

Aus der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik und Poliklinik-  
Plastische Operationen  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der starren Ösophagoskopie in der Diagnostik und  
Nachsorge von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Zahnmedizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Oliver Blachutzik  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung**

## **2. Literaturdiskussion**

- 2.1. Definition Sekundärtumor
- 2.2. Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen
- 2.3. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus
- 2.4. Ösophagoskopie als Teil der Panendoskopie
- 2.5. Starre und flexible Ösophagoskopie
- 2.6. Modifikationen der flexiblen Ösophagoskopie
- 2.7. Bildgebende Verfahren zur Erkennung von Sekundärtumoren des Ösophagus
- 2.8. Folgen eines Sekundärtumors des Ösophagus

## **3. Material und Methoden**

- 3.1. Deskriptive Datenanalyse
- 3.2. Literaturreview
- 3.3. Umfrage zum Stellenwert der Ösophagoskopie an deutschen HNO-Kliniken

## **4. Ergebnisse**

- 4.1. Literaturreview
- 4.2. Deskriptive Datenanalyse
- 4.3. Kreuztabellen
- 4.4. Umfrage

## **5. Diskussion**

- 5.1. Methodenkritik
- 5.2. Bedeutung der Panendoskopie für das Staging von Kopf- und Halskarzinomen
- 5.3. Vor- und Nachteile der diagnostischen Methoden
- 5.4. Häufigkeit von Sekundärtumoren in USA/Europa und Asien
- 5.5. Komplikationen der Ösophagoskopie
- 5.6. Einfluss eines Sekundärkarzinoms auf die Therapie und das Überleben
- 5.7. Stellenwert der Ösophagoskopie an deutschen HNO-Kliniken
- 5.8. Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Evidenz
- 5.9. Schlussfolgerung

## **6. Literaturverzeichnis**

## **7. Anhang**

- 7.1. Datenanalyse
- 7.2. Umfrage

## **8. Danksagung**

## **9. Lebenslauf**

## Abkürzungsverzeichnis:

OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
BMI	Body-Mass-Index
Py	Pack-years
ADT	Aerodigestivtrakt
CUP	Cancer of unknown Primary
TNE	Transnasal-esophagoscopy
NBI	Narrow-Band-Imaging
CT	Computertomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Computertomographie
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
HNSCC	Head and Neck squamous cell carcinoma (= Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom)

## Begriffserklärungen

Staging = Stadieneinteilung = Einschätzung des Ausmaßes einer Tumorerkrankung

Inzidenz = Anzahl neu auftretender Erkrankungen innerhalb einer Personengruppe während eines bestimmten Zeitraums

## 1. Einleitung

Die Ösophagoskopie als Bestandteil der Panendoskopie dient traditionell als wichtige Untersuchungsmethode in der Diagnostik und Nachsorge von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC). Zweitkarzinome im Ösophagus haben gravierende Folgen für die Patienten und führen zu einer deutlichen Reduktion der Überlebensrate (1). Dies macht eine frühzeitige Detektion von Zweitkarzinomen für den Therapieerfolg und das Überleben des Patienten essenziell notwendig.

Bereits 1882 beschrieb Billroth als Erster das multiple Auftreten von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (2). So kann zum Beispiel im Verlauf eines in diesem Bereich entstandenen Plattenepithelkarzinoms ein isoliertes Zweitkarzinom im Ösophagus entstehen (3). Tritt dieses Zweitkarzinom simultan oder innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung des Primärtumors auf, wird es als synchron bezeichnet (4). Jeder zu einem späteren Zeitpunkt diagnostizierte Zweittumor als metachron (5). Die in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Inzidenz für synchrone Zweittumore im Ösophagus liegt in westlichen Ländern bei 1-2% (6-8). Für den asiatischen Kontinent wird eine höhere Inzidenz von 4-8% beschrieben (9, 10). Der Verzehr von Betelnüssen, in Kombination mit vermehrtem Nikotinkonsum und Alkoholabusus sowie der häufige Verzehr von heißen Speisen und sauer-ingelegtem Gemüse sind verantwortlich für eine deutlich höhere Inzidenz in asiatischen Ländern (11).

Das für die Ösophagoskopie verwendete Endoskop kann starr oder flexibel sein. Während eine flexible Ösophagoskopie in Analgosedierung durchgeführt werden kann, ist für die Durchführung mit einem starren Endoskop eine Intubationsnarkose erforderlich (12, 13). Im Vergleich bietet das starre Endoskop eine bessere Sicht im proximalen Ösophagus sowie in der Postkrikoidregion und ermöglicht die Durchführung größerer Biopsien. Neben der Notwendigkeit einer Narkose stellen die schwierige Technik, eine größere Perforationsgefahr und die Einschränkung bei ungenügender Reklination des Kopfes die wesentlichen Nachteile dieser Methode dar. Demgegenüber bietet das flexible Endoskop, außer in der Postkrikoidregion, eine optimale Sicht im gesamten Untersuchungsbereich (14).

Beide Verfahren bergen diverse Risiken für die Patienten. Schäden an den Zähnen und Schleimhautverletzungen zählen dabei zu den harmloseren Komplikationen, während die Ösophagusperforation die gravierendste Komplikation mit bedrohlichem,

potentiell letalem, Ausgang darstellt. In Bezug auf diagnostische Ösophagoskopien liegt die Inzidenz für harmlose Komplikationen bei 1-2%, für Perforationen deutlich unter 1% ([4](#), [15](#), [16](#)). Dabei wird die Mortalitätsrate bei einer ösophagealen Perforation mit 15-20% angegeben ([17](#)).

Angesichts der geringen Inzidenz von Zweittumoren und der Komplikationsgefahr erscheint es folgerichtig, dass die flexible Ösophagoskopie wie auch moderne bildgebende Verfahren hinsichtlich dieser Thematik an Bedeutung gewinnen.

Die Barium-Breischluckuntersuchung, die Computertomographie sowie die Positronen-Emissions-Tomographie stellen wertvolle Alternativen zur Ösophagoskopie dar ([18](#), [19](#)). Darüber hinaus zeigten Carvalho et al., dass das Anfärben der ösophagealen Mukosa mit Lugol-Lösung im Rahmen der endoskopischen Untersuchung das Detektieren von Vorläuferläsionen wie eine Leukoplakie oder ein Carcinoma in situ begünstigen ([20](#)). Ebenso ist das Narrow-Band-Imaging, welches sich das Lichtabsorptionsverhalten des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin zu Nutze macht, eine Option in der Diagnostik von Zweittumoren.

Die gravierenden Folgen einer zu spät entdeckten malignen Neoplasie im Ösophagus hinsichtlich der Überlebensrate der Patienten sprechen für eine gründliche Erstuntersuchung sowie ein rigores Nachsorgeschema mit geplanten Folgeuntersuchungen. Insgesamt lassen die geringe Inzidenz von synchronen und metachronen Zweitmalignomen sowie die möglichen Komplikationen generell an der Notwendigkeit der starren Ösophagoskopie zweifeln. Insbesondere auch in Anbetracht der bereits erwähnten Alternativen.

Inhaltlich soll die Diskussion die Frage beantworten, ob die Ösophagoskopie noch routinemäßig in der Diagnostik und Nachsorge von HNSCC angewendet werden sollte oder ob nach Auswertung eines großen Patientenkollektives prädiktive Faktoren die Indikation zur Ösophagoskopie in selektierten Fällen stützen. Außerdem soll in der Diskussion auf alternative, nicht-invasive Untersuchungsmethoden, wie moderne bildgebende Verfahren, eingegangen werden.

## **2. Literaturdiskussion**

### **2.1. Definition Sekundärtumor**

Für Patienten mit HNSCC ist der Ausschluss eines Sekundärtumors essentiell für die Therapieplanung. Trotz erfolgreicher Behandlung eines Primärtumors könnte ein unentdeckter Sekundärtumor zu einer Verschlechterung der Überlebensrate bis hin zum Tode führen (21). Die noch heute gültige Definition eines Sekundärtumors wurde im Jahre 1932 von Warren und Gates formuliert (22):

1. Die Tumoren wurden histologisch als maligne diagnostiziert
2. Die Tumoren sind räumlich voneinander getrennt
3. Keine dieser Tumoren ist eine Metastase eines anderen

Dabei bezieht sich das letzte Kriterium auf den Ausschluss von Rezidiven und Metastasen. Eine eindeutige Abgrenzung zwischen Metastase, Rezidiv sowie Sekundärtumor ist jedoch auch mit Hilfe molekularbiologischer Methoden nicht immer möglich (23).

Eine Differenzierung der Zweitkarzinome erfolgt nach dem zeitlichen Abstand zum Auftreten des Primärtumors. Indes sind mehrere Einteilungen vorhanden. Atkins et al. formulierten es wie folgt (24):

1. simultan - gleichzeitig diagnostiziert
2. synchron - simultan oder innerhalb von sechs Monaten
3. metachron – sechs Monate oder später

Daneben definierten McGarey et al. alle innerhalb von sechs Monaten diagnostizierten Sekundärtumore als synchron (4). Diese unterschiedlichen Einteilungen erschweren den Vergleich von Studienergebnissen.

### **2.2. Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen**

Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung von Sekundärtumoren sind ein persistierender Nikotin- und Alkoholabusus (25). Eine Abhängigkeit der Inzidenz vom

Stadium des Primärtumors konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ebenso wird ein abhängig von der Lokalisation des Primärtumors erhöhtes Risiko einen Sekundärtumor zu entwickeln diskutiert (4). Zusätzlich stellen der Verzehr von Betelnüssen und gepökeltem Fleisch, wie er gerade in asiatischen Ländern beliebt ist, in Kombination mit Alkohol- und Nikotinkonsum weitere Risikofaktoren dar (11).

### **2.3. Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus**

Grundsätzlich setzt sich die Mukosa des Ösophagus aus mehrschichtig, unverhorntem Plattenepithel zusammen. Langjähriger Nikotinkonsum und Alkoholabusus erhöhen das Risiko einer plattenepithelialen Neoplasie. Daneben kann ein häufiger, intensiver gastroösophagealer Reflux eine Metaplasie in ein Drüsenepithel (Barrett-Epithel) im distalen Ösophagus verursachen (26). Dementsprechend können sowohl Adenokarzinome, als auch Plattenepithelkarzinome im Ösophagus auftreten. Während Plattenepithelkarzinome noch immer häufiger auftreten, nimmt die Inzidenz von Adenokarzinomen kontinuierlich zu (27).

### **2.4. Ösophagoskopie als Teil der Panendoskopie**

Die Panendoskopie wird an vielen Kliniken routinemäßig im Staging von Patienten mit HNSCC durchgeführt. Sie umfasst klassischerweise neben der Ösophagoskopie die Bronchoskopie, eine Pharyngoskopie und die Laryngoskopie. Das Ziel ist hierbei Ausdehnung und Entität des Primärtumors zu bestimmen sowie einen möglichen Sekundärtumor auszuschließen (28).

### **2.5. Starre und flexible Ösophagoskopie**

Bei der Ösophagoskopie kann entweder ein starres oder ein flexibles Endoskop zum Einsatz kommen. Die flexible Ösophagoskopie wird in Analgosedierung durchgeführt, während für die starre Ösophagoskopie eine Vollnarkose notwendig ist (12).



Indes bietet das starre Endoskop eine optimale Sicht im proximalen Ösophagus und ermöglicht größere Biopsien bei einer höheren Perforationsgefahr sowie eingeschränkter Durchführbarkeit bei limitierter Reklination des Kopfes (14).

Zudem erlaubt die starre Ösophagoskopie aufgrund der Länge der Endoskope eine Examination des Ösophagus häufig nur bis 30 cm ab der oberen Zahnreihe. Folglich können Areale des distalen Ösophagus und vor allem der gastroösophageale Übergang oft nicht betrachtet werden. Die flexible Ösophagoskopie ermöglicht dagegen die Untersuchung dieser Areale.

Zusätzlich sprechen Bacon et al. der flexiblen Ösophagoskopie eine präzisere Darstellung der Schleimhaut zu. Ebenso deuten eine geringere Komplikationsrate, eine häufigere Durchführbarkeit auch bei anatomischen Verengungen sowie die Tatsache, dass keine Vollnarkose notwendig ist, auf eine Überlegenheit des flexiblen gegenüber dem starren Endoskop hin (29). Folglich sind trotz der geringen Perforationsrate bei den zu diagnostischen Zwecken durchgeführten starren Ösophagoskopien (bis zu 0,2%), Vorteile auf Seiten der flexiblen Ösophagoskopie, gerade hinsichtlich der Sicherheit für den Patienten, vorhanden (8, 21, 30).

## **2.6. Modifikationen der flexiblen Ösophagoskopie**

Die transnasale fiberoptische Ösophagoskopie (TNE) wird von Dolan et al. als sinnvolle Alternative zur konventionellen Ösophagoskopie beschrieben (31). Hierbei wird ohne Sedierung ein schmales Endoskop über die Nase ein- und bis in den Verdauungstrakt vorgeführt. Sie bietet ebenso die Möglichkeit zur Entnahme von suspektem Gewebe zur histopathologischen Auswertung und bedarf keiner Sedierung (32).

