

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Universität zu Lübeck  
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg

---

Stellenwert der Sonographie in der  
posttherapeutischen Nachsorge von Kopf-  
Halskarzinompatienten im Hinblick auf das Auftreten  
von Halsmetastasen bzw. Halsmetastasenrezidiven.

Inauguraldissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**-Aus der Medizinischen Fakultät-**

vorgelegt von

**Daniel Winter**

aus Wolfsburg

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jens Meyer
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Beate Stöckelhuber

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.12.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
2. Nachsorge.....	4
2.1 Ziele der regelmäßigen Tumornachsorge.....	4
2.2 Empfehlungen und Unterschiede der Untersuchungsintervalle und Länge .....	5
2.3 Angewandte Untersuchungsverfahren der Nachsorge.....	7
2.3.1 Palpation .....	7
2.3.2 B-Bild-Sonographie .....	7
2.3.3 Computertomographie (CT) .....	8
2.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	9
3. Patienten und Methoden .....	9
3.1 Patienten .....	9
3.2 Erhebung der Daten .....	11
3.3 Ultrasonographische Nachsorge .....	14
3.3.1 Untersuchungsintervalle und Zeiträume.....	14
3.3.2 Ultraschalluntersuchung des Halses .....	14
3.4 Statistische Methoden.....	14
4. Ergebnisse .....	15
4.1 Auftreten von Metastasen, -residuen und -rezidiven .....	15
4.2 Therapieoptionen .....	22
4.2.1 Überleben nach Auftreten von Metastasen getrennt nach Therapieoptionen...	23
4.2.2 Überleben getrennt nach Metastasierung .....	25
4.2.3 Überleben nach Auftreten von Metastasen getrennt nach Therapieoption und stratifiziert nach Art der Metastase.....	25
5. Diskussion.....	27
5.1 Häufigkeit der Halslymphknotenprogression bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches .....	28
5.2 Verteilung der Lokalisation .....	28
5.3 Nutzen des frühen Auffindens einer Metastasenprogression .....	29
5.4 Zeitliches Auftreten der Metastasen .....	30
5.5 Länge der Nachsorge.....	30
5.6 Therapieoption.....	31
5.7 Untersuchungsintervalle.....	32
5.8 Ausblicke .....	35
6. Zusammenfassung .....	36

7. Literatur.....	38
8. Anhang.....	45
9. Abbildungsverzeichnis.....	48
10. Tabellenverzeichnis .....	49
11. Danksagung .....	50
12. Lebenslauf.....	51

## 1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich mit steigender Tendenz ca. 16.000 Menschen an einem malignen Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Die Inzidenz liegt bei Männern auf Platz vier und bei Frauen auf Platz acht der Krebsstatistik. Die Mortalitätsrate beträgt ca. 5% in der männlichen und etwa 1% in der weiblichen Bevölkerung (Black et al., 1997). Histologisch handelt es sich bei über 90% der Karzinome um Plattenepithelkarzinome, die sich hauptsächlich im Bereich der Mundhöhle, des Pharynx, Larynx und der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen manifestieren (Berrino et al., 1995). Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr.

Mehr als zwei Drittel der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (SCCHN = squamous cell carcinoma of the head and neck) weisen bei Erstdiagnose die fortgeschrittenen UICC-Krankheitsstadien III oder IV auf. Trotz verbesserter chirurgischer Techniken, der Einführung neuer Bestrahlungsverfahren und des Einsatzes adjuvanter Chemotherapeutika blieb die Fünfjahresüberlebensrate in den letzten 30 Jahren nahezu unverändert niedrig und liegt für das Stadium IV bei lediglich 15% (Lingen et al., 2000). Die meisten dieser Karzinome entwickeln sich auf dem Boden einer durch langjährigen Nikotin- und Alkoholabusus geschädigten Schleimhaut. Eines der wichtigsten und prognostisch limitierend wirkenden Malignitätskriterien ist die lymphogene Metastasierung (Remmert et al., 2001). Patienten mit positiven N-Stadien zeigen einerseits ein höheres Auftreten von Fernmetastasen, andererseits auch eine höhere Rate von Rezidiven des Halses (Leemans et al., 1993). Die mittlere Fünfjahresüberlebensrate ist auf die Hälfte reduziert, sobald eine Seite des Halses einen metastatisch besiedelten Lymphknoten aufweist. Sind beide Seiten befallen, ist die Fünfjahresüberlebensrate sogar auf 25% reduziert (Ahuja und Ying, 2002; Som, 1992). Die postoperative Nachsorge der malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches hat neben der Überwachung der Rehabilitation des Patienten und der Qualitätskontrolle der Primärtherapie zur zentralen Aufgabe, lokale Rezidive, Zweittumoren und zervikale Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen aufzuspüren.

Mit einem Anteil bis zu 59% (Schlesinger-Raab et al., 2003) – je nach ursprünglicher Tumorlokalisation – an der primären Progression der Kopf-Hals-Karzinome, kommt den Lymphknotenmetastasen des Halses eine besondere Bedeutung in der Nachsorge zu. Ein frühes Erkennen lymphogener Absiedelungen im Kopf-Hals-Bereich vergrößert die generell stark limitierte Möglichkeit einer Zweittherapie (Leemans et al., 1993; Parsons et al., 1997; Yuasa et al., 2000).

Zur Diagnose der Metastasen hat sich europaweit die hochauflösende Ultraschallsonographie des Halses als primäres bildgebendes Verfahren durchgesetzt.

Uneinigkeit besteht darüber, in welchen Intervallen und in welchen Zeiträumen Untersuchungen des lateralen Halses stattfinden sollten. Darum untersucht die vorliegende Arbeit den Stellenwert der posttherapeutischen sonographischen Nachsorgeuntersuchung von Kopf-Hals-Karzinom-Patienten im Hinblick auf das Auftreten von Halsmetastasen bzw. Halsmetastasenrezidiven. Die Grundlage für eine fundierte Analyse und optimale Gestaltung der sonographischen Nachsorgeuntersuchung des lateralen Halses, bildet die Untersuchung des zeitlichen Auftretens der Metastasen, -residuen und -rezidive und die Korrelation mit der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Therapieoption für die Metastase im Hinblick auf eine Kuration. Aus den Erkenntnissen soll der rationale Einsatz der sonographischen Nachsorge abgeleitet werden.

Wann also treten Metastasen, -residuen und -rezidive in der sonographischen Nachsorge auf? Lässt sich aus den Erkenntnissen des zeitlichen Verlaufes ein rationaler Einsatz der Untersuchung ableiten und besteht zum Zeitpunkt des Metastasenauftrittens noch die Möglichkeit einer kurativen Therapieoption?

