern abnehmend, was verdeutlicht, dass jeder Grenzwertdiameter ein Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität darstellt (van den Brekel et al. 1998). Um eine Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Veränderung von Lymphknoten in der Schnittbildgebung (CT und MRT) treffen zu können, gibt es weitere Malignitätskriterien, die hierbei zur Anwendung kommen. Zu den Kriterien zählen: das Vorhandensein von nekrotischen Anteilen innerhalb des Lymphknotens, der maximale Durchmesser sowohl in longitudinaler als auch in transversaler Ausdehnung, das Verhältnis von

longitudinalem zu transversalem Durchmesser, die Form des Lymphknotens (rund vs. oval), extranodales Tumorwachstum, die Kontrastmittelaufnahme und die Abgrenzbarkeit eines mit Fett gefüllten Lymphknotenhilus (Luciani et al. 2006; Mack et al. 2008; Krestan et al. 2006; Van den Brekel 2000; de Bondt et al. 2009). Bei genauerer Betrachtung der Kriterien zeigen sich Stärken und Schwächen in der täglichen klinischen Routine hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft. So ist zum Beispiel der Nachweis einer intranodalen Nekrose zwar ein zuverlässiger, aber insbesondere bei kleinen Lymphknoten, seltener Befund und kann zudem bei kleinen Lymphknoten übersehen werden (Van den Brekel 2000; van den Brekel et al. 1998). Außerdem können fettige Degenerationen und intranodale Abszesse ähnlich wie eine intranodale Nekrose erscheinen (Mack et al. 2008). Die PET-CT erlaubt die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen mit hoher Sensitivität und Spezifität und bietet dem Behandler eine Art „Therapielandkarte“. Außerdem eignet sich die PET-CT auch gut zum Nachweis eines simultanen Zweitkarzinoms, welches bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in bis zu 12% der Fälle vorliegt (Sadick et al. 2012). Limitationen bestehen auch für die PET-CT. Bei einer zentralen Lymphknotennekrose kann es, aufgrund der Nekrose und des damit verbundenen reduzierten Glukosemetabolismus, zu falsch negativen Befunden kommen. Inflammatorische Prozesse hingegen können zu falsch positiven Befunden führen. Außerdem liegt die Auflösungsgrenze des PET-CT bei ca. 4mm (Yoon et al. 2008).

Neben der Sensitivität nimmt die Genauigkeit der Bildgebung eine wichtige Rolle ein, da das exakte Nodalstadium bedeutend in den Entscheidungsprozess über die Radikalität, den Umfang und die Modalität der Therapie eingeht (Sadick et al. 2012). Eine ND stellt ein invasives Vorgehen dar, welches zum einen mit höheren Kosten verbunden ist, zum anderen aber auch, je nach Radikalität der ND, ein Eingriff mit weitreichenden kosmetischen und funktionellen Einschränkungen für den Patienten darstellt (Mack et al. 2008; Krestan et al. 2006). In früheren Studien wurde die Genauigkeit als Quotient aus richtig positiven + richtig negativen Befunden und der Gesamtheit der Untersuchungen definiert. Hiernach ergab sich in der vorliegenden Studie für die CT ein Wert von 70,2% und für die MRT ein Wert von 68,3%. Wie eine Vergleichsarbeit von *Leicher-Düber et al.* zeigt, wurden in früheren Studien für die Genauigkeit der CT für das Nodalstadium Werte von 72-93% ermittelt (*Leicher-Düber et al. 1990*). *Haberal et al.* ermittelte für die

CT eine Genauigkeit von 87% beim Nodalstaging (Haberal et al. 2004). *Yoon et al.* ermittelten für die Genauigkeit sowohl für die CT als auch für die MRT einen Wert von 95,3% für das Nodalstaging (Yoon et al. 2008).