Bei der Chromoendoskopie wird die ösophageale Schleimhaut mit bioverträglichen Farbstoffen angefärbt. Ein Beispiel dafür ist Lugol-Chromoendoskopie. Dabei wird über das Endoskop Lugol'sche Lösung (Iod-Kaliumiodid-Lösung) auf die ösophageale Schleimhaut aufgetragen, um suspekten Areale sowie prämaligene Läsionen besser darzustellen. Das Applizieren der iodhaltigen Lösung auf die Schleimhaut löst eine Reaktion mit dem physiologisch im Plattenepithel vorhandenen Glykogen aus, die in einer bräunlich-grünen Färbung der Schleimhaut resultiert. Indes erfahren entzündliche oder dysplastische Areale aufgrund der zerstörten Oberflächenstruktur

keine Färbung. Dies ermöglicht zwar die Identifizierung pathologischer Strukturen innerhalb einer intakten Schleimhaut, jedoch keine Differenzierung in entzündliche oder dysplastische Veränderungen (33).

So zeigten Carvalho et al. in ihrer Arbeit, dass in neun von 89 Patienten suspektere Areale durch das Anfärben sichtbar wurden (20). Dabei ergab die histopathologische Auswertung dieser Gewebeproben in zwei (22,2%) von neun Fällen eine hochgradige Dysplasie.

Für das Narrow-Band-Imaging wird Licht definierter Wellenlängen eingesetzt, um die Oberflächendarstellung der Schleimhaut zu verbessern. Dabei macht man sich das Absorptionsverhalten des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin zu Nutze. Das hierbei verwendete Lichtspektrum umfasst Wellenlängenbereiche um 420nm für grünes und um 540nm für blaues Licht, welches den Absorptionsmaxima von Hämoglobin entspricht. Blaues Licht wird bereits in der oberflächlichen Schleimhaut von den Blutgefäßen absorbiert, während das grüne Licht in submuköse Bereiche eindringt und von dort lokalisierten Blutgefäßen absorbiert wird. Diesbezüglich stellten Lee et al. in ihrer Arbeit fest, dass Sensitivität und Spezifität beim Auffinden von Läsionen bei lediglich 62,9% und 64,4% für die konventionelle Ösophagoskopie und bei 100% sowie 95,6% für das NBI mit Vergrößerung lagen (34).

## **2.7. Bildgebende Verfahren zur Erkennung von Sekundärtumoren des Ösophagus**

In der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumorpatienten können die Barium-Kontrastaufnahme, die Computertomographie sowie die Positronen-Emissionstomographie eingesetzt werden.

Bei der Barium-Breischluckuntersuchung fungiert Bariumsulfat ( $\text{BaSO}_4$ ) als Kontrastmittel, welches die Patienten vor Durchführung der Röntgenaufnahme peroral aufnehmen. In ihrer Arbeit dokumentierten Grossman et al. für die Röntgenkontrastaufnahme eine diagnostische Genauigkeit von 94% beim Auffinden von Pathologien. Betrachtet man jedoch nur die Patienten mit ösophagealen Pathologien, so konnten lediglich drei von 12 Fällen mit Hilfe der Röntgenkontrastaufnahme detektiert werden. Dies entspricht dann einer Sensitivität von gerade einmal 25% (19). So kommen Grossmann et al. zu der Schlussfolgerung,

dass die Röntgenkontrastaufnahme alleine nicht für das Staging von Kopf-Hals-Tumorpatienten geeignet ist, jedoch für die Anwendung im Rahmen einer periodischen Nachsorge empfohlen werden kann.

Auch die Computertomographie und die Positronen-Emissionstomographie in Kombination mit der Computertomografie (PET-CT) können in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumorpatienten angewendet werden. Bei beiden Verfahren erfolgt die Aufnahme von Schnittbildern, die mit Hilfe eines Computers zu einem 3D-Volumen rekonstruiert werden. Zusätzlich zum CT wird bei der PET-CT dem Patienten eine radioaktive Substanz (Tracer) intravenös appliziert. Durch den Zerfall des Tracers werden Positronen freigesetzt, welche sodann mit Elektronen kollidieren. Dabei werden im Rahmen der Annihilation zwei Photonen frei, die sich in entgegengesetzter Richtung bewegen. Ringförmig angeordnete Photonendetektoren erfassen die freigesetzten Photonen. In der Tumordiagnostik verwendet man dafür häufig <sup>18</sup>Fluordesoxyglucose (FDG). Eine erhöhte Aufnahme („erhöhter Uptake“) dieses Tracers erlaubt es, Rückschlüsse auf die Stoffwechselaktivität und den Glukosemetabolismus im Gewebe zu ziehen. Dabei macht man sich die, im Vergleich zu gesunden Zellen, erhöhte Stoffwechselaktivität von Tumorzellen zu Nutzen.

Strobel et al. sowie Guardiola et al. untersuchten die Genauigkeit beider Verfahren zur Detektion synchroner Sekundärkarzinome ([35](#), [36](#)). In beiden Fällen konnten nicht alle Zweitkarzinome mittels CT oder PET-CT aufgespürt werden, die mit Hilfe der Ösophagoskopie entdeckt wurden. So errechneten Strobel et al. für die PET-CT eine Sensitivität von 84%. Insgesamt können CT und PET-CT vermeintlich frühere Läsionen aufgrund ihrer hohen Auflösung des Weichgewebes aufspüren, jedoch sind sie in ihrer Sensitivität den endoskopischen Methoden unterlegen.

## **2.8. Folgen eines Sekundärtumors im Ösophagus**

Die Diagnose eines Sekundärkarzinoms im Ösophagus hat gravierende Auswirkungen auf die Mortalität der Patienten ([37](#)). So beobachteten Drucker et al. in ihrer Untersuchung nach chirurgischer Therapie und Strahlentherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 1-25% ([38](#)). Ferner registrierten Takita et al. nach dem gleichen Therapieansatz wie Drucker et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 2% ([39](#)). Zusammenfassend ist eine frühzeitige Diagnose von Sekundärkarzinomen zwingend notwendig, um einen kurativen Therapieansatz überhaupt noch zu ermöglichen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Analyse der Patientendaten**

Das Kollektiv dieser retrospektiven Studie setzt sich aus Patienten der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz zusammen. Patienten, bei denen im Zeitraum von 2009 bis 2018 auf Grund eines HNSCC im Rahmen einer Panendoskopie eine Ösophagoskopie durchgeführt wurde, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die bereits das 18. Lebensjahr erreicht hatten.

Zur Identifikation aller Patienten, auf die die oben genannten Kriterien zutrafen, wurde eine SAP-Abfrage (*SAP-Logon 740, SAP-SE, Walldorf/Deutschland*) mit Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes durchgeführt. Verwendet wurden die Codes der flexiblen Ösophagoskopie (1-630.0), der starren Ösophagoskopie (1-630.1), der Ösophagogastroskopie (1-631), der Ösophagogastroduodenoskopie (1-632), sowie die Kombination der Panendoskopie aus flexibler Tracheobronchoskopie (1-620.0), starrer Ösophagoskopie (1-630.1), diagnostischer Laryngoskopie (1-610.0) und diagnostischer Pharyngoskopie (1-611.0). Über die SAP-Abfrage wurden 4030 Operationen bei 2562 Patienten identifiziert. 3068 Operationen bei 1923 Patienten wurden alphabetisch gesichtet, wovon 1053 Patientenfälle die Einschlusskriterien erfüllten. Nach 800 analysierten Patienten erfolgte eine statistische Zwischenauswertung. Hierbei ergab sich, dass für die Ergebnisqualität der Studie eine Erweiterung des Kollektivs nicht notwendig war. Zu den Patienten wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Body-Mass-Index, Nikotinkonsum in pack-years, Alkoholkonsum, bisherige HNSCC bis zu 5 Jahre vor Diagnosestellung des aktuellen Karzinoms und deren Lokalisation, Lokalisation des Primarius, klinische Befunde im Ösophagus, bereits durchgeführte Radiatio, Datum und Art der Ösophagoskopie, Biopsie-Befunde, das Vorhandensein eines synchronen Tumors, Komplikationen und Art der Komplikationen, eine temporär eingesetzte Magensonde, sowie das Vorhandensein eines metachronen Tumors in Microsoft-Excel für Mac (*Microsoft-Excel Version 16.24, Microsoft, Redmond/ Vereinigte Staaten*) strukturiert erfasst.

#### **3.2. Literaturrecherche**

Zur Evaluation der bestehenden Evidenz wurde eine systematische Literaturabfrage nach den Prisma-Kriterien ([www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)) durchgeführt.

Die Abfrage erfolgte von September bis Oktober 2018 über die Datenbank PubMed (NLM). Es wurden alle englischsprachigen publizierten Arbeiten unabhängig von der Dauer der Nachbeobachtung recherchiert.

Die initiale Diagnose eines HNSCC war ein wesentliches Kriterium für die Auswahl geeigneter Arbeiten. Ebenso musste eine Ösophagoskopie durchgeführt sowie eine Inzidenz für synchrone Zweitkarzinome im Ösophagus oder eine Komplikationsrate erfasst worden sein.

Die Suchstrategie für die Datenbank PubMed (NLM) beinhaltete das logische Verknüpfen der Schlagwörter *Ösophagoskopie*, *Panendoskopie*, *synchrone Tumore* sowie *Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome*. Die folgenden drei MeSH-Begriffe wurden verwendet:

*„esophagoscopy OR flexible esophagoscopy AND head and neck cancer AND squamous cell carcinoma“*

*„esophagoscopy AND head and neck cancer AND second primary“*

*„panendoscopy AND head and neck cancer“*

Zudem wurden die Filter *„only humans“*, *„english (language)“* und *„abstract available“* angewendet.

Zunächst wurden alle über die Abfrage erhaltenen Studien in die Vorauswahl aufgenommen. Als geeignet wurden jene Arbeiten eingestuft, die die oben genannten Kriterien erfüllen. Der Einschluss in die systematische Übersicht erfolgte für alle Arbeiten, bei denen eine exakte Inzidenz für synchrone Zweitkarzinome im Ösophagus oder eine Inzidenz für Komplikationen im Rahmen der Ösophagoskopie angegeben wurde.

Die erfassten Daten wurden in einer Excel-Tabelle (*Microsoft-Excel Version 16.24, Microsoft, Redmond/ Vereinigte Staaten*) strukturiert zusammengefasst. Diese beinhaltet den Autor, das Publikationsdatum, den Beobachtungszeitraum, die Inzidenzen für synchrone Zweitkarzinome und die Häufigkeit schwerer Komplikationen.

Der bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingereichte Ethikantrag für diese retrospektive Studie erzielte ein positives Votum und liegt in schriftlicher Form vor (Bearbeitungsnummer: 2019-14060).

### 3.3. Umfrage

Zusätzlich erfolgte eine deutschlandweite Umfrage an Hals-Nasen-Ohrenkliniken, um den aktuellen Stellenwert der Ösophagoskopie als diagnostisches Verfahren bei Kopf- und Hals-Tumorpatienten in der klinischen Praxis einzuordnen. Der E-Mail-Verteiler der Kliniken wurde uns für den Zweck dieser Umfrage freundlicherweise von der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Halschirurgie zur Verfügung gestellt.

Der Fragebogen sollte uns dahingehend Antworten liefern, ob und mit welchem Instrument die Ösophagoskopie an Hals-Nasen-Ohrenkliniken innerhalb Deutschlands im Staging und im Re-Staging von Kopf-Hals-Tumorpatienten angewendet und ob dieses Verfahren für sinnvoll erachtet wird.

Nach erfolgter Auswertung der erhaltenen Umfragebögen wurden die Ergebnisse in einer Excel-Tabelle (*Microsoft-Excel Version 16.24, Microsoft, Redmond/ Vereinigte Staaten*) strukturiert zusammengefasst.

Die in den Excel-Tabellen erfassten Daten wurden mit Microsoft-Excel für Mac (*Microsoft-Excel Version 16.24, Microsoft, Redmond/ Vereinigte Staaten*) sowie mit IBM SPSS Statistic Subscription (*Version 23, IBM, Armonk/ Vereinigte Staaten*) für Mac statistisch ausgewertet. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv und explorativ. Dazu wurden für die kategorialen und stetigen Variablen univariate Analysen durchgeführt. Für die Auswertung der kategorialen Variablen wurden Häufigkeiten und relative Anteile errechnet, für die stetigen Variablen Median, Mittelwert, Standardabweichung sowie oberes und unteres Quartil angegeben.

Des Weiteren wurden bivariate Analysen angewandt, indem der Zusammenhang zwischen zwei binären Merkmalen mit Hilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt wurde. Für tertiäre Merkmale oder größer fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung.