## 2. Nachsorge

### **2.1 Ziele der regelmäßigen Tumornachsorge**

Die regelmäßigen Routinenachsorgeuntersuchungen bei Kopf-Hals-Karzinom-Patienten verfolgen mehrere Ziele. Das Hauptaugenmerk liegt auf dem frühzeitigen Erkennen eines Tumorrezidives, einer regionären bzw. systemischen Metastasierung oder der Diagnose eines Zweitkarzinoms (Bier et al., 1993). Neben der Erfassung einer möglichen Tumorprogression übernimmt die Nachsorge auch die Aufgabe einer Qualitätskontrolle. Angewandte Therapiekonzepte können über den Zeitraum der regelmäßigen Konsultationen kritisch beurteilt werden. Therapie- oder allgemein Tumorfolgestörungen werden erfasst und somit eine therapeutische Intervention frühzeitig ermöglicht.

Viele Autoren verweisen auch auf die psychosozialen Aspekte der Nachsorge, bewerten diese jedoch sehr unterschiedlich (Bier et al., 1993; Dellian M. et al., 2003; Haas et al., 2001; Wolfensberger, 1988). Die vielfältigen Aufgaben der Nachsorge deuten an, dass allgemeingültige und starre Untersuchungsintervalle und Methoden der Komplexität der Anforderungen nicht gerecht werden können.

## 2.2 Empfehlungen und Unterschiede der Untersuchungsintervalle und Länge

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie gibt in dem nachfolgend dargestellten Schema „Orientierungspunkte“ für den zeitlichen Ablauf der Nachsorge.

Jahr und Monat nach Primärtherapie	1. Jahr			2. Jahr				3. Jahr			4. Jahr		5. Jahr			
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60
HNO-Status, Endoskopie, ggf. Mikroskopie	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Palpation des Halses	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Sonographie	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)
CT ggf. MRT Primärtumor inkl. Lymphabfluß	(°)				(°)				(°)							

**Tabelle 1.: Nachsorgeschema der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für Tumoren mit geringem Progressionsrisiko**

(°) = zusätzlich empfohlene Untersuchungen bei Tumoren mit höherem Risiko

Anmerkung: Für Tumoren mit höheren Progressionsrisiko werden die Untersuchungsintervalle im 1. und 2. postoperativen Jahr halbiert.

Generell wird zwischen Tumoren mit geringem (z.B. Stimmlippenkarzinom, R0-Resektion) und solchen mit einem hohen (z.B. fortgeschrittenes Stadium, R1- bzw. R2- oder Rx-Resektion) Risiko für Rezidive oder Zweittumoren unterschieden. Tumoren mit größerem Risiko sollten in den ersten zwei Jahren häufiger nachgesorgt (im ersten Jahr alle sechs Wochen, im zweiten Jahr alle drei Monate) und in jedem Fall auch sonographisch untersucht werden. Zusätzlich werden auch CT- oder ggf. MRT-Untersuchungen empfohlen. In Einzelfällen sollten auch für Tumoren mit niedrigem Risiko zusätzliche Untersuchungen, wie Stroboskopie des Kehlkopfes, CT, MRT, oder ein Röntgen-Thorax nicht ausgeschlossen werden.

Neben der Komplexität der Anforderungen an die Nachsorge wird mit Berücksichtigung der verschiedenen tumorspezifischen Kriterien, wie z.B. Lokalisation, Tumorstadium, Histologie, angewandte Ersttherapie und mögliche Zweittherapie deutlich, dass es kaum möglich ist, allgemeingültige Empfehlungen zur Nachsorge aufzustellen. (Snow, 1992) Daraus erklärt sich auch die Tatsache, dass viele Kliniken unter Berücksichtigung eben dieser individuellen und tumorspezifischen Faktoren eigene Nachsorgeprotokolle festlegen.

Bier hat 1993 das Nachsorgevorgehen der Universitäts-HNO-Klinik Düsseldorf als Weiterbildungsschrift veröffentlicht. (Bier et al., 1993) Dort wird ebenfalls Abstand von einem allgemeingültigen Nachsorgeprogramm genommen. Es wird unterschieden zwischen Patienten mit guter Gesamtprognose und Aussicht auf Therapiemöglichkeit bei Auftreten eines Tumorrezidivs und Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem oder prognostisch ungünstigen Tumoren. Bei Ersteren sollte im ersten Jahr alle vier Wochen, im zweiten Jahr alle acht Wochen eine Anamneseerhebung, eine klinische

und eine Spiegeluntersuchung, sowie ggf. eine Sonographie durchgeführt werden. Darauf folgen jährliche Untersuchungen. Für die prognostisch ungünstigen Tumoren ist im ersten Jahr ein vierwöchiges Intervall vorgesehen, dem sich dann jährliche Vorstellungen anschließen.

Wolfensberger kommt nach 2000 Untersuchungen an 500 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx zu dem Ergebnis, dass Routinekontrollen zum Zweck der Tumorsuche nur bei Patienten mit einer Heilungschance und nur innerhalb eines Zeitraums mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit durchgeführt werden sollten. Bei Patienten mit geringem Rezidivrisiko, oder geringer Chance auf eine zweite kurative Therapie solle die Konsultation der Betreuung dienen. (Wolfensberger, 1988)

Haas versucht tumorspezifische Parameter herauszufinden, mit denen Aussagen über das Rezidivrisiko und die Überlebenschance gemacht werden können. Sie kommt jedoch zu dem Schluß, dass weder das primäre Staging noch die primäre Tumorlokalisation eine Einschränkung der Nachsorge zulassen. (Haas et al., 2001)

Boysen et al. sehen in einer Nachsorge über das dritte posttherapeutische Jahr hinaus „wenig Effekt“ für den Patienten. Da sich 20% der Patienten der Rezidivfälle selbst auf Grund von Beschwerden und Symptomen zur weiteren Diagnostik bei ihren Ärzten vorstellten, sollte mehr Zeit darauf verwendet werden, die Patienten in dem Auftreten von Symptomen zu unterrichten. (Boysen et al., 1985; Boysen et al., 1992)

Marchant et al. veröffentlichte 1993 eine Umfrage zum Thema Nachsorge bei Kopf-Hals-Karzinomen, bei der 290 Mitglieder der *American Society for Head and Neck Surgery* ihr Nachsorgeprogramm schilderten. Bei über 70% der Mitglieder war es gängige Praxis, die Patienten im ersten Jahr monatlich zu sehen. 90% der Chirurgen bestellten ihre Patienten im zweiten postoperativen Jahr alle zwei oder drei Monate ein. Zwischen dem dritten und vierten Jahr wurden die Patienten in vier oder sechs monatlichen Abständen gesehen. In der Folgezeit haben alle Chirurgen halbjährliche oder jährliche Kontrolltermine fortgesetzt. Bildgebende Verfahren wie z.B. die Computertomographie und endoskopische Untersuchungen wurden mehrheitlich nur bei auftretenden klinischer Beschwerden angesetzt. 60% der Chirurgen ließen jährlich Thoraxröntgenbilder erstellen (Eichhorn et al., 1988; Marchant et al., 1993). Routinemäßig durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Halses gehörten nicht zu den genutzten Untersuchungsverfahren.