Die Übereinstimmungen aus den Nodalstadien der Bildgebung mit denen aus der histologischen Untersuchung und somit das exakte Lymphknotenstaging, waren in beiden Untersuchungsmodalitäten (CT und MRT) unbefriedigend und lagen deutlich unter dem Wert des Quotienten. Einzig in der Gruppe der Patienten mit einseitiger ND in der MRT zeigte sich eine befriedigende Übereinstimmung aus Bildgebung und histologischer Untersuchung. Die Genauigkeit als Quotient aus richtig positiven + richtig negativen Befunden und Gesamtheit der Befunde, spiegelt den Zusammenhang aus Übereinstimmung der Bildgebung und histologischem Befund nur unzureichend wider. Um eine hohe Übereinstimmung der Befunde aus der Bildgebung und histopathologischer Untersuchung erzielen zu können, muss sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität der Untersuchungsmodalität hoch sein. An dieser Stelle wird der Konflikt des Nodalstagings, wie bereits oben diskutiert, erneut aufgegriffen. Hierbei gilt es zwischen Nodalstadien bei denen nur die Größe herangezogen wird (N2a, N3), von Stadien, bei denen es um die Anzahl und um die jeweils betroffene Halsseite geht (N2b, N2c) bzw. darum, ob überhaupt eine lymphatische Metastasierung vorliegt (N1), zu diskriminieren. Verschärft wird die Problematik weiter dadurch, dass alle genannten Malignitätskriterien getrennt für beide Halsseiten angewendet werden müssen, um sicher eine Lymphknotenmetastasierung zu bestätigen oder auszuschließen. *Yoon et al* zeigten, dass auch eine Kombination der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten (MRT, CT, PET-CT, Sonographie), zwar zu einem Anstieg der Sensitivität führten, dieser jedoch nicht signifikant war (Yoon et al. 2008).

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl für die Sensitivität, Spezifität als auch für die Genauigkeit der Bildgebung, nicht nur eine bestmögliche Auflösung der Bildgebung gefordert wird, sondern auch eine Notwendigkeit für möglichst eindeutige Malignitätskriterien in der Bildgebung besteht. Die histologische Lymphknotenuntersuchung bleibt der Goldstandard für das Nodalstaging, womit die ND als Therapie und Staging zugleich verstanden werden muss (Burusapat et al. 2015; Sadick et al. 2012; Krestan et al. 2006). Gegenwärtig besteht weiterhin ein

diagnostisches Dilemma mit der Gefahr des „Over- und Understaging“ für das Nodalstadium (Krestan et al. 2006). Dies beruht, wie oben diskutiert, auf der Beurteilung der Lymphknoten anhand morphologischer Kriterien, wodurch insbesondere kleine Lymphknotenmetastasen übersehen werden (Schaarschmidt et al. 2015).

Wie die vorliegende Studie außerdem zeigte, traten Rezidive und Fernmetastasierungen in der Gruppe mit einer initialen Lymphknotenmetastasierung häufiger auf als bei Patienten ohne initiale Lymphknotenmetastasierung. Dies unterstreicht die Bedeutung des Nodalstaging bei Kopf-Hals-Tumoren.

5.1.2 Tumorstaging

Für das Larynxkarzinom zeigte sich eine Genauigkeit der Bildgebung von 34,5% in der CT und 66,6% in der MRT, gemessen am direkten Vergleich der histologischen und radiologischen Befunde. In der CT kam es, sowohl bei der Überprüfung auf exakte Übereinstimmung, als auch bei einer Toleranz von einem Tumorstadium, häufiger zu einem Unterschätzen des Tumorstadiums. In der MRT lag die Übereinstimmung höher als in der CT und bei einer Toleranz von einem Tumorstadium, zeigte sich noch ein leichtes Überschätzen des Tumorstadiums. In einer Studie von *Zbären et al.* lag die Genauigkeit der CT bei 82,5% und die der MRT bei 85%, gemessen an der Übereinstimmung der Tumorstadien aus der Bildgebung mit jenen aus der histologischen Untersuchung. In ihrer Studie kam es in der CT ebenfalls häufiger zum Unterschätzen als zum Überschätzen der Tumorgröße, in der MRT verhielt es sich umgekehrt (Zbären et al. 1996). Die Genauigkeit lag deutlich höher, im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, allerdings gingen in der Studie von *Zbären et al.* keine Tumore des Stadiums T1 ein. Bezüglich des Über- und Unterschätzens der Tumorgröße zeigten sich analoge Ergebnisse. Analog zur Problematik des Nodalstaging, zeigt sich hieran auch beim Tumorstaging die Problematik der Auflösung bzw. Nachweisgrenze.

Wie bereits erwähnt, ist das Risiko für eine lymphatische Metastasierung eines Kopf-Hals-Tumor unter anderem von der Art, der Größe und der Lokalisation des Primärtumors abhängig. Bei Oropharynxkarzinomen im Stadium T1 und T2 liegt das Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasen bereits bei etwa 30-40% (Van den Brekel