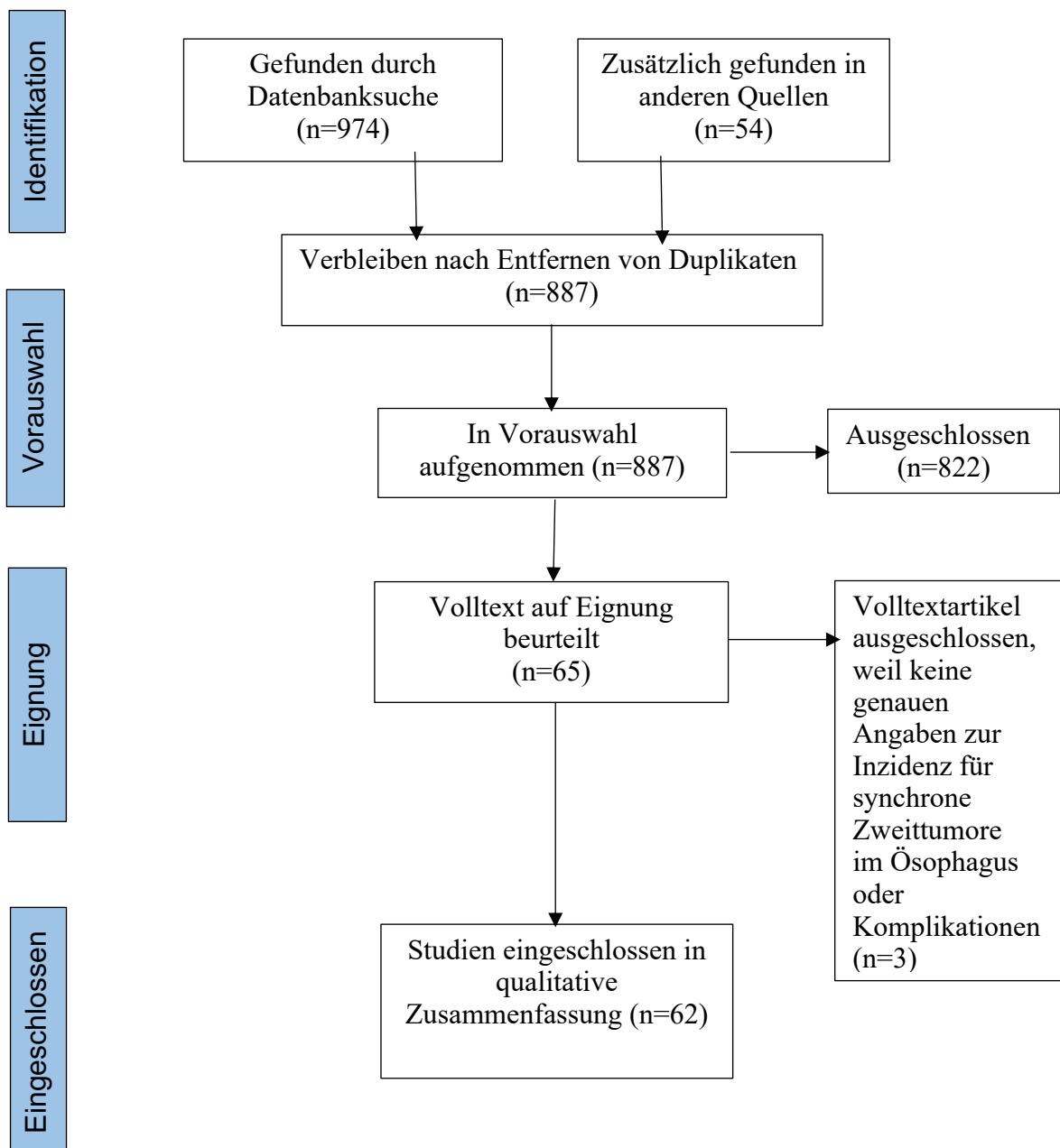
Alle statistischen Analysen sind rein explorativ und erfolgen daher ohne Kontrolle des globalen Fehlers erster Art. Dies ist bei der Interpretation von p-Werten zu beachten. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird als statistisch auffällig gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Literaturrecherche

Zur Ermittlung der bestehenden Evidenz ergab das nach den Prisma-Kriterien ([www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)) durchgeführte systematische Literaturreview eine Anzahl von 887 Arbeiten, die in die Vorauswahl aufgenommen wurden. Die Prüfung auf Eignung der jeweiligen Arbeiten sowie deren Einschluss in die Auswertung ist in folgendem Flussdiagramm (Abb.1) veranschaulicht

**Abb.1:** Flussdiagramm nach Prisma Kriterien für ein systematisches Review



**Tab.1** Inzidenzen für synchrone Zweitkarzinome im Ösophagus diagnostiziert durch starre oder flexible Ösophagoskopie in Europa ([5,7,8,20,25,52,53,54,56,58](#)), Nord-und Südamerika ([3,4,19,24,30,37,40-51,55,59](#)), Asien ([9,10,11,34,60-71](#)), Brasilien ([57](#)) und Australien ([28](#)).

Die mit „\*“ gekennzeichneten Daten sind der systematischen Übersichtsarbeit von McGarey et al. ([4](#)) entnommen. (n.a.=not available)

<b>Autor</b>	<b>Zeitraum</b>	<b>Standort</b>	<b>Inzidenz für synchrone Tumore (Anz. / %)</b>	<b>Ösophagus-perforation (%)</b>
<b>Weaver et al. (<a href="#">40</a>), 1979</b>	1976-1978	Detroit, Michigan	3/124 (2,4%)	n.a.
<b>Cohn, Peppard(<a href="#">30</a>)*, 1980</b>	1970-1979	Detroit, Michigan	8/267 (3,0%)	n.a.
<b>Shapsay et al. (<a href="#">41</a>)*, 1980</b>	1977-1978	Boston, Massachusetts	9/150 (6%)	n.a.
<b>Gluckmann et al. (<a href="#">42</a>), 1980</b>	1977-1979	Cincinnati, Ohio	4/259 (1,5%)	n.a.
<b>Maisel, Vermeersh(<a href="#">43</a>), 1981</b>	1971-1980	Minneapolis, Minnesota	4/449 (0,9%)	n.a.
<b>McGuirt WF(<a href="#">37</a>), 1982</b>	n.a.	Winston-Salem, North-Carolina	8/100 (8%)	n.a.
<b>McGuirt WF et al. (<a href="#">44</a>), 1982</b>	n.a.	n.a., USA	6/81 (7,4%)	0/81 (0%)
<b>Grossmann et al. (<a href="#">45</a>), 1983</b>	1973-1982	Milwaukee, Wisconsin	17/696 (2,4%)	n.a.
<b>Atkins et al. (<a href="#">24</a>), 1984</b>	1974-1983	Philadelphia, Pennsylvania	3/451 (0,7%)	n.a.
<b>Leipzig et al. (<a href="#">7</a>), 1985</b>	1983-1984	Verschiedene Standorte	7/384 (1,8%)	n.a.
<b>Schuller, Fritsch(<a href="#">46</a>), 1986</b>	n.a.	Columbus, Ohio	0/53 (0%)	0/53 (0%)
<b>Grossmann et al. (<a href="#">19</a>), 1987</b>	1983-1986	Milwaukee, Wisconsin	4/254 (1,6%)	n.a.
<b>Parker, Hill(<a href="#">47</a>), 1988</b>	1984-1985	Chicago, Illinois	4/208 (1,9%)	0/208 (0%)
<b>Shaha et al. (<a href="#">48</a>), 1988</b>	1982-1986	Brooklyn, New York	3/140 (1,7%)	n.a.
<b>Abemayor et al. (<a href="#">49</a>), 1988</b>	1984-1985	Los Angeles, California	3/150 (2%)	n.a.
<b>Grossmann et al. (<a href="#">50</a>)*, 1989</b>	1970-1980	Milwaukee, Wisconsin	9/790 (1,1%)	n.a.
<b>Atabek et al. (<a href="#">51</a>)*, 1990</b>	1980-1986	Camden, New Jersey	5/501 (1%)	n.a.
<b>Contini et al. (<a href="#">52</a>), 1991</b>	1986-1988	Parma, Italy	3/103 (2,9%)	n.a.
<b>Dhooge et al. (<a href="#">53</a>), 1996</b>	1990-1992	Gent, Belgien	0/124 (0%)	n.a.



<b>Cianfraglia et al.(54)*, 1999</b>	1989-1992	Rom, Italien	0/200 (0%)	n.a.
<b>Davidson et al.(55), 2000</b>	n.a.	Toronto, Canada	0/154 (0%)	0/154 (0%)
<b>Stoeckli et al.(8), 2001</b>	1990-1995	Zürich, Schweiz	4/358 (1,1%)	n.a.
<b>Scherübl et al.(5), 2002</b>	2000-2001	Berlin, Deutschland	4/148 (2,7%)	0/148 (0%)
<b>Guardiola et al.(25), 2004</b>	1989-2000	Besancon, Frankreich	10/487 (2%)	n.a.
<b>Hujala et al.(56), 2005</b>	1992-1999	Turku, Finnland	0/203 (0%)	n.a.
<b>Hashimoto et al.(57)*, 2005</b>	1995-2000	Sao Paulo, Brasilien	24/326 (7,3%)	n.a.
<b>Moschler et al.(58), 2006</b>	2000-2004	Kiel, Deutschland	10/87 (11,5%)	n.a.
<b>Tsao, Damrose(59), 2010</b>	2002-2007	Stanford, California	0/546 (0%)	4/99 (4%)
<b>Rodriguez-Bruno et al.(3), 2010</b>	2000-2009	San Francisco, California	0/64 (0%)	n.a.
<b>Carvalho et al.(20), 2013</b>	2008-2012	Coimbra, Portugal	1/89 (1,1%)	0/89 (0%)
<b>Koo et al.(28), 2015</b>	n.a.	Melbourne, Australien	0/112 (0%)	n.a.
<b>McGarey et al.(4), 2016</b>	2004-2012	Charlottesville, Virginia	0/601 (0%)	1/601 (0,2%)
<b>Okumura et al.(10), 1993</b>	1987-1991	Osaka, Japan	11/150 (7,3%)	n.a.
<b>Ina et al.(60), 1994</b>	1990-1993	Tokyo, Japan	8/127 (6,3%)	n.a.
<b>Muto et al.(61), 2002</b>	1992-2000	Tokyo, Japan	54/389 (13,9%)	n.a.
<b>Chow et al.(62), 2009</b>	2000-2006	Hongkong, China	9/118 (7,6%)	n.a.
<b>Fukuhara et al.(63), 2010</b>	2003-2006	Hiroshima, Japan	17/157 (10,8%)	n.a.
<b>Morimoto et al.(64), 2010</b>	1999-2006	Osaka, Japan	18/64 (28,1%)	n.a.
<b>Lee et al.(34), 2010</b>	2008-2009	Kaohsiung, Taiwan	16/69 (23,2%)	n.a.
<b>Su et al.(9), 2013</b>	2007-2010	Kaohsiung, Taiwan	71/1592 (4,5%)	n.a.
<b>Hung et al.(11), 2013</b>	2002-2009	Taipei, Taiwan	65/2965 (2,2%)	n.a.
<b>Chung et al.(65), 2013</b>	2010-2012	Taipei, Taiwan	30/129 (23,3%)	n.a.
<b>Kim et al.(66), 2014</b>	2010-2012	Seoul, Südkorea	22/308 (7,1%)	n.a.
<b>Laohawiriyakamol et.al (67) 2014</b>	2009-2011	Songkhla, Thailand	11/89 (12,4%)	n.a.
<b>Krishnatreya et al.(68), 2015</b>	2010-2011	Indien	35/4184 (0,8%)	n.a.
<b>Gong et al.(69), 2016</b>	2010-2014	Seoul, Südkorea	24/458 (5,2%)	n.a.

<b>Huang et al.(70), 2016</b>	2007-2014	Taipei, Taiwan	36/248 (14,5%)	n.a.
<b>Ni et al.(71), 2018</b>	n.a.	Peking, China	43/160 (26,9%)	n.a.

In Bezug auf die Inzidenzen für synchrone Zweitumore im Ösophagus in Europa und Amerika ergaben sich Werte zwischen 0 und 11,5%. Daraus folgt ein Mittelwert von 2,2%. Unter Berücksichtigung der genannten Fallzahlen errechnete sich ein gewichteter Mittelwert von 1,8%. Betrachtet man die Zahlen der Studien aus asiatischen Ländern, so lassen sich dort Werte zwischen 0,8 und 26,9% finden. Der Mittelwert hierfür liegt bei 12,1% und der gewichtete Mittelwert bei 4,1%. Letzterer berücksichtigt dabei die unterschiedlichen Fallzahlen der Arbeiten und gewichtet die ermittelten Inzidenzen dementsprechend.

Die Inzidenz für eine schwere Komplikation, die iatrogene Ösophagusperforation, wird in den eingeschlossenen Studien mit 0 bis 0,2% angegeben.

#### **4.2. Deskriptive Analyse der Patientendaten**

Im Hinblick auf das Studienkollektiv wurden insgesamt 1053 Behandlungsfälle bei 800 Patienten ausgewertet. Dieses Kollektiv setzte sich aus 624 Männern (78%) und 176 Frauen zusammen (22%). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Ösophagoskopie betrug 63,9 Jahre. Der Median liegt bei 64 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 18,4 Jahre, der älteste Patient 94,7 Jahre alt. Das untere Quartil endet bei 57,1, das obere Quartil beginnt bei 71,4 Jahren. Die Altersverteilung wurde in Tab. 25 (Anhang) erfasst und in einem Histogramm Abb.6 (Anhang) dargestellt. Der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten lag im Mittel bei 24,3. Dabei war 14,8 der geringste und 42,2 der höchste festgestellte BMI-Wert unter den Patienten. Unter den Patienten waren 558 Raucher (69,8%), 173 Nicht-Raucher (21,6%) und 69 haben keine Angaben dazu gemacht (8,6%). Die Anzahl der jeweiligen pack-years ist Tab. 2 zu entnehmen.

**Tab.2 Häufigkeit des Nikotinkonsums gruppiert nach Anzahl an pack-years (py)**

<b>pack-years</b>	<b>Anzahl (Relative Häufigkeit in %)</b>
0 py	173 (21,6%)
1-20 py	83 (10,4%)
21-40 py	243 (30,4%)
>40 py	232 (29%)
keine Angabe	69 (8,6%)

Zudem gaben 445 (55,63%) Probanden einen regelmäßigen Alkoholkonsum an. Dagegen dementierten 69 (8,63%) Probanden einen Alkoholkonsum, während 286 (35,8%) keine Angaben dazu machten bzw. keine Angaben dokumentiert waren. Die Intensität des Alkoholkonsums der Probanden wurde annäherungsweise in Tab 3. zusammengefasst und im dazugehörigen Kreisdiagramm (Abb.3) visualisiert.