## **2.3 Angewandte Untersuchungsverfahren der Nachsorge**

### **2.3.1 Palpation**

Die manuelle Tastuntersuchung des lateralen Halses ist sowohl in der prätherapeutischen Staging-Untersuchung als auch in der Nachsorge bei Kopf-Hals-Karzinom-Patienten die erste und einfachste Untersuchungsmethode. Systematisch werden beidhändig die unterschiedlichen Lymphknotengruppen bei leicht nach vorn gebeugtem Kopf ertastet und neben Größe und Anzahl auf Verschieblichkeit, Konsistenz und Schmerzhaftigkeit vergrößerter Lymphknoten geachtet. Vergrößerte Lymphknoten können, abhängig von der Erfahrung des Untersuchenden und der Lokalisation, ab einer Größe von 10mm getastet werden. Sollte der Lymphknoten adhärent an benachbarten Strukturen anliegen, oder zu mehreren in Ketten angeordnet sein, so gilt dies als Malignitätskriterium. Die Adhärenz macht einen Kapseldurchbruch eines metastatisch befallenen Lymphknoten wahrscheinlich. Die Sensitivität der Palpation wird in der Literatur mit Werten zwischen 67% und 82% angegeben, die Spezifität mit 78% bis 82% (Eichhorn et al., 1987; Steinkamp et al., 1993).

### **2.3.2 B-Bild-Sonographie**

Die Ultraschallsonographie (US), erstmals als A-Bild-Sonographie der Nasennebenhöhlen von Keidel 1947 eingesetzt, später als Routinediagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen und Gefäßveränderungen der Kopf-Hals-Gefäße angewandt, hat sich bis zum heutigen Zeitpunkt zu einem sehr wichtigen diagnostischen Mittel in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde etabliert. Bei klinischen Fragestellungen der Halsweichteile ist die hochauflösende US das erste diagnostische und bildgebende Verfahren. Die Abklärung sichtbarer oder tastbarer Schwellungen, unklare Schmerzzustände und der Einsatz zum Staging oder zur Nachsorge von Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches sind die wichtigsten Indikationen der sonographischen Untersuchung am lateralen Hals. Die Ultraschalluntersuchung zeichnet sich durch leichte Anwendbarkeit, eine geringe Belastung des Patienten, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und den relativ zu anderen Schnittbildverfahren geringen Kostenaufwand aus. In unterschiedlichen Studien wird die Sensitivität mit 78% bis 98% angegeben, die Spezifität mit 61% bis 94%. Die Treffsicherheit liegt bei 70% bis 95%. (Dewes et al., 1996; Eichhorn et al., 1988; Gritzmann, 2005; Steinkamp et al., 1992) Zur Malignitätsbeurteilung eines Lymphknotens werden bestimmte sonomorphologische und quantitative Kriterien herangezogen.

Eine runde Form, der Verlust der sonographisch erkennbaren Lymphknotenhili, eine inhomogene Binnenstruktur als Hinweis auf Nekrosen sowie eine unscharfe

Randbegrenzung als Hinweis auf einen Kapseldurchbruch sind einige sonomorphologische Malignitätskriterien. Ein zentrales quantitatives Kriterium ist die Größe des Lymphknotens. Zur Dignitätsbeurteilung werden neben dem Längsdurchmesser auch der Querdurchmesser, der Minimaldurchmesser sowie Quotienten aus Längs- und Querdurchmesser herangezogen. Die Benennung eines Längsdurchmessers wird durch die physiologische Streuung der Lymphknotengröße im Kopf-Hals-Bereich erschwert. Verschiedene Werte mit einer Spannweite von 5-15mm werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Bruneton et al., 1984; Steinkamp et al., 1992).

Mit Festlegung des Maximal-Querdurchmesser-Quotienten (M/Q-Quotienten) von kleiner als zwei, erreichte Steinkamp et al. 1992 eine Sensitivität und Spezifität von bis zu 95%. Es steht außer Frage, dass auch die Kombination von Malignitätskriterien niemals zu einer vollständig abgesicherten histologischen Diagnose führt (Gritzmann, 2005). Neben der Morphologie der Lymphknoten ermöglicht die Sonographie Aussagen über die Lage und Beziehung der Lymphknoten zu den Gefäßen. Es können Angaben über die Länge und die Zirkumferenz des Kontakt gemacht und somit die Wahrscheinlichkeit einer Tumorinvasion abgeschätzt werden.

Der mediale retropharyngeale Bereich des Halses ist der Sonographie nicht sicher zugänglich (Quetz et al., 1991). Jedoch ist der isolierte Lymphknotenbefall dieser Region als selten anzusehen (Dewes et al., 1996).

### **2.3.3 Computertomographie (CT)**

Neben Palpation und Sonographie wurde die Computertomographie lange Zeit als einziges bildgebendes Verfahren im Rahmen des Stagings bei Kopf- und Hals-Malignomen durchgeführt. Kriterien, die auf eine Lymphknotenmetastasierung hinweisen, sind ein Längsdurchmesser von mehr als 15mm, mehr als drei grenzwertig große Lymphknoten und eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme, beispielsweise beschrieben als Ringenhancement, bedingt durch eine zentrale Nekrose (Leicher-Duber et al., 1991; Lenz, 1992). Häufig wird auch ein Kriterium aus der Sonographie, der Quotient aus Längs- und Querdurchmesser kleiner zwei zur Beurteilung herangezogen (Lell et al., 1999).

In der Literatur ist die Sensitivität des CT mit 84%, die Spezifität mit 86% angegeben (Leicher-Duber et al., 1991).

Die Strahlenbelastung der Untersuchung und die Notwendigkeit der Kontrastmittelapplikation mit ihren Risiken, limitieren eindeutig die Häufigkeit der Untersuchungsanwendung. Gegenüber der Sonographie ist die CT nicht in der Lage, Lymphknoten kleiner als 5mm im Durchmesser darzustellen. Zahnfüllungen führen

häufig zu Artefakten, die die Beurteilung von submandibulären und submentalene Lymphknoten erschweren (Ahuja und Ying, 2002).