2000). In der vorliegenden Studie zeigte sich zum einen, dass die Sensitivität der Bildgebung für Tumore mit 78,3% in der CT und 91,3% in der MRT gut war. Die Werte für die Spezifität waren nicht verwertbar. Die Genauigkeit der Bildgebung, gemessen an der exakten Übereinstimmung der Tumorstadien der Bildgebung mit denen aus der histologischen Untersuchung, war hingegen in der CT mit 41,2% (über alle) gering. In der MRT lag die Genauigkeit mit 57,4% etwas höher und lag damit auf einem vergleichbaren Niveau zu einer Studie von Schaarschmidt et al, der eine Genauigkeit von 50% ermittelte bei einem Über- und Unterschätzen der Tumore in jeweils 25% der Fälle (Schaarschmidt et al. 2015). Die Genauigkeit der Bildgebung anhand des Quotienten aus richtig positiven + richtig negativen Befunden und der Gesamtheit der Befunde lag in der CT bei 78,3% und in der MRT bei 91,5%. Dies verdeutlicht, dass der Quotient, analog zu den Ergebnissen des Nodalstaging, nur ein verzerrtes Bild bezüglich der Genauigkeit der Bildgebung wiedergibt.

In der CT wurden bei allen Tumorlokalisationen die Befunde häufiger unterschätzt als überschätzt. Dies lässt sich vor allem durch die Abweichung in den kleineren Tumorstadien T1 und T2 erklären. Hier kam es insbesondere bei T1 Tumoren zum Unterschätzen der Tumorgröße. Die größte Übereinstimmung fand sich beim Oropharynx-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinom, jeweils im Tumorstadium T2. Beim Hypopharynxkarzinom zusätzlich im Stadium T4. Das Stadium T2 umfasst bei diesen Entitäten, bezogen auf das Größenkriterium, Tumore von einer Größe von 2 bis 4cm. Beim Larynxkarzinom gab es die größte Übereinstimmung im Stadium T1. In der Gruppe der Karzinome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen gab es die größte Übereinstimmung in den Stadien T3 und T4, welches jeweils infiltrative Stadien darstellen. In der MRT zeigte sich ein ähnliches Bild. Auch hier lag die größte Übereinstimmung beim Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinom im Stadium T2. Bei der Gruppe der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenkarzinome, wie auch in der CT, in den Stadien T3 und T4. Lediglich das Hypopharynxkarzinom, zeigte entgegen zur CT, die größten Übereinstimmungen in den Stadien T3 und T4. An dieser Stelle wird die Frage aufgeworfen, ob einfache klinische bzw. radiologische Kriterien zu einer höheren Genauigkeit der Bildgebung führen. Die Befunde der tolerierten Abweichung des Tumorstadiums in der Bildgebung, gegenüber den histologischen Untersuchungen, wie

auch die Werte der Sensitivität, verdeutlichen, dass die Diskriminierung zwischen den jeweiligen Stadien wesentlich die Ergebnisse der Genauigkeit beeinflussen. Die Ergebnisse des Larynxkarzinoms zeigen, dass auch kleine Tumore zuverlässig von der Bildgebung detektiert werden.

5.1.3 Ausbreitungsstaging und Rezidive

Wie bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte, beeinflussen Fernmetastasen die Prognose und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren entscheidend. In diesem Stadium besteht die Therapie aus Palliation. Das Gesamtüberleben wird durch eine Fernmetastasierung und / oder ein Lokalrezidiv wesentlich limitiert. Das Auftreten von Fernmetastasen ist im Vergleich zu anderen Tumorentitäten wie z.B. dem Mammakarzinom und dem Bronchialkarzinom bei HNSCC geringer. Es werden Inzidenzen von 3-50% angegeben. Der Behandlungsfokus liegt im Stadium der Fernmetastasierung auf Erhalt und Verbesserung der Lebensqualität. Am häufigsten manifestieren sich Fernmetastasen von Kopf-Hals-Tumoren in der Lunge, gefolgt von Skelettmetastasen und Lebermetastasen. Die durchschnittliche Lebenszeit bei Vorliegen einer Fernmetastasierung beträgt 4,3 – 7,3 Monate. Mehr als 85% der Patienten versterben innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung einer Fernmetastasierung. Die meisten Fernmetastasierungen werden symptomorientiert innerhalb von 12 Monaten nach Primärdiagnose diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose silente Metastasen entgehen somit einem symptomorientierten Ansatz (Barbara Dietl et al. 2007; de Bree et al. 2012; Takes et al. 2012). Die Angaben zur Prävalenz von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren divergieren von 4-26% in klinischen Untersuchungen und von 37 bis 57% in autoptischen Untersuchungen (B Dietl et al. 2007; de Bree et al. 2012). In der vorliegenden Studie lag zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bei 4,2% der Patienten eine Fernmetastasierung vor. Wie auch in anderen Studien, fanden sich am häufigsten Lungenmetastasen. Zu einer späteren Fernmetastasierung kam es bei 7,7% der Patienten.