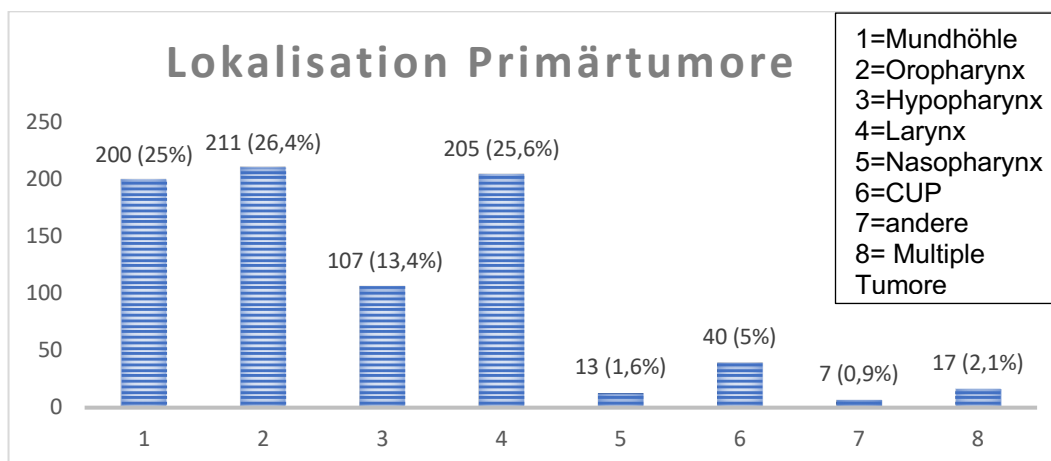
**Tab.3 Häufigkeit des Alkoholkonsums der Patienten**

<b>Alkoholkonsum</b>	<b>Anzahl (Relative Häufigkeit In %)</b>
nie	69 (8,6%)
selten	175 (21,8%)
moderat	155 (19,4%)
stark	115 (14,4%)
keine Angabe	286 (35,8%)

**Legende:** selten= bis 1 x wöchentlich, moderat= 1-2 x wöchentlich, stark= mehr als 2 x wöchentlich / Abusus

Die Existenz eines HNSCC in der medizinischen Vorgeschichte wurde nach Durchsicht der Anamnesen in 102 Fällen (12,8%) bestätigt und in 698 Fällen (87,2%) ausgeschlossen. Die Lokalisation der Primärtumore sowie deren Häufigkeit wurden in Abb. 4 dargestellt.

#### **Abb.4 Lokalisation der Primärtumore und deren Häufigkeit**



Darüber hinaus hatten 66 (8,2%) Probanden zum Zeitpunkt der Ösophagoskopie bereits eine Radiatio hinter sich, während 734 (91,8%) noch keine Bestrahlung erfahren haben. Von den insgesamt 1053 durchgeführten Ösophagoskopien wurden 22 (1,8%) mit einem flexiblen und 1031 (98,2%) mit einem starren Endoskop durchgeführt. Bei 34 (4,3%) Probanden wurden Biopsien aus dem Ösophagus zur Abklärung klinisch auffälliger Befunde genommen. Dabei wurden bei 10 Patienten (1,3%) eine unauffällige ösophageale Schleimhaut, bei sechs Patienten (0,8%) eine geringgradige chronische Entzündung, bei sechs Patienten (0,8%) ektope gastrale Schleimhaut, bei einem Patienten (0,1%) eine Soor-Ösophagitis, bei vier Patienten (0,5%) ein Barrett-Ösophagus ohne Dysplasien sowie bei sieben Patienten ein Plattenepithelkarzinom (0,9%) diagnostiziert.

Zusammenfassend traten unter den 800 Probanden insgesamt n=7 (0,9%) synchrone Zweittumore des Ösophagus auf.

Außerdem wurden 14 (1,3%) Komplikationen festgestellt, wobei es sich in nur einem Fall (0,1%) um eine Perforation des Ösophagus handelte. Die restlichen 13 Komplikationen waren geringfügige Komplikationen wie mukosale Abrasionen, induzierte Blutungen und ein dentales Trauma. Keine der aufgetretenen Komplikationen hatte eine Mortalität zur Folge.

Bei 33 (4,1%) Probanden wurde während oder nach Durchführung der Ösophagoskopie eine temporäre nasogastrale Sonde eingesetzt.

Gründe hierfür waren Schluckunfähigkeit (n=30; 3,8%) sowie eine Perforation des Ösophagus (n=1; 0,1%). Bei zwei Probanden wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

Insgesamt 253 (31,6%) der 800 Probanden erhielten im Verlauf der Nachsorge eine Kontroll-Ösophagoskopie. Dabei wurden insgesamt fünf (2%) metachrone Zweittumore entdeckt. Diese fünf Zweittumore wurden nach 9,12,18,36 und 60 Monaten diagnostiziert.

### **4.3. Kreuztabellen**

Der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines synchronen Tumors wurde in folgender Kreuztabelle (Tab.5) dargestellt und mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher auf Unabhängigkeit überprüft.

**Tab.5 Kreuztabelle** Geschlecht – synchroner Tumor

<b>Geschlecht</b>	<b>synchroner Tumor</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>ja</b>	<b>nein</b>	
<i>männlich</i>	5	619	624
<i>weiblich</i>	2	174	176
<i>Gesamt</i>	7	793	800

Die Nullhypothese besagt hierbei, dass kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines synchronen Tumors im Ösophagus besteht. Dies gilt auch für die in den folgenden Tabellen aufgeführten Merkmale Raucher, pack-years, Alkoholkonsum, Lokalisation des Primärtumors und klinischer Befund im Ösophagus.

Der exakte Test nach Fisher ergab für die Merkmale Geschlecht und Auftreten eines synchronen Tumors im Ösophagus einen Wert von 0,652. Da dieser Wert deutlich über dem lokalen Signifikanzniveau von 0.05 liegt, konnte die Nullhypothese nicht verworfen und kein Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen nachgewiesen werden.

Anknüpfend daran folgen nun die jeweiligen Kreuztabellen für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines synchronen Tumors und den Merkmalen Raucher (Tab.6), pack-years (Tab.7), Alkoholkonsum (Tab.8), Lokalisation des Primärtumors (Tab.9) sowie klinischer Befund des Ösophagus (Tab.10). Die Kreuztabelle für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines synchronen Tumors und dem Alter der

Patienten befindet sich im Anhang (Tab. 26). Die einzelnen Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher sowie des Chi-Quadrat-Tests werden im Anschluss an die Tabellen aufgeführt.

**Tab.6 Kreuztabelle** Raucher – synchroner Tumor

<b>Raucher</b>	<b>synchroner Tumor</b>		<b>Gesamt</b>
	ja	nein	
<i>ja</i>	5	553	558
<i>nein</i>	1	171	172
<i>Keine Angabe</i>	1	69	70
<i>Gesamt</i>	7	793	800

Der exakte Test nach Fisher lieferte für die Merkmale Raucher und synchroner Tumor den Wert 0,66. Dieses Ergebnis ist statistisch unauffällig. Jedoch ist die Aussagekraft dieses Wertes eingeschränkt, da der Fisher-Test unter Zusammenlegung der Nicht-Raucher und der Patienten, die keine Angaben hinsichtlich des Nikotinkonsums machten, erfolgte. Der Chi-Quadrat-Test war aufgrund der geringen Fallzahl pro Zelle nicht durchführbar.

**Tab. 7 Kreuztabelle** pack-years – synchroner Tumor

<b>pack-years</b>	<b>synchroner Tumor</b>		<b>Gesamt</b>
	ja	nein	
<i>0 py</i>	1	172	173
<i>1-20py</i>	0	83	83
<i>21-40py</i>	3	240	243
<i>&gt;40py</i>	2	230	232
<i>Keine Angabe</i>	1	68	69
<i>Gesamt</i>	7	793	800

**Tab.8 Kreuztabelle** Alkoholkonsum – synchroner Tumor

<i>Alkoholkonsum</i>	<b>synchroner Tumor</b>		
	ja	nein	Gesamt
nie	0	69	69
<i>selten</i>	1	174	175
<i>moderat</i>	2	153	155
<i>stark</i>	1	114	115
<i>Keine Angabe</i>	3	283	286
<i>Gesamt</i>	7	793	800

**Tab.9 Kreuztabelle** Lokalisation Primärtumor – synchroner Tumor

<i>Lokalisation Primärtumor</i>	<b>synchroner Tumor</b>		
	ja	nein	Gesamt
<i>Mundhöhle</i>	1	199	200
<i>Oropharynx</i>	1	210	211
<i>Hypopharynx</i>	1	106	107
<i>Larynx</i>	3	202	205
<i>Nasopharynx</i>	0	13	13
<i>CUP</i>	0	40	40
<i>andere</i>	0	7	7
<i>multiple Tumore</i>	1	16	17
<i>Gesamt</i>	7	793	800

**Tab.10 Kreuztabelle** Klinischer Befund – synchroner Tumor

<i>Klinischer Befund</i>	<b>synchroner Tumor</b>		
	ja	nein	Gesamt
<i>blande</i>	4	697	701
<i>Entzündung/Refluxösophagitis</i>	3	90	93
<i>Varizen</i>	0	2	2
<i>Stenosen</i>	0	1	1
<i>Pilz</i>	0	3	3
<i>Gesamt</i>	7	793	800

Eine statistische Überprüfung der Zusammenhänge in den Kreuztabellen 7-10 sowie 26 wurde nicht durchgeführt. Der exakte Test nach Fisher war aufgrund der Anzahl der Zeilen, der Chi-Quadrat-Test aufgrund der geringen Fallzahlen pro Zeile nicht möglich. Ebenso war eine Zusammenlegung von Gruppen in diesen Fällen nicht vertretbar.

Auch wurden die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines metachronen Zweittumors und den Merkmalen Geschlecht (Tab.11), Rauchen (Tab.12), pack-years (Tab.13), Alkoholkonsum (Tab.14), HNSCC in der medizinischen Vorgeschichte (Tab.15) sowie Lokalisation des Primärtumors (Tab.16) überprüft. Im Folgenden werden die dazugehörigen Kreuztabellen aufgeführt und die Resultate des exakten Tests nach Fisher sowie des Chi-Quadrat-Tests genannt.

**Tab.11 Kreuztabelle** Geschlecht – metachroner Tumor

<i>Geschlecht</i>	<b>metachroner Tumor</b>		
	ja	nein	Ösophagoskopie nicht erfolgt
<i>männlich</i>	3	192	429
<i>weiblich</i>	2	56	118
<i>Gesamt</i>	5	248	547



Für die Merkmale Geschlecht und metachroner Tumor ergab der exakte Test nach Fisher einen Wert von 0,496. Somit zeigten sich hierfür keine statistischen Auffälligkeiten.

**Tab.12 Kreuztabelle** Rauchen – metachroner Tumor

<b>Rauchen</b>	<b>metachroner Tumor</b>			<b>Gesamt</b>
	ja	nein	Ösophagoskopie nicht erfolgt	
<i>ja</i>	4	182	372	558
<i>nein</i>	0	56	117	173
<i>Keine Angabe</i>	1	10	58	69
<b>Gesamt</b>	5	248	547	800

Der Zusammenhang zwischen den Merkmalen Rauchen und metachroner Tumor wurde mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher, unter Zusammenlegung der Nichtraucher und Patienten, die keine Angaben zu ihrem Nikotinkonsum machten.

Für die somit binären Merkmale ergab der exakte Test nach Fisher einen Wert von 0,016. Dieser Wert liegt unterhalb des lokalen Signifikanzniveaus von 0,05. Unter der Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagekraft liegt somit ein statistisch auffälliger Wert vor.

**Tab.13 Kreuztabelle** pack-years – metachroner Tumor

<b>pack-years</b>	<b>metachroner Tumor</b>			<b>Gesamt</b>
	ja	nein	Ösophagoskopie nicht erfolgt	
<i>0 py</i>	0	56	117	173
<i>1-20 py</i>	1	21	61	83
<i>21-40 py</i>	2	69	172	243
<i>&gt;40 py</i>	1	92	139	232
<i>Keine Angabe</i>	1	10	58	69
<b>Gesamt</b>	5	248	547	800

**Tab.14 Kreuztabelle** Alkoholkonsum – metachroner Tumor

<b>Alkoholkonsum</b>	<b>metachroner Tumor</b>			<b>Gesamt</b>
	ja	nein	Ösophagoskopie nicht erfolgt	
<i>nie</i>	1	24	44	69
<i>selten</i>	0	53	122	175
<i>moderat</i>	2	57	96	155
<i>stark</i>	2	38	75	115
<i>Keine Angabe</i>	0	76	210	286
<b>Gesamt</b>	5	248	547	800

**Tab.15 Kreuztabelle** Kopf- und Hals- Plattenepithelkarzinom in der Vorgeschichte – metachroner Tumor

<b>HNSCC in Vorgeschichte</b>	<b>metachroner Tumor</b>			<b>Gesamt</b>
	ja	nein	Ösophagoskopie nicht erfolgt	
<i>ja</i>	2	23	77	102
<i>nein</i>	3	225	470	698
<b>Gesamt</b>	5	248	547	800

Der mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher ermittelte Wert für die Merkmale HNSCC in der Vorgeschichte und metachroner Tumor ermittelte Wert lautet 0,032. Dieser liegt unterhalb des lokalen Signifikanzniveaus von 0,05. Folglich zeigte sich hier ein statistisch auffälliger Wert.