#### **2.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Kernspintomographie eröffnet weitere Möglichkeiten in der Erkennung und der Differentialdiagnostik von Kopf-Halslymphknotenmetastasen. So gelingt mittels MRT die Differenzierung von Narbengewebe und radiogener Fibrose (Jäger L., München 2003). Das Lymphknotenstaging erfolgt in der Magnetresonanztomographie mit 5mm Schichtdicken. Es werden axiale T1- und T2-gewichtete, sowie koronare T2-gewichtete fettunterdrückte Bilder akquiriert. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe (Gadolinium-Chelate) werden T1-gewichtete Bilder in axialer und koronarer Ebene aufgenommen. Die Nativuntersuchung in der MRT unabhängig von der Anwendung T1- oder T2-gewichteter oder protonendichter Sequenzen allein ergibt noch nicht die Möglichkeit der Dignitätsbestimmung (Ross et al., 1994; Steinkamp et al., 1992). Nach Applikation von Kontrastmittel zeigt sich die typische zentrale Hypointensität bei peripherer Hyperintensität. Deutlich wird dieses Phänomen besonders bei Lymphknoten größer als 15mm. Bei dem Vergleich von T1-, T2- und kontrastmittelverstärkten Sequenzen, stellten Chong et al. für die Kombination aus allen drei Untersuchungsteilen eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 99% fest (Chong et al., 1996). Der Vorteil der MRT gegenüber der CT liegt vor allem in der multiplanaren Schnittführung.

### **3. Patienten und Methoden**

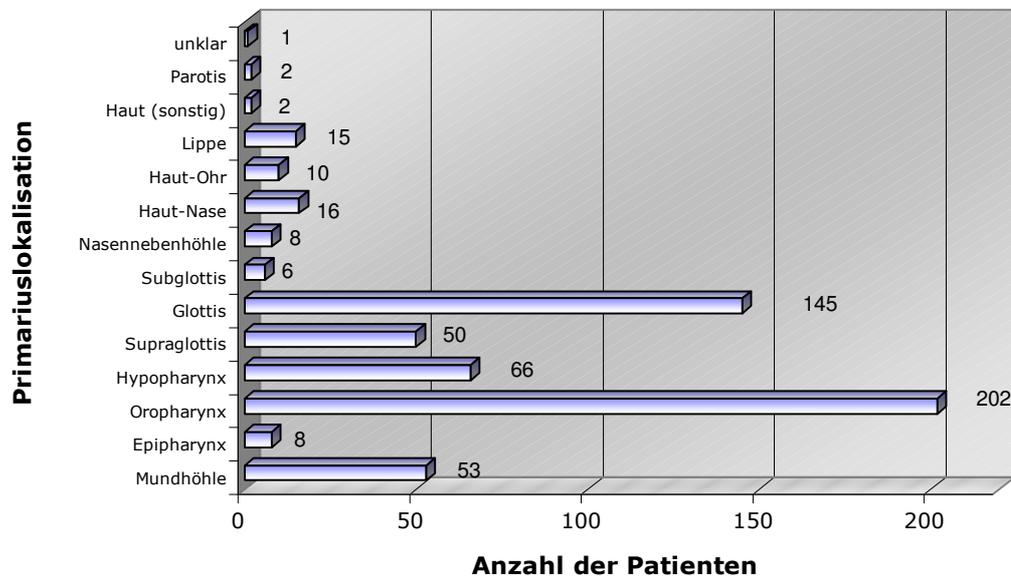
#### **3.1 Patienten**

In dieser Studie wurden bei 584 Patienten aus dem Tumorarchiv der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, das zeitliche Auftreten von Metastasen nach erfolgter Primärtherapie eines histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinoms untersucht.

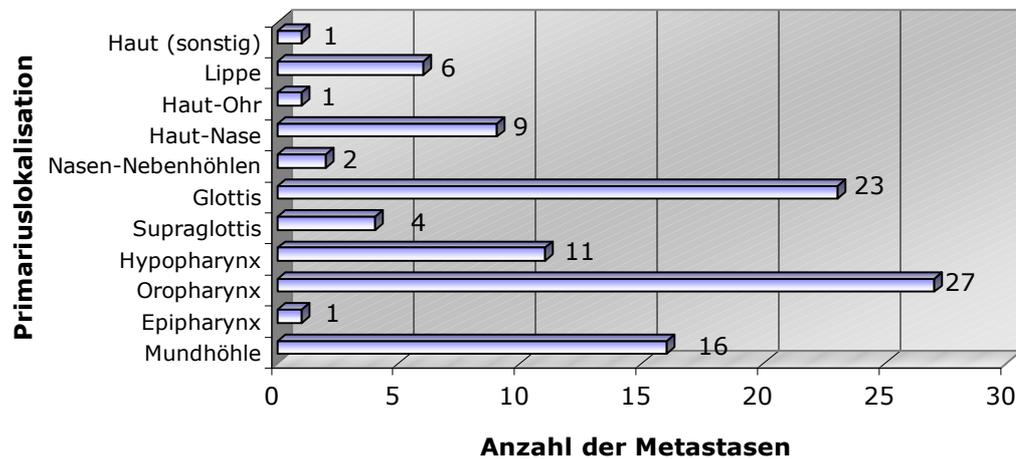
Bei Erstdiagnose betrug das Alter der Patienten zwischen 30 und 89 Jahre (Mittelwert: 58,5 Jahre, +/- 10,8 Jahre). Das Kollektiv bestand aus 476 männlichen und 108 weiblichen Patienten, die während des Zeitraumes von 1982 bis 2000 primärtherapiert wurden. Bei 101 (79 männlich, 22 weiblich) dieser Patienten, 17,3% des Gesamtkollektivs, sind in der Nachsorge eine oder mehrere Halslymphknotenmetastasen aufgetreten.

Die Verteilung der Primärlokalisation geht aus Abbildung 1 hervor. Hauptmanifestationen waren der Oropharynx, der Larynx und der Hypopharynx.

23 Metastasen traten bei Primarien des Larynx, 27 bei Primarien des Oropharynx auf. Es folgen die Mundhöhle mit 16 und der Hypopharynx mit elf Metastasen. Jeweils eine Metastase zeigt sich bei Primarien auf der Haut des Ohrs, der sonstigen Haut und bei Epipharynx-tumor.