Die CT ist sensitiver in der Detektion von malignen Prozessen der Lunge, als die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax und wird von anderen Autoren zur komplementären Diagnostik bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren empfohlen (de Bree et al. 2012; Barbara Dietl et al. 2007). Bei Primärdiagnose zeigten 9 (3,1%) der

Patienten eine pulmonale Metastasierung. Jeder dieser Patienten erhielt während des Stagingprozesses eine CT des Thorax, wohingegen nur bei 7 (77,8%) von 9 ein konventionelles Röntgen des Thorax erfolgte. Die Röntgenaufnahme des Thorax erscheint vor dem Hintergrund der Häufigkeit von pulmonalen Metastasen beim HNSCC, dennoch sinnvoll und sollte weiterhin Bestandteil des Stagings bleiben. Eine Empfehlung zur ergänzenden thorakalen CT bei fortgeschrittenen Tumoren oder einer fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasierung, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden.

Die Knochenszintigraphie ist zur Detektion von Metastasen zu unspezifisch. Eine Mehranreicherung des Radionukleotids findet sich auch bei entzündlichen und destruktiven Prozessen (de Bree et al. 2012). In der vorliegenden Studie wurden 224 (78,3%) Skelettszintigraphien bei der Suche nach Fernmetastasen veranlasst. Somit war die Skelettszintigraphie die am häufigsten veranlasste Untersuchung zur Suche nach Fernmetastasen. Eine ossäre Metastasierung konnte nicht nachgewiesen werden, wenngleich bei 41 (18,3%) der Skelettszintigraphien eine (metastasen-)suspekte Mehranreicherung gesehen wurde, sich im Weiteren aber kein Anhalt für eine ossäre Metastasierung ergab. Die Skelettszintigraphie erbrachte in der vorliegenden Studie keinen diagnostischen Nutzen bei der Suche nach Fernmetastasierungen. Die erhobenen Befunde waren inkonklusiv. Ein routinemäßiger Einsatz der Knochenszintigraphie, erscheint, wie schon von anderen Autoren gezeigt, nicht als sinnvoll (Barbara Dietl et al. 2007).

Häufig erfolgen bei Patienten mit HNSCC serologische Bestimmungen der alkalischen Phosphatase (AP), der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um Hinweise auf eine mögliche ossäre und / oder hepatische Metastasierung zu erlangen. Eine primäre hepatische Metastasierung fand sich in der vorliegenden Studie bei einem Patienten (0,35%). *Chen et al.* fanden in ihrer Studie einen Anteil von 0,12% bei Primärdiagnose eines HNSCC. Erhöhte Werte der o.g. Enzyme finden sich auch bei anderen Erkrankungen der Leber wie z.B. einem chronischen Alkoholabusus und Hepatitis B und C. Diese Erkrankungen zeigen bei Patienten mit HNSCC eine höhere Inzidenz. Lebermetastasen bei Primärdiagnose eines HNSCC sind insgesamt selten. Die höchste Inzidenz unter den

HNSCC zeigen das Hypopharynxkarzinom, Zungengrundkarzinome und Karzinome im vorderen Anteil der Zunge. Zu diesen Umständen kommt noch hinzu, dass, nach wie vor eine kontroverse Diskussion um das optimale bildgebende Verfahren zur Detektion von Lebermetastasen besteht. *Chen et al.* kommen zum Schluss, dass serologische Leberfunktionstests keine Entscheidungshilfe in Bezug auf eine weiterführende Diagnostik mittels abdomineller Bildgebung darstellen, die veranlasste Bildgebung immense Kosten verursacht und die Entscheidung zur abdominellen Bildgebung besser von Kriterien wie Tumorlokalisierung, Tumor- und Nodalstadium und der Histologie abhängig gemacht werden sollte (*Chen et al. 2014*). Dennoch bleibt die Sonographie des Abdomens ein günstiges und fast überall verfügbares Verfahren, welches sich ohne großen zeitlichen Aufwand und ohne Strahlenbelastung durchführen und wiederholen lässt (*de Bree et al. 2012*). In der vorliegenden Studie kam es bei einem Patienten zu einer Lebermetastasierung. Diese konnte bereits in der Sonographie des Abdomens nachgewiesen werden und im Weiteren auch mittels Schnittbildgebung des Abdomens und einer Biopsie bestätigt werden. Vor dem Hintergrund der breiten Verfügbarkeit und der niedrigen Kosten erscheint der Einsatz der Sonographie des Abdomens gerechtfertigt. Andere Autoren hingegen empfehlen keinen routinemäßigen Einsatz der Sonographie des Abdomens (*Barbara Dietl et al. 2007*).

Die Daten der vorliegenden Studie zeigten ferner, dass die meisten Rezidive beim Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom auftraten, gefolgt vom Larynxkarzinom an dritter Stelle.