**Tab.16 Kreuztabelle** Lokalisation Primärtumor – metachroner Tumor

<b>Lokalisation Primärtumor</b>	<b>metachroner Tumor</b>			<b>Gesamt</b>
	ja	nein	Ösophagoskopie nicht erfolgt	
<i>Mundhöhle</i>	0	62	138	200
<i>Oropharynx</i>	0	66	145	211
<i>Hypopharynx</i>	1	32	74	107
<i>Larynx</i>	1	67	137	205
<i>Nasopharynx</i>	0	5	8	13
<i>CUP</i>	0	9	31	40
<i>andere</i>	1	3	3	7
<i>multiple Tumore</i>	2	4	11	17
<b>Gesamt</b>	5	248	547	800

Eine Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Merkmalen pack-years, Alkoholkonsum und Lokalisation des Primärtumors auf der einen sowie dem Auftreten eines metachronen Tumors (Tab.14-16) auf der anderen Seite wurde nicht durchgeführt. Weder der exakte Test nach Fisher noch der Chi-Quadrat-Test konnten aufgrund der Anzahl der Zeilen und der Fallzahl pro Zeile angewendet werden. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Komplikation und dem Zustand nach Bestrahlung (Tab.17) sowie dem Alkoholkonsum (Tab.18) überprüft.

**Tab.17 Kreuztabelle** Zustand nach Radiatio – Komplikationen

<b>Zustand nach Radiatio</b>	<b>Komplikationen</b>		
	ja	nein	Gesamt
<i>ja</i>	1	65	66
<i>nein</i>	13	721	734
<b>Gesamt</b>	14	786	800

**Tab.18 Kreuztabelle** Alkoholkonsum – Komplikationen

<i>Alkoholkonsum</i>	<b>Komplikationen</b>		
	ja	nein	Gesamt
<i>nie</i>	2	67	69
<i>selten</i>	2	173	175
<i>moderat</i>	3	152	155
<i>stark</i>	2	113	115
<i>keine Angabe</i>	5	281	286
<i>Gesamt</i>	14	786	800

Das Ergebnis des exakten Tests nach Fisher für den Zusammenhang zwischen dem Zustand nach Radiatio und dem Auftreten von Komplikationen lautete 0,676. Dieser Wert liegt über dem lokalen Signifikanzniveau von 0,05 und ist somit unauffällig.

#### **4.4. Umfrage**

Die Rücklaufquote des Umfragebogens lag bei 29,9% (49/164).

Die Ergebnisse der Umfrage wurden in den nachfolgenden Tabellen (Tab.19-22) zusammengefasst.

Die Frage nach der standardmäßigen Durchführung der Ösophagoskopie im Staging von Kopf-Hals-Tumorpatienten wurde von allen 49 Kolleginnen und Kollegen mit „Ja“ beantwortet (100%).

Welches Endoskop dabei präferiert wird, ist Tab.19 zu entnehmen. Tab.20 bis Tab.22 fassen den Stellenwert der Ösophagoskopie in Staging und Nachsorge an deutschen HNO-Kliniken zusammen.

**Tab.19** Art des zur Panendoskopie verwendeten Endoskops?

<b>Art des Endoskops</b>	<b>Anzahl (Relative Häufigkeit in %)</b>
starr	34 (69,4%)
flexibel	4 (8,2%)
beides	11 (22,4%)

**Tab.20** „Halten Sie die Ösophagoskopie im Staging für sinnvoll?“

<b>Antwort</b>	<b>Anzahl (Relative Häufigkeit In %)</b>
ja	45 (91,8%)
nein	0 (0%)
unsicher	4 (8,2%)

**Tab.21** „Führen Sie die Ösophagoskopie standardmäßig in der Nachsorge durch?“

<b>Antwort</b>	<b>Anzahl (Relative Häufigkeit In %)</b>
ja	32 (65,3%)
nein	17 (34,7%)

**Tab.22** „Halten Sie die Ösophagoskopie im Re-Staging für sinnvoll?“

<b>Antwort</b>	<b>Anzahl (Relative Häufigkeit In %)</b>
ja	36 (73,5%)
nein	13 (26,5%)

## **5. Diskussion**

### **5.1. Methodenkritik**

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem histologisch gesicherten HNSCC eingeschlossen. Mit insgesamt 1053 durchgeführten Ösophagoskopien bei 800 Patienten wurde eine relativ große Fallzahl retrospektiv untersucht.

Unvollständige Anamnesebögen sowie fehlende Nachkontrollen führten zu Einschränkungen in der Datenauswertung. Es wurde nur eine geringe Zahl synchroner und metachroner Tumore erfasst. Zudem waren die Gruppengrößen bzgl. bestimmten Merkmalen wie Lokalisation des Primärtumors und Noxenabusus sehr heterogen. Statistische Tests waren daher nicht immer möglich. Eine Bewertung erfolgte hierbei nur auf deskriptiver Ebene.

Die Umfrage erfolgte anonym an 164 deutschen HNO-Kliniken. MKG-Kliniken, die auch Patienten mit HNSCC therapieren, wurden nicht eingeschlossen. Durch den Rücklauf von ca. einem Drittel der Fragebögen konnte eine sehr gute Übersicht über die aktuelle Praxis an deutschen HNO-Kliniken gewonnen werden.

Zur Ermittlung der bestehenden Evidenz erfolgte eine nach den Prisma-Kriterien durchgeführte systematische Literaturrecherche. Dabei wurde ausschließlich die Datenbank PubMed (NLM) verwendet. Dennoch konnte eine Verzerrung mit Hilfe der Prisma-Kriterien minimiert und die Transparenz der recherchierten Arbeiten gewährleistet werden.

### **5.2. Bedeutung der Panendoskopie im Staging**

Die Panendoskopie gehört standardmäßig zum Staging von Patienten mit HNSCC. Sie ermöglicht eine exakte Beurteilung von Größe und Ausdehnung des Primärtumors. Darüber hinaus liefern endoskopisch gewonnene Biopsien wichtige Informationen zu den Primär- und auch Sekundärtumoren. Demgegenüber stehen die Komplikationen von endoskopischen Verfahren, die Durchführung im Rahmen einer Vollnarkose sowie ökonomische Faktoren.

Gleichwohl war die unter den Patienten identifizierte und die in der Literatur beschriebene Rate schwerer Komplikationen sehr gering ([4](#), [5](#)).

Die routinemäßige Durchführung einer endoskopischen Untersuchung im Staging von Patienten mit HNSCC wird von einigen Autoren befürwortet ([7](#), [8](#), [37](#)). Stoeckli et al. begründen ihren Standpunkt damit, dass die routinemäßige Durchführung notwendig ist, um Hypopharynx und Ösophagus komplett erfassen zu können ([8](#)). Auch Weaver et al. sehen eine Notwendigkeit in der standardmäßigen Anwendung der Ösophagoskopie im Staging von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen. Sie sehen die Indikation in der „rechtzeitigen Erkennung eines asymptomatischen Zweitumors in einem frühen, kurativ therapierbarem Stadium“ ([40](#)). Eine frühzeitige Detektion von Zweitmalignomen ist wichtig, da symptomatische Zweitumore im Ösophagus häufig nur noch palliativ behandelt werden können ([37](#), [42](#)).

Andere Autoren beurteilen die routinemäßige Anwendung kritisch und sind der Meinung, dass eine endoskopische Untersuchung nur bei spezifischen Indikationen sowie bei einem gesteigerten Risikopotenzial durchgeführt werden sollte ([4](#), [7](#), [45](#), [46](#)). So empfehlen McGarvey et al. eine routinemäßige Anwendung ausschließlich bei Hoch-Risiko-Patienten. Dazu zählen Patienten mit Symptomen im Bereich des Ösophagus, sowie Patienten mit intensivem Nikotin- und Alkoholkonsum. Auch die Lokalisation des Primärtumors spielt dabei eine Rolle ([4](#)). In diesem Kontext erkannten beispielsweise Su et al. bei ihrem Kollektiv eine höhere Wahrscheinlichkeit einen synchronen Tumor zu entwickeln, wenn der Primärtumor in Oropharynx, Hypopharynx oder trans- sowie supraglottisch lokalisiert war ([9](#)). Diese Erkenntnisse stimmen tendenziell mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Zwar konnten keine statistisch auffälligen Werte für den Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und dem Auftreten eines synchronen Tumors im Ösophagus festgestellt werden, jedoch wurde auf deskriptiver Ebene deutlich, dass Oro- und Hypopharynx sowie Larynx als Lokalisation am Häufigsten vertreten waren.

Indes ist die Studienlage in dieser Hinsicht nicht ausreichend und es sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Inzidenz eines synchronen Tumors im Ösophagus nachweisen zu können.

Die nachfolgende Tabelle (Tab.23) fasst verschiedene Argumente, die für bzw. gegen die Anwendung der Ösophagoskopie im Rahmen der Panendoskopie sprechen, zusammen.

**Tab.23 Pro und Contra der Ösophagoskopie im Rahmen der Panendoskopie**

Pro	Contra
+ Detektion und Biopsie von Tumoren des pharyngoösophagealen Übergangs und Ösophagus	- Gefahr der Perforation
+ Ubiquitär verfügbar und durchführbar	- Abrasionen und Blutungen der ösophagealen Schleimhaut möglich
+ Ösophagoskopie im Rahmen der Vollnarkose durchführbar	- Verlängerte Untersuchungszeit
+ Detektion weiterer ösophagealer Pathologien wie Ösophagitis, Barrett-Ösophagus, Varizen etc.	- Frühstadium von Malignomen nicht sicher konventionell endoskopisch sichtbar
+ Strikturen und Stenosen des Ösophagus können bougiert werden	
+ Erweiterung der flexiblen Ösophagoskopie zur Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) für Gastroenterologen	
+ Simultane Anlage einer PEG im Rahmen einer flexiblen Ösophagoskopie möglich	

**5.3. Vor- und Nachteile der diagnostischen Methoden**

Als Methoden für das Staging von Patienten mit HNSCC stehen neben der obligaten klinischen Untersuchung bildgebende und endoskopische Verfahren zur Auswahl. Eine zwei-dimensionale Röntgenaufnahme mit Kontrastmittel, meist Bariumsulfat, findet regelmäßig Anwendung in der Tumordiagnostik. Indes berichteten Großmann et al. für die Barium-Kontrast-Aufnahme eine Sensitivität beim Detektieren von



Pathologien von nur 25 % (19). Auch liefert die zwei-dimensionale Darstellung nur begrenzt Informationen hinsichtlich Lokalisation und Ausdehnung von Pathologien. CT und PET-CT als drei-dimensionale Bildgebungsverfahren werden ebenfalls im Rahmen der Tumordiagnostik eingesetzt. Diese hochauflösenden Aufnahmen ermöglichen eine genaue Darstellung anatomischer Strukturen im Schnittbild. Dennoch sprechen Strobel et al. sowie Guardiola et al. entsprechend den Ergebnissen ihrer Studien der Ösophagoskopie eine höhere Effektivität im Vergleich zu CT und PET-CT zu (35, 36). Dazu dokumentierten Strobel et al. für das PET-CT eine Sensitivität für die Detektion von Ösophagusneoplasien von 84%. Auch Hafidh et al. untersuchten den Nutzen von CT und PET-CT im Staging von Patienten mit HNSCC. Für das CT wurde hierbei eine Sensitivität von 89%, für das PET-CT eine Sensitivität von 91% ermittelt (18).

Diese Punkte führen zu der Schlussfolgerung, dass weder die Röntgenkontrastaufnahme noch PET-CT oder CT zum jetzigen Zeitpunkt als alleiniges Verfahren zum Ausschluss von Zweitmalignomen des Ösophagus geeignet sind.

Die Endoskopie zur Detektion von Sekundärkarzinomen im Ösophagus wird klassischerweise mit einem starren oder flexiblen Endoskop durchgeführt.

Die Leitlinie zur Ösophagoskopie definiert hierbei die medizinisch indizierten Einsatzgebiete der Ösophagoskopie. Dabei stellt die flexible Ösophagoskopie das Verfahren der Wahl bei V.a. Ösophagustumor, die starre Ösophagoskopie das Verfahren der Wahl bei Hypopharynx-tumoren, vor allem in der Postkrikoidregion, dar. Im Rahmen der Panendoskopie stellen beide Methode gleichwertige Verfahren dar (14). Ritchie et al. zeigten in ihrer Studie, dass die starre Ösophagoskopie bessere Erfolgsaussichten bei der Detektion von Tumoren bietet. Biopsien mit einem starren Instrument erreichten eine Erfolgsrate von 99,3% verglichen mit 80,5% für Biopsien mit einem flexiblen Instrument (12).

Indes darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Durchführung der starren Ösophagoskopie schwere Komplikationen mit teils letalem Ausgang induzieren kann (5). Die eigene Auswertung ergab ein Risiko von 0,1 % für schwere Komplikationen.