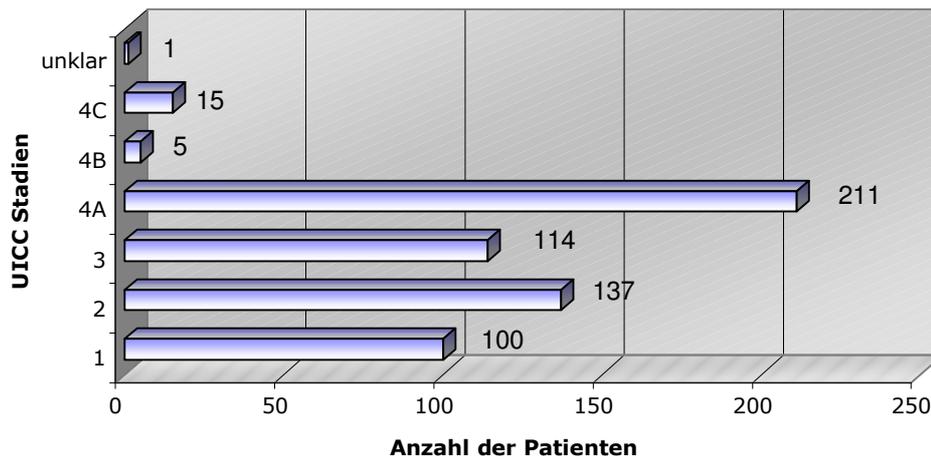


**Abbildung 1: Verteilung der Lokalisation des Primarius**



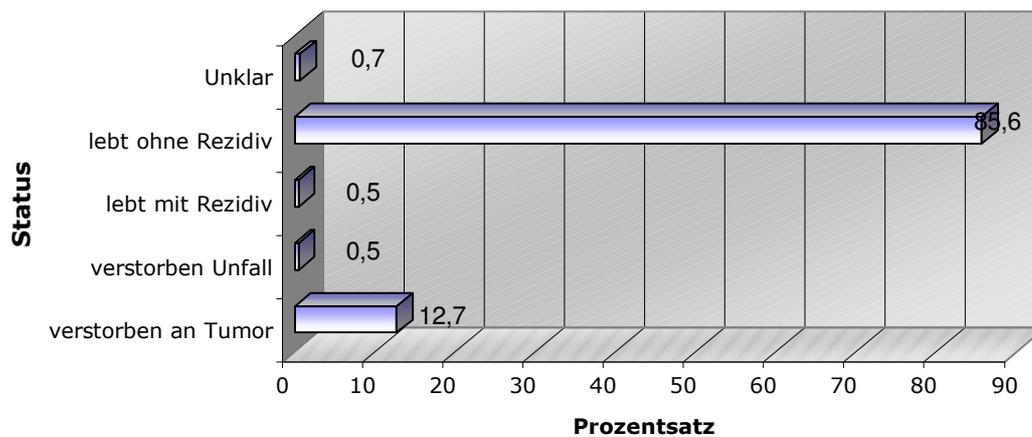
**Abbildung 2: Verteilung der Metastasen nach Lokalisation des Primarius**

Zur Vereinheitlichung der Tumorstadien wurden alle Tumoren nach der UICC Stadieneinteilung von 2002 (siehe Anhang Tabelle 6) kodiert. Über die Hälfte der Tumoren hatten bei Erstdiagnose die fortgeschrittenen Tumorstadien III bzw. IVa (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Verteilung der Tumorstadien im untersuchten Patientengut nach UICC klassifiziert**

Nach Beendigung der Datenerhebung am 01.11.2005 lebten 85,6% der Patienten ohne nachweisliche Tumorprogression, wogegen 12,7% bis dato an ihrem Tumorleiden verstorben waren. Die Beobachtungszeit lag im Schnitt bei 77,1 Monaten. Der Median betrug 75,0 Monate.



**Abbildung 4: Nachsorgestatus der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung**

### 3.2 Erhebung der Daten

Die Datenerhebung erfolgte in einer umfassenden Aktenrecherche unter Zuhilfenahme der klinikintern geführten Lymphknoten-Screeningbögen (siehe Anhang, Abbildung 22), in denen der Verlauf aller sich in Nachsorge befindenden Patienten von einem zertifizierten Seminarleiter der *Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin* (DEGUM) zusammengefasst wurde. Die Ultraschalluntersuchungen in der Nachsorge,

als auch vor Therapie, wurden ausschließlich von erfahrenen Sonographen durchgeführt. Alle Untersuchungen und Befunde wurden in standardisierten Untersuchungsbögen festgehalten, mit einem Schwarz-Weiß-Ausdruck dokumentiert und von dem DEGUM-Leiter kontrolliert. Nach der sonographischen Detektion einer Metastase wurde diese durch eine Neck-dissection oder Lymphknotenextirpation entfernt. Das entnommene Präparat wurde auf eine Korkplatte aufgespannt und farblich mit Stecknadeln markiert, um auf diese Weise die Lymphknotenregionen voneinander abgrenzen zu können. Das so gekennzeichnete Präparat wurde in Formalinlösung fixiert und in das Institut der Pathologie des Universitätsklinikums S-H, Campus Kiel eingeschickt.

Die Archivierung der Daten erfolgte in einer Access-Datenbank. Zur Vervollständigung nachsorgerelevanter Daten wurden die Hausärzte und/oder HNO-Ärzte von 211 Patienten angeschrieben. Alle Patienten hatten eine Einwilligungserklärung zur Verwendung ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken unterschrieben. Am 01.11.2005 endete die Datenerhebung.

Die Auswahl der Patienten dieser Studie erfolgte nach den in Tabelle 2 dargestellten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

**Einschlusskriterien:**

1. Patienten, die in der Zeit von 1986 bis 2000 in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätsklinik Kiel behandelt wurden
2. Patienten mit Plattenepithelkarzinom
3. Patienten mit Tumoren der folgenden Lokalisationen:  
Mundhöhle, Epipharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx (supraglottisch, glottisch, subglottisch), Nasennebenhöhle, Haut Nase, Haut Ohr, Haut Lippe, Haut sonst., Parotis, Sonst.
4. Prätherapeutisch erhobene Befunde und Untersuchungen in der Nachsorge auf standardisierten Untersuchungsbögen [Anhang] dokumentiert und durch DEGUM-Leiter anhand von Schwarz-Weiß-Ausdrucken kontrolliert
5. Vollständiges Fünfjahresnachsorgeintervall der Patienten
6. Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken

**Ausschlusskriterien:**

1. Patienten mit einem Karzinom bei unbekanntem Primärtumor (CUP = Carcinoma of Unknown Primary)
2. Patienten mit Fernmetastasen nach primärer Therapie
3. Patienten deren Erkrankung bei Primärtherapie keine Kuration erlaubte

**Tabelle 2: Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie**

Zur besseren Formulierung statistischer Ergebnisse und in Anlehnung an den klinischen Sprachgebrauch sind die Metastasen nach folgender Nomenklatur benannt. Es handelt sich ausschließlich um regionale Metastasen. Fernmetastasen sind nicht Gegenstand der Untersuchung.