Die meisten Fernmetastasierung traten bei Tumoren im Stadium T3 und T4 auf (66,7%). Auch bezüglich des Nodalstadiums zeigte sich, dass 75% der Fernmetastasierung bei Patienten mit Nodalstadium N2b oder höher auftraten. Ferner war das Vorliegen eines initialen Zweittumors häufiger mit einem Rezidiv oder einer späteren Fernmetastasierung assoziiert. In früheren Studien wurde das Vorliegen eines Oropharynx-, Hypopharynx und (supraglottischen) Larynxkarzinoms mit einem höheren Risiko für eine spätere Fernmetastasierung beschrieben. Ebenso für das Vorliegen eines Tumors im Stadium T4 oder mit Nodalstadium N2 oder N3. Auch ein simultaner Zweittumor war in früheren Studien häufiger mit einer späteren Fernmetastasierung verknüpft (*de Bree et al. 2012; Barbara Dietl et al. 2007*). Wie auch von anderen Autoren

berichtet, stützen die vorliegenden Daten, die Empfehlung zu einem intensivierten bzw. erweiterten Staging bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung insbesondere bei Vorliegen eines Oropharynx- oder Hypopharynxkarzinoms.

Für die Suche nach Fernmetastasierungen stellen zukünftig die Ganzkörper-MRT und die PET-CT vielversprechende Alternativen dar. Beide Untersuchungsmodalitäten zeigten in ersten Studien hohe Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Fernmetastasen, wobei die MRT Vorteile bei der Detektion von Metastasen des ZNS und der Knochen zeigte, die PET-CT hingegen bei der Detektion von Lungenmetastasen. Die MRT lässt sich darüber hinaus in den Stagingprozess von Kopf und Hals beim Tumor- und Nodalstaging integrieren (Sadick et al. 2012).

6 Quellenverzeichnis

- Ansa, B. et al., 2013. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer*, 119(14), pp.2602–2610. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28108>.
- Argiris, A. et al., 2008. Head and neck cancer. *The Lancet*, 371(9625), pp.1695–1709. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360860728X>.
- Barber, B. et al., 2013. Molecular predictors of locoregional and distant metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 42(1), p.53. Available at: <http://www.journalotohns.com/content/42/1/53>.
- Barnes, L. et al., 2005. World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics Head and Neck Tumours. *IARC Press*, Lyon (ISBN: 92-832-2417-5).
- Baumeister, P. et al., 2014. Surgically treated oropharyngeal cancer: risk factors and tumor characteristics. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 60, pp.1–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-014-1631-5>.
- Beck-Mannagetta, J. & Hutarew, G., 2009. Plattenepithelkarzinom und potenziell maligne Veränderungen der Mundschleimhaut. *Der Hautarzt*, 60(11), pp.859–865. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-009-1801-6>.
- Becker, M., 1998. Diagnosis and staging of laryngeal tumors with CT and MRI. *Der Radiologe*, 38(2), pp.93–100. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s001170050329>.
- Becker, M. et al., 2008. Imaging of the larynx and hypopharynx. *European Journal of Radiology*, 66(3), pp.460–479. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X08002155>.
- Becker, M. et al., 2009. Prä- und posttherapeutische Larynxbildgebung. *Der Radiologe*, 49(1), pp.43–58. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-008-1765-z>.
- Beer, K.T. et al., 2000. Carcinoma of the Oropharynx: Local Failure as the Decisive

- Parameter for Distant Metastases and Survival. *Strahlentherapie und Onkologie*, 176(1), pp.16–21. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00002299>.
- Beltz, A. et al., 2018. Staging von Oropharynxkarzinomen Neue TNM-Klassifikation als Herausforderung für Kopf-Hals- Tumorzentren. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0499-0>.
- de Bondt, R.B.J. et al., 2007. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *European Journal of Radiology*, 64(2), pp.266–272. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X07001143>.
- de Bondt, R.B.J. et al., 2009. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology*, 51(3), pp.183–192. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-008-0487-2>.
- Bootz, F., 2000. Onkologie des. *HNO*, 48, pp.104–118.
- Braakhuis, B.J.M., Leemans, C.R. & Visser, O., 2014. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncology*, (0). Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837514000980>.
- de Bree, R. et al., 2012. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part II. Diagnosis. *Oral Oncology*, 48(9), pp.780–786. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837512001029>.
- van den Brekel, M.W., Castelijns, J.A. & Snow, G.B., 1998. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *American Journal of Neuroradiology*, 19(4), pp.695–700. Available at: <http://www.ajnr.org/content/19/4/695.abstract>.
- Van den Brekel, M.W.M., 2000. Lymph node metastases: CT and MRI; *European Journal of Radiology*, 33(3), pp.230–238. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X9900145X>.