Die flexible Ösophagoskopie bietet eine optimale Sicht im kompletten Untersuchungsbereich, eine geringere Belastung für die Patienten und ist im Gegensatz zur starren Ösophagoskopie in lokaler Anästhesie und Sedierung durchführbar. Folglich bietet die flexible Ösophagoskopie in der Nachsorge aufgrund der Durchführbarkeit in Analgosedierung leichte Vorteile gegenüber der starren

Ösophagoskopie (14). Im Rahmen der flexiblen Ösophagoskopie kann zudem eine ggf. notwendige PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) in gleicher Sitzung gelegt werden. Darüber hinaus beschrieben Bacon et al. in ihrer Arbeit eine präzisere Darstellung der Schleimhaut im Vergleich zur starren Ösophagoskopie (29). Zu den Schwächen zählen eine schlechtere Sicht in der Postkrikoidregion sowie die Gewinnung eher kleinerer Biopsien (14). Außerdem stehen die höheren Kosten der flexiblen Ösophagoskopie (Beschaffung, Wartung, Aufbereitung) einem Routineeinsatz im Primärstaging von Kopf- und Halstumoren entgegen (14). Die jeweiligen Vor- und Nachteile der starren und flexiblen Ösophagoskopie werden in Tabelle (Tab.24) gegenübergestellt.

**Tab.24 Vor- und Nachteile der starren und flexiblen Ösophagoskopie**

<b>Starre Ösophagoskopie</b>	<b>Flexible Ösophagoskopie</b>
- Vollnarkose erforderlich	+ Analgosedierung ausreichend
- Distaler Ösophagus und Kardialia nicht immer beurteilbar	+ Untersuchung des gesamten Ösophagus und des Mageneingangs möglich
- Perforationsgefahr höher	+ Perforationsgefahr geringer
+ Bessere Sicht in der Postkrikoidregion und im proximalen Ösophagus	- Schlechte Sicht in der Postkrikoidregion
+ Große Biopsien möglich	- Kleine Biopsien
+ Aufbereitung einfacher (mechanische Reinigung, Sterilisation)	- Aufbereitung aufwendiger (mechanische Reinigung, Lösungsdesinfektion, Automatendesinfektion)
+ Kosten niedriger	- Kosten höher
+ Ubiquitär verfügbar	- Eingeschränkt verfügbar

Als Modifikation der flexiblen Ösophagoskopie erlaubt die Lugol-Chromoendoskopie die Darstellung prämaligener Läsionen durch Anfärben superfizieller Schleimhautareale. So wurden etwa bei Carvalho et al. mit der Lugol-Chromoendoskopie bei neun von 89 Patienten suspektere Areale entdeckt. Die histopathologische Aufbereitung bestätigte in zwei von neun Fällen das Vorhandensein einer dysplastischen Veränderung (20). Eine Differenzierung der entdeckten Pathologien in entzündliche, dysplastische oder karzinomatöse Veränderungen ist jedoch nicht möglich. Somit ist eine Biopsie zur Abklärung der Befunde obligat.

Daneben offenbart auch das NBI, welches mit Hilfe von Licht im Wellenlängenbereich von 420nm und 540nm die ösophageale Schleimhaut präziser darstellt, die Möglichkeit, prämaligene Läsionen besser zu detektieren. Das Hämoglobin der Erythrozyten hat in diesem Wellenlängenspektrum sein Absorptionsmaximum. Somit lässt sich die Vaskularisation der zu untersuchenden Gewebestrukturen besser visualisieren. Dazu beschrieben Lee et al. in ihrer Arbeit eine knapp 30% höhere Sensitivität und Spezifität beim Auffinden von Läsionen im Vergleich zur konventionellen Ösophagoskopie (34). Das NBI ist zudem einfach in der Handhabung, gut verfügbar, und während der endoskopischen Untersuchung einfach ein- und auszuschalten.

Die Anwendung des NBI führt jedoch auch zu einer verlängerten Examinationszeit und setzt eine Lernkurve in der Interpretation der Befunde voraus (72).

Die TNE ermöglicht ebenso die Entnahme von Biopsien und bedarf keiner Sedierung (32). Jedoch ist die Studienlage zur TNE als Alternative im Staging von Patienten mit HNSCC noch zu dünn, um eine endgültige Wertung vorzunehmen.

#### **5.4. Häufigkeit synchroner Sekundärtumore im Ösophagus in der westlichen Welt und in Asien**

Für Europa und Amerika liegen die beschriebenen Inzidenzen überwiegend zwischen 0 und 2%, bei einem gewichteten Mittelwert von 1,8% (4, 7, 8, 43). Andererseits berichteten andere Autoren wie McGuirt oder Moschler et al. von deutlich höheren Inzidenzen (37, 58). Alle 87 Patienten, die von Moschler et al. untersucht wurden, wiesen einen Alkohol- oder Nikotinabusus auf. So gaben alleine 85 Patienten einen Nikotinabusus von durchschnittlich 24 py, sowie 14 Patienten einen intensiven

Alkoholabusus von mehr als 100g pro Tag an. Der durchschnittliche Alkoholkonsum wurde mit 47-60g pro Tag angegeben, während 24 der 87 Patienten einen Alkoholkonsum verneinten. Die Autoren ermittelten hierbei eine Inzidenz für synchrone Zweittumore im Ösophagus von 11,5% (58). McGuirt untersuchte 100 Patienten und fand dabei eine Inzidenz von 8% für synchrone Zweittumore im Ösophagus. Allerdings liefert der Autor keine Informationen hinsichtlich des Nikotin- und Alkoholkonsums innerhalb des Kollektivs (37). Alle Patienten der beiden Studien wiesen unbehandelte Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich auf, eine Vorselektion der Patienten erfolgte nicht.

Bei Moschler et al. könnten das kleine Patientenkollektiv sowie der relativ starke Alkohol- und Nikotinkonsum der Patienten eine Teilerklärung für eine höhere Inzidenz der synchronen Zweittumore im Ösophagus darstellen. Indes veröffentlichte McGuirt seine prospektive Studie bereits im Mai 1982. Zu diesem Zeitpunkt befand sich eine der weltgrößten Tabakfabriken in der gleichen Stadt, wie die Klinik, an der McGuirt forschte. Ein zur damaligen Zeit vermehrter Nikotinkonsum in dieser Region wäre denkbar.

Zusammenfassend stellen die aufgeführten Punkte grundsätzlich potenzielle Faktoren für eine vergleichsweise höhere Inzidenz für synchrone Zweittumore im Ösophagus dar. Zusammenfassend genügen die aufgeführten Argumente nicht, um für die sehr hohen Inzidenzen von McGuirt und Moschler et al. eine Begründung sowie eine vollumfängliche Erklärung zu formulieren.

In den vergangenen Jahrzehnten fand generell ein markanter Rückgang der Inzidenzen für synchrone Zweittumore im Ösophagus statt. Während die Inzidenz in Amerika im Zeitraum von 1980-1990 im Mittel noch 0,4% betrug, sank sie in der Zeitspanne von 2000-2010 auf einen mittleren Wert von nur noch 0,2%. Im gleichen Zeitraum kam es zu einem merklichen Rückgang des Nikotinkonsums (4).

Studien aus asiatischen Ländern ermittelten Inzidenzen zwischen 0,8% und 14%, bei einem gewichteten Mittelwert von 4,1% (9, 11, 61, 69). Damit ist die beschriebene Inzidenz in den asiatischen Ländern mehr als 2,5-fach höher als in Europa oder den USA. Auch für Asien liegen Studien mit deutlich höheren Inzidenzen vor. Morimoto et al., Lee et al. und Chung et al. ermittelten Werte weit über 20% (34, 64, 65). Morimoto et al. untersuchte jedoch nur 64 Patienten und ausschließlich jene mit einem Hypopharynxkarzinom (64). Bei Lee et al. lag der Anteil an Hypopharynxkarzinomen unter den Patienten mit einem synchronen Zweittumor im Ösophagus bei über 52%. Zudem gaben über 80% der untersuchten Patienten den gemeinsamen Konsum von

Alkohol, Nikotin sowie Betelnüssen an (34). Bei der Untersuchung von Chung et al. war ebenfalls bei 40 % der Patienten mit synchronem Zweittumor im Ösophagus der Primärtumor im Hypopharynx lokalisiert. Zudem lag bei fast 2/3 der Patienten mit synchronem Zweittumor im Ösophagus ein fortgeschrittener Primärtumor des Stadiums IV vor (65). Das deutliche Überwiegen an Hypopharynxkarzinomen sowie ein extremes Konsumverhalten potenziell-karzinogener Substanzen und spät detektierte Primärtumore stellen mögliche Ursachen für die deutlich über dem Durchschnitt gelegenen Inzidenzen der oben genannten asiatischen Studien dar.

Der deutliche Unterschied der Inzidenzen lässt darauf schließen, dass in den asiatischen Ländern andere bzw. zusätzliche Ursachen und Faktoren für das Entstehen von synchronen Zweittumoren im Ösophagus verantwortlich sind. So nannten Abnet et al. den Verzehr von Betelnüssen in Kombination mit Nikotinkonsum und Alkoholgenuss als wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (73). Ebenso sollen der sozioökonomische Status der Individuen und somit deren allgemeine und orale Hygiene sowie der häufige Verzehr von gepökeltem Fleisch weitere mögliche Risikofaktoren darstellen. Liu et al. erkannten, dass neben dem Alkoholkonsum der intensive Verzehr von gepökeltem Fleisch das Risiko für das Entstehen eines Ösophaguskarzinoms steigert (74). Das beim Pökeln von Lebensmitteln verwendete Konservierungsmittel Natriumnitrit ( $\text{NaNO}_2$ ) kann zur Bildung von karzinogenen Nitrosaminen führen. Daneben wurde das Risikopotential durch den intensiven Konsum von Betelnüssen von Wu et al. untersucht. Sie stellten fest, dass durch den alleinigen Verzehr der Betelnüsse das Risiko abhängig von der Menge um das drei- bis neunfache steigen kann (75). Der durch das Kauen der Betelnuss ausgelöste Pathomechanismus ist nicht genau bekannt. Bekannt ist nur, dass der Nikotin-ähnliche Stoff Arecolin sowie andere potentiell-karzinogene Substanzen beim Kauen der Betelnuss aufgenommen werden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Ernährungs- und Konsumverhalten in asiatischen Ländern, insbesondere der Verzehr von gepökeltem Fleisch sowie das Kauen von Betelnüssen dazu beiträgt, dass in Relation zum europäischen und amerikanischen Kontinent die Inzidenz für synchrone Sekundärtumore im Ösophagus in diesen Regionen deutlich höher ist.

## **5.5. Komplikationen**

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Diskussion um die Ösophagoskopie ist das Komplikationsrisiko. Besonders der Ösophagusperforation (Tab.1) gilt auf Grund der gravierenden Konsequenzen ein besonderes Augenmerk. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass bei sechs der acht Studien, die eine Komplikationsrate angeben, keine Perforation dokumentiert wurde ([5](#), [20](#), [44](#), [46](#), [47](#), [55](#)). McGarey et al. registrierten in ihrer Übersichtsarbeit nur eine Ösophagusperforation bei 601 Untersuchungen mit rigiden Endoskopen (0,2%) ([4](#)). Demgegenüber dokumentierten Tsao und Damrose vier Perforationen (4%) bei 99 zum Staging durchgeführten starren Ösophagoskopien ([59](#)). Die Autoren geben jedoch an, dass alle Perforationen im Rahmen der akademischen Ausbildung an einer Universität bei Patienten mit histologisch gesichertem HNSCC auftraten. Dabei handelte es sich um ein Zungenrand-, ein Larynx- und ein Ösophaguskarzinom sowie ein CUP. Zusätzlich wurde am University Medical Center in Stanford das monokulare Jesberg-Endoskop verwendet, welches dem überwachenden Arzt keine Sicht auf das Vorschieben des Endoskops durch den Behandler gewährt. Keine der Perforationen hatte laut den Autoren einen letalen Ausgang ([59](#)).

Ferner berichteten Kubba et al. in einer retrospektiven Arbeit von insgesamt fünf Ösophagusperforationen bei 434 diagnostischen Ösophagoskopien, wobei die Mortalitätsrate bei 40% lag. Beachtenswert ist jedoch, dass zwei der fünf Patienten innerhalb der ersten acht Stunden nach dem Ereignis keinerlei Symptome aufwiesen ([16](#)). Allgemein kann festgehalten werden, dass Perforationen im Rahmen der starren Ösophagoskopie äußerst selten sind. Sofern im Rahmen der Operation Auffälligkeiten, z.B. Blutungen oder Schleimhautverletzungen, beobachtet werden, sollte eine stationäre Überwachung und ggf. Kontrolle der Entzündungsparameter erfolgen.

## **5.6. Einfluss eines Sekundärtumors auf die Therapie und das Überleben**

Die Detektion eines Sekundärtumors im Ösophagus hat erhebliche Auswirkungen auf den Therapieerfolg und die Überlebensrate der Patienten. In einer prospektiven Arbeit wurde bei 18 von 100 Patienten ein synchrones Sekundärkarzinom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert, wobei acht synchrone Sekundärkarzinome im Ösophagus lokalisiert waren. Bei sieben der 18 Patienten führten die endoskopisch gewonnenen

Informationen zu einer Therapieänderung des Primärtumors oder zu einer Therapieergänzung (37). In der Untersuchung von Moschler et al. führte die Diagnose eines invasiven Zweittumors im Ösophagus bei allen zehn Patienten zu einem Wechsel vom ursprünglichen kurativen hin zu einem palliativen Therapieansatz (58). Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Auswirkungen eines diagnostizierten Sekundärkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich und insbesondere im Ösophagus auf das therapeutische Vorgehen und die Prognose der Patienten.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden insgesamt sieben synchrone und fünf metachrone Sekundärkarzinome des Ösophagus bei 1053 Ösophagoskopien festgestellt. Bei zwei Patienten mit metachronen sowie bei fünf Patienten mit synchronen Sekundärtumoren kam es infolge der Diagnose des Zweitmalignoms zu einer Ergänzung des kurativen Therapieansatzes. Für die übrigen zwei Patienten mit synchronen und drei Patienten mit metachronen Sekundärkarzinomen war die Umstellung des kurativen auf einen palliativen Therapieansatz, auf Grund von Ausdehnung und Metastasierung der Zweitmalignome, unumgänglich.