Primäre Metastasen sind Absiedlungen, die erstmalig nach Therapie eines Primärtumors ohne klinischen Nachweis einer Halslymphknotenmetastase auftreten. Unterteilt werden sie in Früh- und Spätmetastasen. Eine Frühmetastase muss innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primäriustherapie auftreten. Spätmetastasen treten nach dem zweiten posttherapeutischen Jahr auf.

Bei sekundären Metastasen handelt es sich um Absiedlungen, die nach Therapie eines Primärtumors mit dem histologischen Nachweis einer Halslymphknotenmetastase auftreten. Hierbei werden die verschiedenen Subtypen Metastasenresiduum, Metastasenrezidiv und Spätmetastasenrezidiv unterschieden. Ein Metastasenresiduum beschreibt das erneute Auftreten einer Metastase innerhalb des ersten halben Jahres nach Ersttherapie. Ein Metastasenrezidiv tritt nach einem halben Jahr bis zu zwei Jahre nach primärer Metastasenbehandlung auf. Spätmetastasenrezidive sind Metastasen, die nach zwei Jahren auftreten.

<u>Frühmetastasen:</u>	Erstmaliges Auftreten einer Metastase nach Therapie eines nicht metastasierten Tumors innerhalb von zwei Jahren
<u>Spätmetastasen:</u>	Erstmaliges Auftreten einer Metastase nach Therapie eines nicht metastasierten Tumors nach zwei Jahren
<u>Metastasenresiduum:</u>	Erneutes Auftreten einer Metastase nach Therapie eines metastasierten Tumors innerhalb eines halben Jahres
<u>Metastasenrezidiv:</u>	Erneutes Auftreten einer Metastase nach Therapie eines metastasierten Tumors in einem Zeitraum von einem halben bis zu zwei Jahren
<u>Spätmetastasenrezidiv:</u>	Erneutes Auftreten einer Metastase nach Therapie eines metastasierten Tumors nach mehr als zwei Jahren

### **Tabelle 3: Nomenklatur der Metastasen**

In dem Studienkollektiv zeigte sich, dass es sich bei über 50% der Metastasenprogression um Frühmetastasen und Metastasenrezidive handelt.

### **3.3 Ultrasonographische Nachsorge**

#### **3.3.1 Untersuchungsintervalle und Zeiträume**

Im ersten halben Jahr wurden die Patienten alle sechs Wochen zur sonographischen Nachsorgeuntersuchung einbestellt. Patienten, die sich nach der chirurgischen Therapie zusätzlich noch einer Bestrahlung unterziehen mussten, kamen nach Abklingen des postradiogenen Ödems ca. sechs bis acht Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie zur Untersuchung.

Ein halbes Jahr bis zwei Jahre nach Therapie erfolgte die Untersuchung in dreimonatigen Abständen. Die Nachsorge wurde vom zweiten bis fünften posttherapeutischen Jahr auf halbjährliche Intervalle und vom fünften bis zum zehnten posttherapeutischen Jahr auf jährliche Untersuchungen ausgedehnt.

#### **3.3.2 Ultraschalluntersuchung des Halses**

Alle Patienten wurden mit dem Ultraschallgerät *Siemens Sonoline Versa* mit hochauflösenden Schallköpfen und Frequenzen zwischen fünf bis zehn MHz untersucht.

Während der Untersuchung befindet sich der Patient in Rückenlage, der Hals wird über eine kleine Nackenrolle überstreckt und das Kinn zur Gegenseite abgewandt.

Die Untersuchung beginnt mit einem Querschnitt der Halsmitte in Höhe des Schilddrüsenisthmus. In dieser Schnittebene erfolgt die Geräteeinstellung. Die Frequenz wird optimiert und falls erforderlich in dieser Position die laufzeitabhängige Tiefenausgleichsverstärkung (Gain) reguliert. Von kaudal nach kranial werden die Halsweichteile systematisch zuerst im Querschnitt, darauf folgend im Längsschnitt entlang der großen Halsgefäße begutachtet. Anschließend erfolgt die Untersuchung der nuchalen und der supraklavikulären Lymphknotengruppen unter Einschluss der Glandulae submandibulares und Glandulae parotes (Dewes et al., 1996). Die Befunde wurden fotodokumentiert und in topographische Positionsskizzen des Befundbogens (siehe Anhang: Abbildung 1) eingetragen.

### **3.4 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung von Microsoft Excel und SPSS für Windows.

Die Darstellung der Auftrittswahrscheinlichkeit der Metastasen erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Diese Verlaufsanalyse ermöglicht die Beobachtung von Patientenkollektiven mit zensierten Beobachtungen. Von einer Zensierung wird ausgegangen, wenn innerhalb der Beobachtungszeit das interessierende Ereignis nicht eingetreten ist. Für Zensierungen sind drei Gründe möglich:

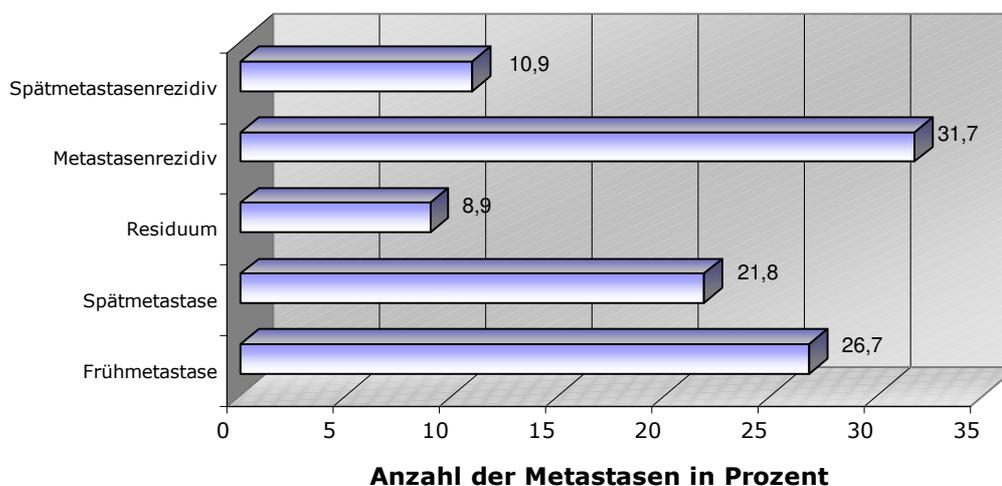
Erstens: Die Studie endet ohne Eintritt des Ereignisses. Zweitens: Eine weitere Verlaufsbeobachtung ist nicht möglich (lost to follow-up). Drittens: Durch ein anderes Ereignis, z.B. durch Unfall mit Todesfolge, fallen Beobachtungseinheiten aus der Studie heraus.