- Burusapat, C., Jarungroongruangchai, W. & Charoenpitakchai, M., 2015. Prognostic factors of cervical node status in head and neck squamous cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, p.51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336753/>.
- Caley, A. et al., 2013. Multicentric Human Papillomavirus-associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head & Neck*, p.n/a-n/a. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23584>.
- de Camargo Cancela, M., de Souza, D.L.B. & Curado, M.P., 2012. International incidence of oropharyngeal cancer: A population-based study. *Oral Oncology*, 48(6), pp.484–490. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136883751100947X>.
- Chaturvedi, A.K. et al., 2013. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 31(36), pp.4550–4559. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/31/36/4550.abstract>.
- Chen, P.G. et al., 2014. Utility of abdominal imaging to assess for liver metastasis in patients with head and neck cancer and abnormal liver function tests. *American Journal of Otolaryngology*, 35(2), pp.137–140. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070913002457>.
- Cohan, D.M. et al., 2009. Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 17(2), pp.88–94. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00020840-200904000-00005> [Accessed April 9, 2014].
- D'Souza, G. et al., 2014. Differences in Oral Sexual Behaviors by Gender, Age, and Race Explain Observed Differences in Prevalence of Oral Human Papillomavirus Infection. *PLoS ONE*, 9(1), p.e86023. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086023>.
- Dietl, B. et al., 2007. Häufigkeit und Topographie von Fernmetastasen bei Patienten mit

- HNO-Tumoren und ihre Konsequenzen für das prätherapeutische Staging. *Strahlentherapie und Onkologie*, 183(3), pp.138–143. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-007-1611-7>.
- Dietl, B. et al., 2007. Überleben mit hämatogen metastasierten HNO-Tumoren. *HNO*, 55(10), pp.785–791. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-006-1522-4>.
- Dionne, K.R. et al., 2014. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *International Journal of Cancer*, pp.1–13. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28754>.
- Eckel, H.E., 2012. Aktuelle Therapieoptionen bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. *HNO*, 60(1), pp.6–18. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-011-2422-9>.
- Euler, U., Kersten, N. & Grötzschel, S., 2009. *Berufliche Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom – eine systematische Literaturübersicht*,
- Florentine, B.D. et al., 2006. Extra-salivary gland presentations of adenoid cystic carcinoma: A report of three cases. *Diagnostic Cytopathology*, 34(7), pp.491–494. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.20500>.
- Goldenberg, D. et al., 2004. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 131(6), pp.986–993. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0194599804001706>.
- Haberal, I. et al., 2004. pdf - Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: Palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 130(2), pp.197–201.
- Hashibe, M. et al., 2009. 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 Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18(2), pp.541–550. Available at: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/2/541.abstract>.
- Hashibe, M. et al., 2008. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nature genetics Genet*, 40(6), pp.707–709. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.151>.

Hobbs, C.G.L. et al., 2006. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*, 31(4), pp.259–266.

Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01246.x>.

Hoersch, B., Leiter, U. & Garbe, C., 2006. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *British Journal of Dermatology*, 155(4), pp.771–777. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07455.x>.

Hoffman, H.T. et al., 1999. National cancer data base report on cancer of the head and neck: Acinic cell carcinoma. *Head & Neck*, 21(4), pp.297–309. Available at:

[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199907\)21:4%3C297::AID-HED2%3E3.O.CO](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199907)21:4%3C297::AID-HED2%3E3.O.CO).

Huang, P.-Y. et al., 2015. Ten-year outcomes of a randomised trial for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A single-institution experience from an endemic area. *European Journal of Cancer*, (0). Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804915004931>.

Kallianpur, A. et al., 2012. Locally advanced salivary duct carcinoma of the parotid gland. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 2(2), pp.178–181. Available at:

<http://www.amsjournal.com/article.asp?issn=2231-0746>.

Kato, H. et al., 2014. CT and MR imaging findings of palatal tumors. *European Journal of Radiology*, 83(3), pp.e137–e146. Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X13006426>.

Kreimer, A.R. et al., 2005. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(2), pp.467–475. Available at:

<http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467.abstract>.