Der Effekt eines diagnostizierten Sekundärtumors im Ösophagus auf die Überlebensrate der Patienten ist häufig dramatisch. Dazu wurde in einer Arbeit von Drucker et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate nach kombinierter chirurgischer Intervention und Strahlentherapie von 1-25% beschrieben (38).

Die Ermittlung der Überlebensdaten war nicht Zielsetzung dieser Arbeit und im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung, auf Grund teilweise nicht vollständiger Verlaufsdaten, auch nicht möglich.

### **5.7. Stellenwert der Ösophagoskopie an deutschen HNO-Kliniken**

Die Resultate der Umfrage bestätigen den hohen Stellenwert der Ösophagoskopie im Staging und Re-Staging von Patienten mit HNSCC an deutschen HNO-Kliniken.

Bei einer guten Rücklaufquote von knapp 30% (49/164) lässt sich festhalten, dass die Ösophagoskopie an HNO-Kliniken in ganz Deutschland zur Routine im Staging von Patienten mit HNSCC gehört. An allen Kliniken wird die Ösophagoskopie standardmäßig im Staging von Patienten mit HNSCC durchgeführt. Zudem halten 45 der 49 (91,8%) Befragten die Ösophagoskopie im Staging für sinnvoll.

Mit 70% wird das starre Ösophagoskop deutlich häufiger angewendet. Flexible Endoskope zur Durchführung der Ösophagoskopie (so genannte Gastroskope) sind in HNO-Kliniken nicht ubiquitär verfügbar, kostenintensiv in der Anschaffung und aufwendig in der Aufbereitung.

Auch in der Nachsorge von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nimmt die Ösophagoskopie einen hohen Stellenwert ein. So führen 32 von 49 (65,3%) Kliniken die Ösophagoskopie standardmäßig in der Nachsorge durch. 73,5% sehen die Ösophagoskopie in der Nachsorge als sinnvoll an. Es wurde im Freitextkommentar darauf hingewiesen, dass die starre Ösophagoskopie die Beurteilung der Postkrikoidalregion und des Ösophaguseingangs bestens ermöglicht.

### **5.8. Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Evidenz**

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 1053 Ösophagoskopien bei 800 Patienten untersucht. Im Vergleich mit anderen Auswertungen (siehe Tabelle 1) handelt es sich hierbei um ein relativ großes Kollektiv. In Bezug auf die Geschlechterverteilung (78% Männer) und das Noxenverhalten (70% Raucher) sind diese Daten gut mit Angaben aus dem deutschen Krebsregister des Robert-Koch-Instituts der vergangenen Jahre vergleichbar (76). Regelmäßiger Tabakkonsum sowie übermäßiger Alkoholkonsum stellen die Hauptrisikofaktoren für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich dar. Die Kombination beider Noxen ist umso schädlicher (76).

Auch in Bezug auf die Verteilung der Lokalisation der Primärtumore sind unsere Daten gut mit Angaben aus dem deutschen Krebsregister vergleichbar.

Mundhöhlen-, Oropharynx-, Larynxkarzinome waren häufiger als Hypopharynx- oder Nasopharynxkarzinome (76).

Die Auswertung der Behandlungsfälle und der Umfrage ergab, dass die starre Ösophagoskopie routinemäßig im Staging und in der Nachsorge durchgeführt wird, während das flexible Endoskop in diesem Zusammenhang nur selten Anwendung findet.

Die für dieses Kollektiv ermittelte Inzidenz für synchrone Zweittumore lag bei 0,9%. Vergleicht man diese nun mit Literaturangaben (Tabelle 1) so wird ersichtlich, dass unsere Daten gut mit Untersuchungen aus Europa und Nordamerika übereinstimmen (5, 8, 43). Die Lokalisation der Primärtumore bei bestätigtem Zweitkarzinom des



Ösophagus war heterogen (n=1 Mundhöhle, n=2 Oropharynx, n=1 Hypopharynx, n=3 Larynx). Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen den Lokalisationen der Primärtumore und dem Auftreten eines synchronen Sekundärtumors im Ösophagus konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Auch die bisherigen Literaturdaten erlauben hierzu keine eindeutige statistische Korrelation. Guardiola et al. ermittelten bei der Auswertung ihrer Untersuchung eine nahezu 5-fach höhere Inzidenz für die Entstehung eines synchronen Zweittumors im Ösophagus bei Patienten mit Primärtumoren im Hypopharynx (36). Demgegenüber konnte McGuirt keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Häufigkeit des Auftretens eines synchronen Zweittumors im Ösophagus nachweisen (37). Insgesamt besteht bis dato keine Evidenz um anhand der Lokalisation des Primarius eine Selektion der Patienten für die Indikation zur Ösophagoskopie vorzunehmen (4).

Das Auftreten von 14 geringfügigen Komplikationen (1,3%) und nur einer Ösophagusperforation (0,1%) ist sehr gering. Auch hatte keine der Komplikationen den Tod eines Patienten zur Folge. Die Komplikationsraten unseres Kollektivs decken sich mit entsprechenden Literaturangaben (Tabelle 1). Das Risiko einer gravierenden Komplikation bei der diagnostischen starren Ösophagoskopie ist gut kalkulierbar.

253 der 800 Patienten erhielten eine Kontroll-Ösophagoskopie. Dabei wurden fünf (2%) metachrone Zweittumore jeweils 6,12,18,36, und 60 Monate nach Diagnosestellung der Primärtumore entdeckt. Diese Inzidenz deckt sich weitestgehend mit den bestehenden Erkenntnissen (77, 78). Die Inzidenz von metachronen Zweitmalignomen des Ösophagus spricht für eine Integration der Kontroll-Ösophagoskopie in ein entsprechendes Nachsorgeprotokoll.

## **5.9. Schlussfolgerung**

Patienten mit HNSCC haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zweittumors im Ösophagus. Während in Amerika und Europa im Mittel 1-2% einen synchronen Zweittumor des Ösophagus ausbilden, ist die Inzidenz in Asien 2,5-fach so hoch. Dies ist am wahrscheinlichsten auf kulturelle Unterschiede in den Trink- und Essgewohnheiten der Bevölkerung, sowie auf den in asiatischen Ländern verbreiteten Konsum von Betelnüssen zurückzuführen.

Die starre Ösophagoskopie als Teil der Panendoskopie ist ein etabliertes Verfahren zur Detektion von Zweittumoren im Ösophagus. In den Richtlinien der DKG für Kopf- und Halstumorzentren wird die Durchführung der Panendoskopie im Primärstaging von Mundhöhlenkarzinomen als Kennzahl gefordert (79).

Das Risiko schwerer Komplikationen kann insgesamt als gering eingestuft werden. Die Vorteile der flexiblen Ösophagoskopie sind eine marginal niedrigere Komplikationsrate und die Möglichkeiten der Kombination mit NBI und Chromoendoskopie.

Das Vorgehen im Staging von Patienten mit HNSCC an deutschen HNO-Kliniken ist weitgehend einheitlich. Die Ösophagoskopie wird zumeist standardmäßig durchgeführt. Dies gilt vor allem für das Primärstaging, aber auch zu einem etwas geringeren Anteil für die Nachsorge. Dabei wird am häufigsten das starre Endoskop verwendet. Auch die ermittelte Inzidenz von 2% für metachrone Zweittumoren im Ösophagus verdeutlicht den Nutzen einer Kontroll-Ösophagoskopie.

Zusammenfassend lassen sich anhand dieser Studie und der bestehenden Literatur folgende Schlussfolgerungen ableiten:

- Der Ausschluss bzw. die Detektion von Zweitmalignomen im Ösophagus ist im Rahmen des Primärstagings von HNSCC obligat. Dafür stellt die Ösophagoskopie als Teil der Panendoskopie ein geeignetes und etabliertes Verfahren dar.
- Die Ösophagoskopie ist eine wertvolle Massnahme in der Nachsorge zum Ausschluss von metachronen Zweitmalignomen des Ösophagus.
- Schwere Komplikationen sind sowohl bei der starren als auch bei der flexiblen Ösophagoskopie selten.
- Die bisherige Datenlage erlaubt keine risikoadaptierte Selektion der Patienten abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Hierzu wären Auswertungen noch größerer Kollektive notwendig.
- Bildgebende Modalitäten ersetzen aktuell nicht die endoskopische Beurteilung des Ösophagus zum Ausschluss synchroner Zweitmalignome.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*. 1994;74(7):1933-8.
2. Billroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in fünfzig Vorlesungen: ein Handbuch für Studierende und Ärzte. Berlin: Georg Reimer Verlag; 1882.
3. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2011;33(7):949-53.
4. McGarey PO, Jr., O'Rourke AK, Owen SR, Shonka DC, Jr., Reibel JF, Levine PA, et al. Rigid Esophagoscopy for Head and Neck Cancer Staging and the Incidence of Synchronous Esophageal Malignant Neoplasms. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2016;142(1):40-5.
5. Scherubl H, von Lampe B, Faiss S, Daubler P, Bohlmann P, Plath T, et al. Screening for oesophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. *British journal of cancer*. 2002;86(2):239-43.
6. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1979;88(Pt 1):846-54.
7. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. A multi-institutional prospective study. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill : 1960)*. 1985;111(9):589-94.
8. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001;124(2):208-12.
9. Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Luo SD, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2013;139(4):350-4.
10. Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K, et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 1993;501:103-6.
11. Hung SH, Tsai MC, Liu TC, Lin HC, Chung SD. Routine endoscopy for esophageal cancer is suggestive for patients with oral, oropharyngeal and hypopharyngeal cancer. *PLoS One*. 2013;8(8):e72097.
12. Ritchie AJ, McGuigan J, McManus K, Stevenson HM, Gibbons JR. Diagnostic rigid and flexible oesophagoscopy in carcinoma of the oesophagus: a comparison. *Thorax*. 1993;48(2):115-8.
13. Roof SA, Amin MR. Transnasal esophagoscopy in modern head and neck surgery. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2015;23(2):171-5.
14. Leitlinie/ Algorithmen der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen- Ohren-Heilkunde: S1-Leitlinie Ösophagoskopie [Internet]. 2015 [cited 09.10.2019]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-060l\\_S1\\_Oesophagoskopie\\_2015-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-060l_S1_Oesophagoskopie_2015-07.pdf).
15. Daniel M, Kamani T, Nogueira C, Jaber MC, Conboy P, Johnston M, et al. Perforation after rigid pharyngo-oesophagoscopy: when do symptoms and signs develop? *The Journal of laryngology and otology*. 2010;124(2):171-4.

16. Kubba H, Spinou E, Brown D. Is same-day discharge suitable following rigid esophagoscopy? Findings in a series of 655 cases. *Ear, nose, & throat journal*. 2003;82(1):33-6.
17. Plott E, Jones D, McDermott D, Levoyer T. A state-of-the-art review of esophageal trauma: where do we stand? *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2007;20(4):279-89.
18. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2006;263(9):853-9.
19. Grossman TW, Kita MS, Toohill RJ. The diagnostic accuracy of pharyngoesophagram compared to esophagoscopy in patients with head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 1987;97(9):1030-2.
20. Carvalho R, Areia M, Brito D, Saraiva S, Alves S, Cadime AT. Diagnostic accuracy of lugol chromoendoscopy in the oesophagus in patients with head and neck cancer. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2013;105(2):79-83.
21. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Esthofen MW. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *The Journal of laryngology and otology*. 2002;116(10):831-8.
22. Warren SG, O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study . *American Journal of Cancer Research*. 1932;16:1358-414.
23. Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2003;14(5):363-9.
24. Atkins JP, Jr., Keane WM, Young KA, Rowe LD. Value of panendoscopy in determination of second primary cancer. A study of 451 cases of head and neck cancer. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill : 1960)*. 1984;110(8):533-4.
25. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2006;14(2):85-8.
26. Ahmed O, Ajani JA, Lee JH. Endoscopic management of esophageal cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2019;11(10):830-41.
27. Lian X, Baranova A, Ngo J, Yu G, Cao H. UGT2B17 and miR-224 contribute to hormone dependency trends in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of esophagus. *Bioscience reports*. 2019;39(7).
28. Koo K, Harris R, Wiesenfeld D, Iseli TA. A role for panendoscopy? Second primary tumour in early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *The Journal of laryngology and otology*. 2015;129 Suppl 1:S27-31.
29. Bacon CK, Hendrix RA. Open tube versus flexible esophagoscopy in adult head and neck endoscopy. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1992;101(2 Pt 1):147-55.
30. Cohn AM, Peppard SB. Multiple primary malignant tumors of the head and neck. *American journal of otolaryngology*. 1980;1(5):411-7.
31. Dolan RW, Anderson TD. Practical applications of in-office fiberoptic transnasal esophagoscopy in the initial evaluation of patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Ear, nose, & throat journal*. 2013;92(9):450-5.