Zur univariaten statistischen Analyse von Unterschieden in den Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Kurven) der Metastasengruppen wurde der Log-Rank-Test angewandt. Das statistische Signifikanzniveau wurde als zweiseitiges Alpha von 0,05 definiert, d. h. eine Signifikanz wurde angenommen, wenn der errechnete p-Wert  $< 0,05$  war. Der p-Wert ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Null-Hypothese. Die Null-Hypothese besagt, dass zwei zu vergleichende Gruppen hinsichtlich des zu untersuchenden Merkmals vergleichbar sind. Die Null-Hypothese wird abgelehnt, wenn der p-Wert  $< 0,05$  ist. In diesem Fall ist von einem signifikanten Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen auszugehen.

## 4. Ergebnisse

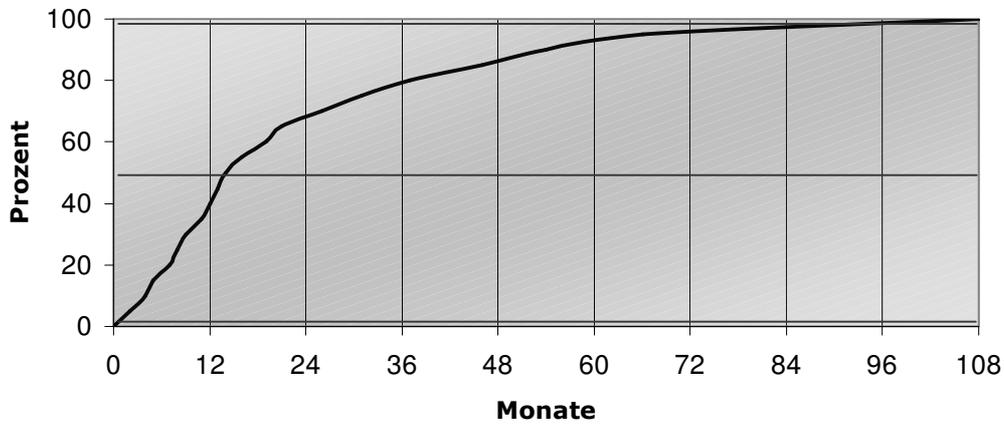
### 4.1 Auftreten von Metastasen, -residuen und -rezidiven

Während der sonographischen Nachsorge ist bei 17,3% der Patienten mit therapiertem Plattenepithelkarzinom eine metastatische Progression aufgetreten. Die Verteilung der Metastasen nach der im Methodenteil beschriebenen Nomenklatur (siehe Tab. 3) geht aus Abbildung 5 hervor. Metastasenrezidive, Spät- und Frühmetastasen sind mit 31,7%, 21,8% und 26,7% der Hauptteil der malignen Absiedelungen. Spätmetastasenrezidive und Residuen haben einen Anteil von 10,9% und 8,9%.



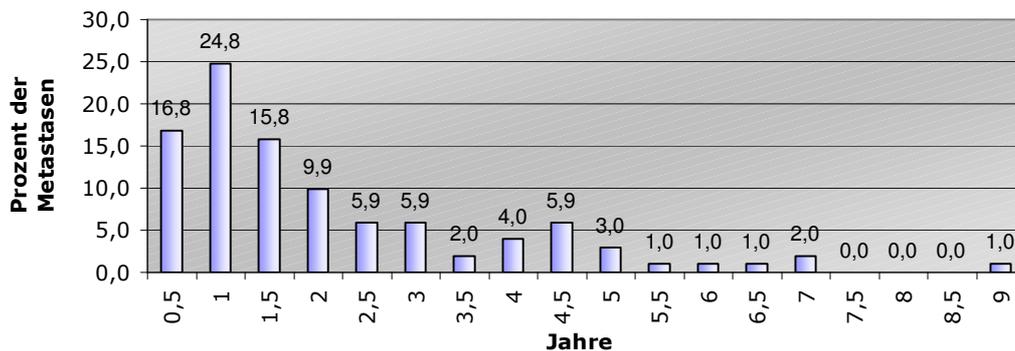
**Abbildung 5: Verteilung der Metastasenart**

95% aller Metastasen sind zwischen dem zweiten und 80. Monat nach Primariustherapie aufgetreten. Nach 14 Monaten Nachsorge war die Hälfte aller Metastasen gefunden. Die letzte der Metastasen wurde 108 Monate nach Ersttherapie diagnostiziert (Abb.6).



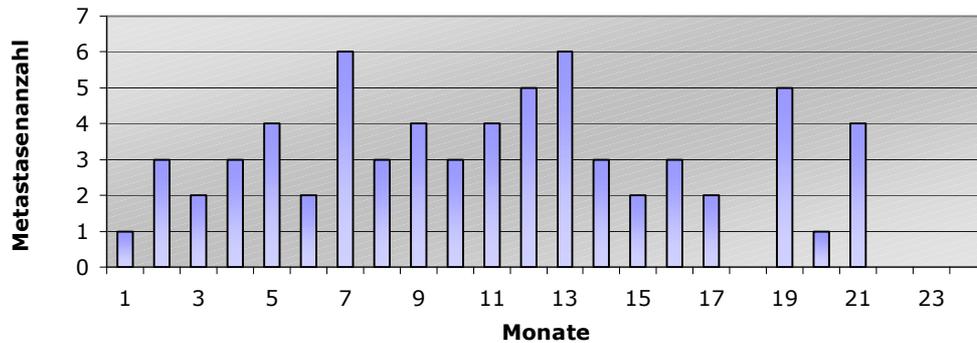
**Abbildung 6: Verlauf des Metastasenauf tretens**

Die ersten zwei Jahre verzeichnen das größte Metastasenvorkommen. In den folgenden drei Jahren bleibt das Metastasenvorkommen um einen Mittelwert von 4,5% konstant, um dann bis zum neunten Jahr mit lediglich sechs aufgetretenen Progressionen, d.h. 6% abzuflachen (Abb.7). Im Mittel sind die Metastasen 22,7 Monate nach Erstdiagnose sonographisch gefunden wurden (Standardabweichung 21,1).