Krestan, C. et al., 2006. Modern imaging lymph node staging of the head and neck region. *European Journal of Radiology*, 58(3), pp.360–366. Available at:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X0600026X>.
- Leicher-Düber, A. et al., 1990. Halslymphknotenmetastasen: Histologisch kontrollierter Vergleich von Palpation, Sonographie und Computertomographie - Cervical lymph node metastases: a histologically controlled comparison between palpation, sonography and CT. *Fortschr Röntgen*, 153(11), pp.575–579.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg), 2012. Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms." , pp.1–119.
- Liu, S. et al., 2014. Prognostic factors in primary salivary gland mucoepidermoid carcinoma: an analysis of 376 cases in an Eastern Chinese population. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, (0). Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502714000137>.
- Luciani, A. et al., 2006. Lymph node imaging: Basic principles. *European Journal of Radiology*, 58(3), pp.338–344. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X06000246>.
- Mack, M.G. et al., 2008. Cervical lymph nodes. *European Journal of Radiology*, 66(3), pp.493–500. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X08000399>.
- Maier, H. & Tisch, M., 1999. Beruf und Krebs im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*, 47(12), pp.1025–1037. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s001060050487>.
- Majchrzak, E. et al., 2014. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiology and Oncology*, 48, p.1. Available at: <http://www.degruyter.com/view/j/raon.2014.48.issue-1/raon-2013-0057/raon-2013-0057.xml>.
- Mirghani, H. & Blanchard, P., 2018. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 8, pp.4–11. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405630817300654>.

- Mollenhauer, M. et al., 2014. HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome. *Der Pathologe*, 35(2), pp.127–142. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-013-1852-4>.
- de Monès, E. et al., 2013. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guideli. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 130(2), pp.107–112. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729612001202>.
- Negri, E. et al., 2009. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *International Journal of Cancer*, 124(2), pp.394–401. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23848>.
- Pantel, M. & Guntinas-Lichius, O., 2012. Larynxkarzinom. *HNO*, 60(1), pp.32–40. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-011-2423-8>.
- Poling, J.S. et al., 2014. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue. *Oral Oncology*, 50(4), pp.306–310. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837514000104>.
- Pytynia, K.B., Dahlstrom, K.R. & Sturgis, E.M., 2014. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, (0), pp.1–7. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837513008075>.
- Reichart, P.A., 2003. Orale präkanzeröse Konditionen - eine Übersicht. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 7(4), pp.201–207. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10006-003-0483-y>.
- Reichart, P.A. & Philipsen, H.P., 2006. Orale submuköse Fibrose bei einer 31-jährigen Inderin. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 10(3), pp.192–196. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10006-006-0671-7>.
- Reimann, K., Horger, M., Mauz, P.-S., et al., 2013. T-Stadium-Klassifikation im Rahmen

- der Schnittbildgebung des Larynxkarzinoms - CT and MR Imaging of Laryngeal Carcinoma and Correlation with Local T Stadium. *Fortschr Röntgenstr*, 185(02), pp.97–101.
- Reimann, K., Horger, M. & Schulze, M., 2013. TNM classification of hypopharynx carcinoma – Hypopharynx-Karzinom: TNM-Klassifikation. *Fortschr Röntgenstr*, 185(12), pp.1119–1123.
- Rietbergen, M.M. et al., 2018. Epidemiologic associations of HPV-positive oropharyngeal cancer and (pre)cancerous cervical lesions. *International Journal of Cancer*.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg), 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe.*, Berlin.
- Romann, M.-S., Zimmer, A. & Reith, W., 2011. Bildgebung bei Karzinomen der oberen Atemwege. *Der Radiologe*, 51(9), pp.805–816. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-011-2228-5>.
- Ryan Camilon, P. et al., 2014. The prognostic significance of age in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, (0). Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837513008014>.
- Sadick, M. et al., 2012. Aktuelle Standards und Fortschritte in der onkologischen Bildgebung von Kopf-Hals-Tumoren TT - Current Oncologic Concepts and Emerging Techniques for Imaging of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Laryngo-Rhino-Otol*, 91(S 01), pp.S27–S47.
- Saleh, A., Mathys, C. & Mödder, U., 2007. Staging von Kopf-Hals-Tumoren mit bildgebenden Verfahren(Teil I: T-Staging) - Staging of head and neck cancer with imaging procedures(Part I: T-Staging). *Radiologie up2date*, 7(04), pp.275–300.
- Saleh, A., Mathys, C. & Mödder, U., 2008. Staging von Kopf-Hals-Tumoren mit bildgebenden Verfahren (Teil II: N- und M-Staging) - Staging of head and neck cancer with imaging procedures(Part II: N- and M-Staging). *Radiologie up2date*, 8(01), pp.15–30.