32. Postma GN, Bach KK, Belafsky PC, Koufman JA. The role of transnasal esophagoscopy in head and neck oncology. *The Laryngoscope*. 2002;112(12):2242-3.
33. Block B, Schachschal G, Schmidt H. *Der Gastroskopie-Trainer*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005. 177-9 p.
34. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy*. 2010;42(8):613-9.
35. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)--detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(6):919-27.
36. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, Poissonnet G, Marcy PY, Otto J, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer*. 2004;101(9):2028-33.
37. McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *The Laryngoscope*. 1982;92(5):569-76.
38. Drucker MH, Mansour KA, Hatcher CR, Jr., Symbas PN. Esophageal carcinoma: an aggressive approach. *The Annals of thoracic surgery*. 1979;28(2):133-8.
39. Takita H, Vincent RG, Caicedo V, Gutierrez AC. Squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of 153 cases. *Journal of surgical oncology*. 1977;9(6):547-54.
40. Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, Smith D. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer. *Surgery*. 1979;86(3):493-6.
41. Shapshay SM, Hong WK, Fried MP, Sismanis A, Vaughan CW, Strong MS. Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1980;88(4):373-7.
42. Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO. Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head & neck surgery*. 1980;3(2):90-6.
43. Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1981;90(5 Pt 1):460-4.
44. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopic study. *Cancer*. 1982;50(6):1195-9.
45. Grossman TW, Toohill RJ, Lehman RH, Duncavage JA, Malin TC. Role of esophagoscopy in the evaluation of patients with head and neck carcinoma. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1983;92(4 Pt 1):369-72.
46. Schuller DE, Fritsch MH. An assessment of the value of triple endoscopy in the evaluation of head and neck cancer patients. *Journal of surgical oncology*. 1986;32(3):156-8.
47. Parker JT, Hill JH. Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *The Laryngoscope*. 1988;98(2):147-9.
48. Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? *American journal of surgery*. 1988;155(6):750-3.
49. Abemayor E, Moore DM, Hanson DG. Identification of synchronous esophageal tumors in patients with head and neck cancer. *Journal of surgical oncology*. 1988;38(2):94-6.
50. Grossman TW. The incidence and diagnosis of secondary esophageal carcinoma in the head and neck cancer patient. *The Laryngoscope*. 1989;99(10 Pt 1):1052-6.
51. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Rush BF, Ohanian M, Rovelli P. Impact of esophageal screening in patients with head and neck cancer. *The American surgeon*. 1990;56(5):289-92.

52. Contini S, Consigli GF, Di Lecce F, Chiapasco M, Ferri T, Orsi P. Vital staining of oesophagus in patients with head and neck cancer: still a worthwhile procedure. *The Italian journal of gastroenterology*. 1991;23(1):5-8.
53. Dhooge IJ, De Vos M, Albers FW, Van Cauwenberge PB. Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1996;253(6):319-24.
54. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 1999;35(2):157-63.
55. Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head & neck*. 2000;22(5):449-54; discussion 54-5.
56. Hujala K, Sipila J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2005;262(1):17-20.
57. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):275-82.
58. Moschler O, Spahn TW, Middelberg-Bisping C, Grosse-Thie W, Christoph B, Kloeppel G, et al. Chromoendoscopy is a valuable tool for screening of high-risk patients with head and neck cancer for early detection of esophageal cancer. *Digestion*. 2006;73(2-3):160-6.
59. Tsao GJ, Damrose EJ. Complications of esophagoscopy in an academic training program. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;142(4):500-4.
60. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using Lugol dye endoscopy. *Cancer*. 1994;73(8):2038-41.
61. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(4):517-21.
62. Chow TL, Lee DT, Choi CY, Chan TT, Lam SH. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2009;135(9):882-5.
63. Fukuhara T, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, et al. Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(2):e27-33.
64. Morimoto M, Nishiyama K, Nakamura S, Suzuki O, Kawaguchi Y, Nakajima A, et al. Significance of endoscopic screening and endoscopic resection for esophageal cancer in patients with hypopharyngeal cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;40(10):938-43.
65. Chung CS, Liao LJ, Lo WC, Chou YH, Chang YC, Lin YC, et al. Risk factors for second primary neoplasia of esophagus in newly diagnosed head and neck cancer patients: a case-control study. *BMC gastroenterology*. 2013;13:154.

66. Kim DH, Gong EJ, Jung HY, Lim H, Ahn JY, Choi KS, et al. Clinical significance of intensive endoscopic screening for synchronous esophageal neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(12):1486-92.
67. Laohawiriyakamol S, Sunpaweravong S, Leelamanit V, Pruegsanusak K, Sinkijcharoenchai W. Evaluating synchronous esophageal cancer in head and neck cancer patients using Lugol dye chromoendoscopy. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2014;97(11):1164-70.
68. Krishnatreya M, Rahman T, Kataki AC, Lahkar K. Synchronous primary cancers in the head and neck region and upper aero digestive tract: Role of triple endoscopy. *Indian journal of cancer*. 2015;52(1):53-6.
69. Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, Choi KS, Jung KW, Lee JH, et al. Routine endoscopic screening for synchronous esophageal neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2016;29(7):752-9.
70. Huang YC, Lee YC, Tseng PH, Chen TC, Yang TL, Lou PJ, et al. Regular screening of esophageal cancer for 248 newly diagnosed hypopharyngeal squamous cell carcinoma by unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy. *Oral oncology*. 2016;55:55-60.
71. Ni XG, Zhang QQ, Zhu JQ, Wang GQ. Hypopharyngeal cancer associated with synchronous oesophageal cancer: risk factors and benefits of image-enhanced endoscopic screening. *The Journal of laryngology and otology*. 2018;132(2):154-61.
72. Barbeiro S, Libanio D, Castro R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Narrow-Band Imaging: Clinical Application in Gastrointestinal Endoscopy. *GE Portuguese journal of gastroenterology*. 2018;26(1):40-53.
73. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):360-73.
74. Liu X, Wang X, Lin S, Lao X, Zhao J, Song Q, et al. Dietary patterns and the risk of esophageal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in a rural population. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):260-6.
75. Wu MT, Lee YC, Chen CJ, Yang PW, Lee CJ, Wu DC, et al. Risk of betel chewing for oesophageal cancer in Taiwan. *British journal of cancer*. 2001;85(5):658-60.
76. Deutsches Krebsregister [Internet]. 2019 [cited 24.01.2020]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html).
77. Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2001;12(5):643-6.
78. Shaha AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head & neck surgery*. 1988;10(4):225-8.
79. Erhebungsbogen für Kopf-Hals-Tumor-Zentren [Internet]. 2019 [cited 04.10.2019]. Available from: <https://www.onkozert.de/organ/kopf-hals/>

## 7. Anhang

### 7.1. Datenanalyse

**Tab. 25** Altersverteilung

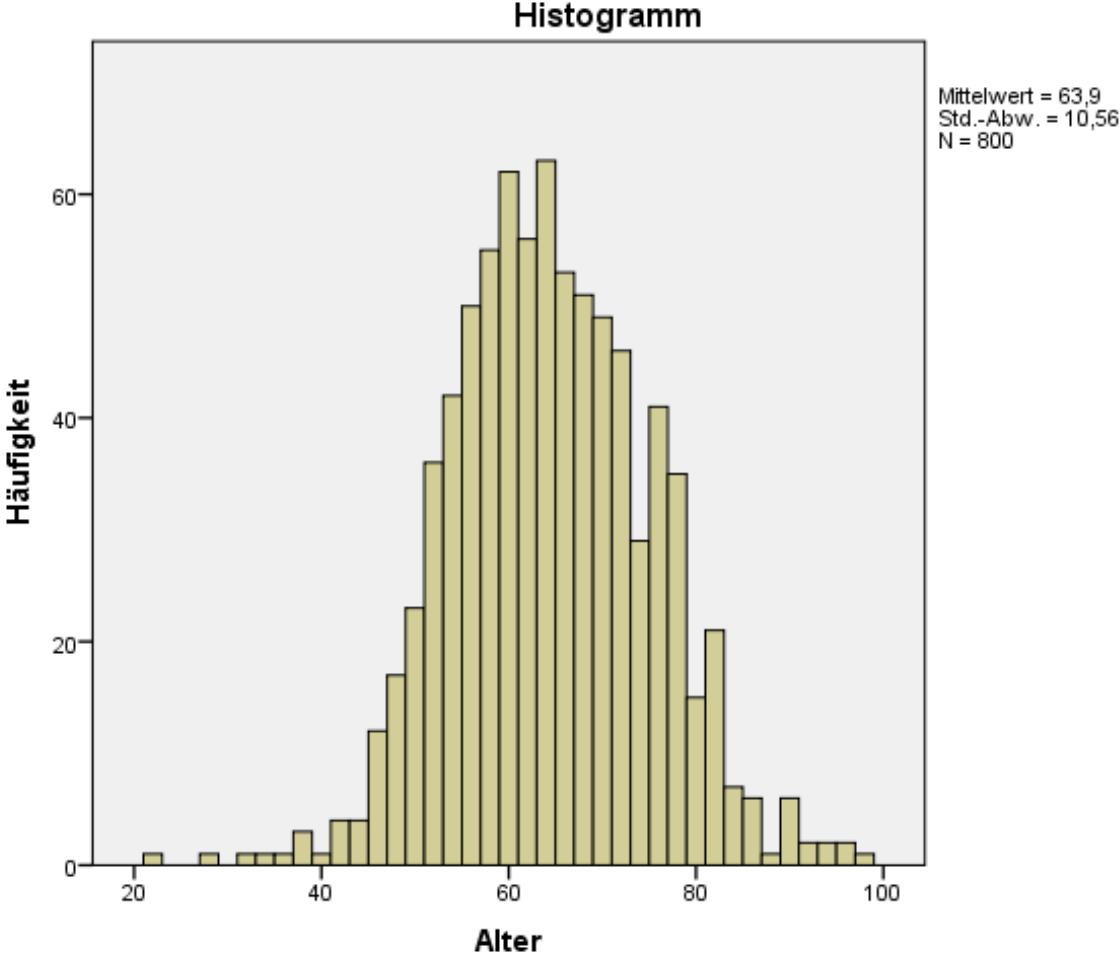
<b>Altersgruppen</b>	<b>Anzahl</b>
22-41	9
42-61	340
62-81	435
82-100	16
Gesamt	800

**Tab.26** Kreuztabelle Alter- synchroner Tumor im Ösophagus

<b>Altersgruppen</b>	<b>Synchroner Tumor im Ösophagus</b>		
	ja	nein	Gesamt
22-41	1	8	9
42-61	3	337	340
62-81	3	432	435
82-100	0	16	16
Gesamt	7	793	800



**Abb. 6** Histogramm Altersverteilung



## 7.2. Umfrage

### Abb. 7 Umfragebogen



Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik –  
Plastische Operationen

#### **Umfrage zur Anwendung der starren Ösophagoskopie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde**

Sehr geehrte Chefärztinnen und Chefarzte,  
Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,  
sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen einer Promotionsarbeit der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz mit dem Titel „Evaluation der starren Ösophagoskopie in der Diagnostik und Nachsorge von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen“ bitten wir Sie recht herzlich um Ihre Teilnahme an einer kurzen Umfrage.

Mit ihrer Hilfe möchten wir den aktuellen Stellenwert der starren Ösophagoskopie in der klinischen Praxis an den deutschen HNO-Kliniken einordnen. Wir bitten Sie den nachfolgenden Fragebogen auszufüllen und wenn möglich als Scan oder word-doc. an folgende Mail-Adresse zu senden ...

Alternativ per Fax an ...

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Oliver Blachutzik  
Cand. med. dent.



### Fragebogen

Standort der Hals-Nasen-Ohrenklinik: \_\_\_\_\_

Wird die Ösophagoskopie **standardmäßig** im Staging von Kopf-Hals-Tumorpatienten angewendet?

Ja       Nein

Wenn ja, welches Endoskop verwenden Sie dabei?

Starr       Flexibel

Wenn nein, welche Methode nutzen Sie zum Ausschluss von synchronen Malignomen im Ösophagus?

\_\_\_\_\_

Wenn nein, bei welchen Primärtumoren (z.B. Hypopharynx) führen Sie eine Ösophagoskopie durch?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Halten Sie die routinemäßige Ösophagoskopie im Primärstaging für sinnvoll?

\_\_\_\_\_

Führen Sie in der Nachsorge **standardmäßig** eine Kontroll-Ösophagoskopie durch?

Ja       Nein

Halten Sie die routinemäßige Ösophagoskopie im Re-Staging für sinnvoll?

Ja       Nein

\_\_\_\_\_

Kommentar: \_\_\_\_\_

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Umfrage!**

## **8. Danksagung**

Ich bedanke mich bei ... für die Möglichkeit zur Promotion und für die Überlassung des Themas.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater für seine jederzeit engagierte und ausgezeichnete Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich beim Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz für ihre Beratungen im Rahmen der statistischen Auswertung bedanken.

Ich danke meiner Familie für ihre Unterstützung und Ermutigung während der Durchführung dieser Arbeit.

## 9. Lebenslauf

### Lebenslauf

#### **Persönliche Daten**

Name	Oliver Blachutzik
Geburtsdatum	17.05.1994
Geburtsort	Frankfurt am Main
Nationalität	Deutsch
Adresse	55131 Mainz
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch

#### **Ausbildung**

2000-2004	Friedrich-Ebert-Grundschule / 61137 Schöneck
2004-2012	Privatgymnasium Anna-Schmidt-Schule / 60322 Frankfurt a.M.
2012-2017	Zahnmedizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität / 55131 Mainz
November 2017	Approbation als Zahnarzt

#### **Beruf**

seit 01.01.2018	Tätigkeit als Zahnarzt in einer Zahnarztpraxis
-----------------	--