- Schaarschmidt, B. et al., 2015. Locoregional tumour evaluation of squamous cell carcinoma in the head and neck area: a comparison between MRI, PET/CT and integrated PET/MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, pp.1–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-015-3145-z>.
- Simard, E.P., Torre, L.A. & Jemal, A., 2014. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncology*, (0). Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837514000323>.
- Simo, R. et al., 2014. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, pp.1–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-014-2966-x>.
- Sturgis, E.M., Wei, Q. & Spitz, M.R., 2004. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in Oncology*, 31(6), pp.726–733. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775404004105>.
- Takes, R.P. et al., 2012. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncology*, 48(9), pp.775–779. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837512001017>.
- Tribius, S. & Hoffmann, M., 2013. Human Papilloma Virus Infection in Head and Neck Cancer. *Dtsch Arztebl International*, 110(11), pp.184–190. Available at:
<http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=135476>.
- Vergez, S. et al., 2013. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 1: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 130(1), pp.39–45. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729612001366>.
- Waldfahrer, F. et al., 2008. Kopf-Hals-Karzinome. *best practice onkologie*, 3(2), pp.4–14. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s11654-008-0052-9>.
- Wittekind, C., 2017. TNM Klassifikation maligner Tumore - 8. Auflage. *Herausgeber:*

- Christian Wittekind*, Wiley-VCH(Kopf-und Halstumoren), pp.25–75.
- Wittekind, C. & Meyer, H.-J., 2010. TNM Klassifikation maligner Tumore - 7. Auflage.
Herausgeber: Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer, Wiley-VCH(Kopf-und Halstumoren), pp.23–59.
- Wittekind, C., Meyer, H.-J. & Bootz, F., 2002. TNM Klassifikation maligner Tumore - 6. Auflage. *Herausgeber: Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer, Friedrich Bootz*, Springer V(Kopf-und Halstumoren), pp.19–52.
- Wu, Y. et al., 2014. Neck dissection for oral mucosal melanoma: Caution of nodular lesion. *Oral Oncology*, 50(4), pp.319–324. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837514000128>.
- Wyss, A. et al., 2013. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 178(5), pp.679–690. Available at:
<http://aje.oxfordjournals.org/content/178/5/679.abstract>.
- Yoon, D.Y. et al., 2008. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Radiology*, 19(3), pp.634–642. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1192-6>.
- Yuan, J.-M., 2013. Cancer prevention by green tea: evidence from epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), p.1676S–1681S. Available at:
<http://ajcn.nutrition.org/content/98/6/1676S.abstract>.
- Zbären, P., Becker, M. & Läng, H., 1996. ris - Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma: Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer*, 77(7), pp.1263–1273. Available at:
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960401\)77:7%3C1263::AID-CNCR6%3E3.0.CO](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7%3C1263::AID-CNCR6%3E3.0.CO).

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

Name, Vorname: Wehrfritz, Holger

Straße: Landauer Str. 98

PLZ/ Wohnort: 66482 Zweibrücken

Geburtsdatum: 03.05.1985

Geburtsort: Zweibrücken (Rheinland-Pfalz)

Familienstand: ledig

Konfession: evangelisch

Eltern: Vater: Gerhard Wehrfritz
Mutter: Regine Pfaff

Geschwister: Armin (36 Jahre) Dr. Ing. und Carolin (29 Jahre)
Masterabschluss in BWL

Schulbesuch: 1991 - 1995 Grundschule Pestalozzischule Zweibrücken
1995 - 2004 Helmholtz - Gymnasium Zweibrücken
Fremdsprachen: Englisch, Französisch
Schulabschluss: Abitur (März 2004)

Zivildienst: 03.05.2004 - 28.02.2005 beim DRK (Rettungsanitäter)

Tätigkeiten: Von März 2005 bis September 2005 tätig als
Rettungsanitäter beim DRK Kreisverband Südwestpfalz

Berufsausbildung: Von September 2005 bis Mai 2006 Ausbildung zum
Rettungsassistenten beim CJD Maximiliansau

Beruf: Juni 2006 - Oktober 2007 Rettungsassistent beim DRK
(Kreisverband Südwestpfalz, Kreisverband Kaiserslautern)

Studium: Oktober 2007 bis Dezember 2013 Medizinstudium an der
Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald;

Beruf: 01.05.2014 – 31.03.2016, Assistenzarzt Innere Medizin und
internistische Intensivmedizin des evangelischen
Krankenhauses Zweibrücken
01.04.2016 – dato, Assistenzarzt Innere Medizin V / Klinik
für Pneumologie des Universitätsklinikums des Saarlandes
(Prof. Dr. Dr. R. Bals)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Michael Herzog gebührt herzlicher Dank für die Überlassung des interessanten Themas, für die hilfreiche Betreuung und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern danke ich für ihre allzeit liebevolle Unterstützung. Besonderer Dank gilt meinen Eltern für die Ermöglichung des Medizinstudiums.