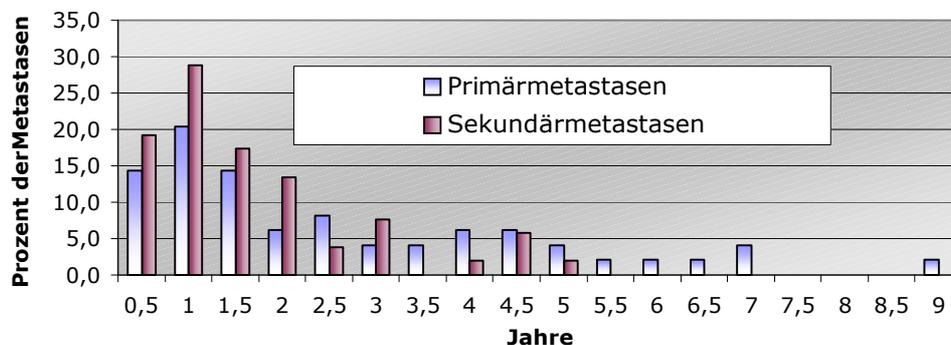
**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des Metastasenauf tretens in Halbjahresintervallen**

Die Verteilung der Metastasen in den ersten beiden Jahren nach Primariustherapie wird in Abbildung 8 noch einmal genauer dargestellt. Da im Monat maximal sechs Metastasen auftreten, kann die Verteilung als gleichmäßig ansehen werden. Auffällig erweisen sich hier nur die letzten drei Monate, da dort keine Progression zu beobachten ist.



**Abbildung 8: Verteilung der Metastasen innerhalb der ersten 24 Monate**

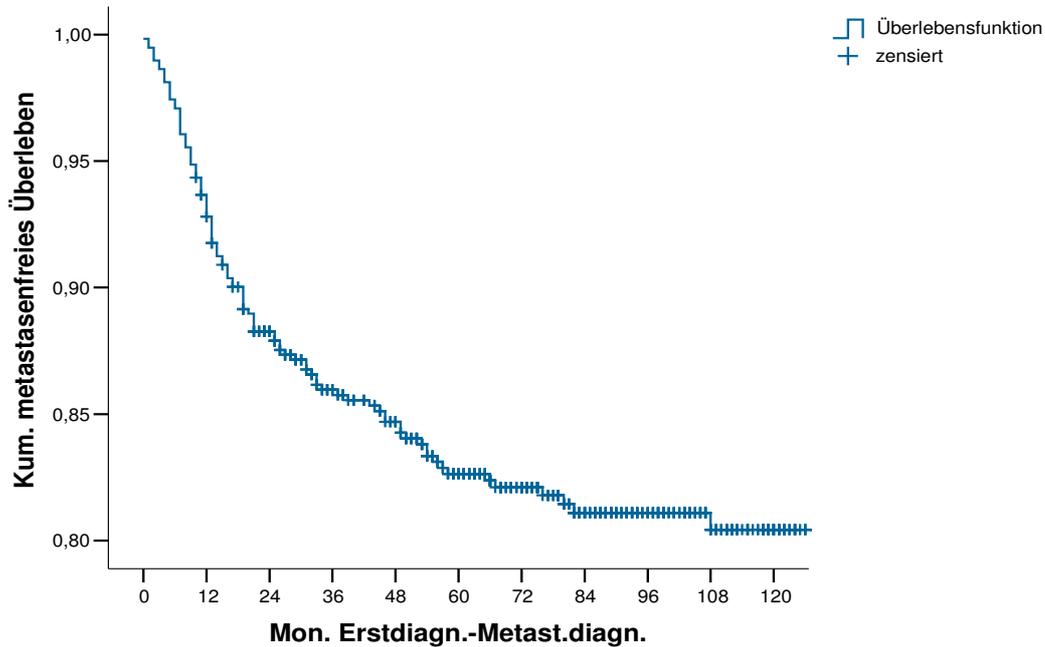
Abbildung 9 trennt die prozentuale Verteilung der Metastasen über die Jahre in Primär- und Sekundärmetastasen auf und zeigt, dass nahezu 79% der Sekundärmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre auftraten, im Gegensatz zu 55% der Primärmetastasen.



**Abbildung 9: Prozentuale Verteilung des Auftretens von Primär- und Sekundärmetastasen in Halbjahresintervallen**

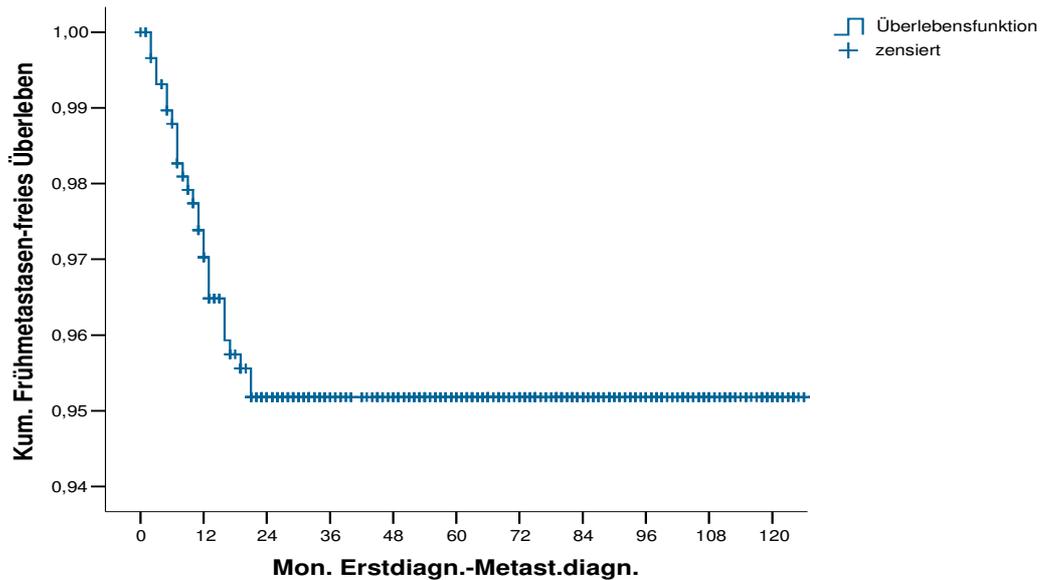
Die Wahrscheinlichkeit ein und zwei Jahre nach Primariustherapie metastasenfrei zu sein, ist bei Betrachtung aller Metastasenarten, wie aus Abbildung 10 ersichtlich, 93% und 88%. Fünf Jahre nach Primariustherapie oder Therapie der Primärmetastase liegt die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben bei 83%. Sie sinkt in den folgenden fünf Jahren um drei Prozentpunkte auf 80%. Durchschnittlich verstarben die Patienten 42 Monate nach Auftreten der Metastasen. Das mittlere metastasenfreie

Überleben lag im Gesamtkollektiv bei 164,7 Monaten mit einem 95% Konfidenzintervall von 158,8 bis 170,6 Monate.



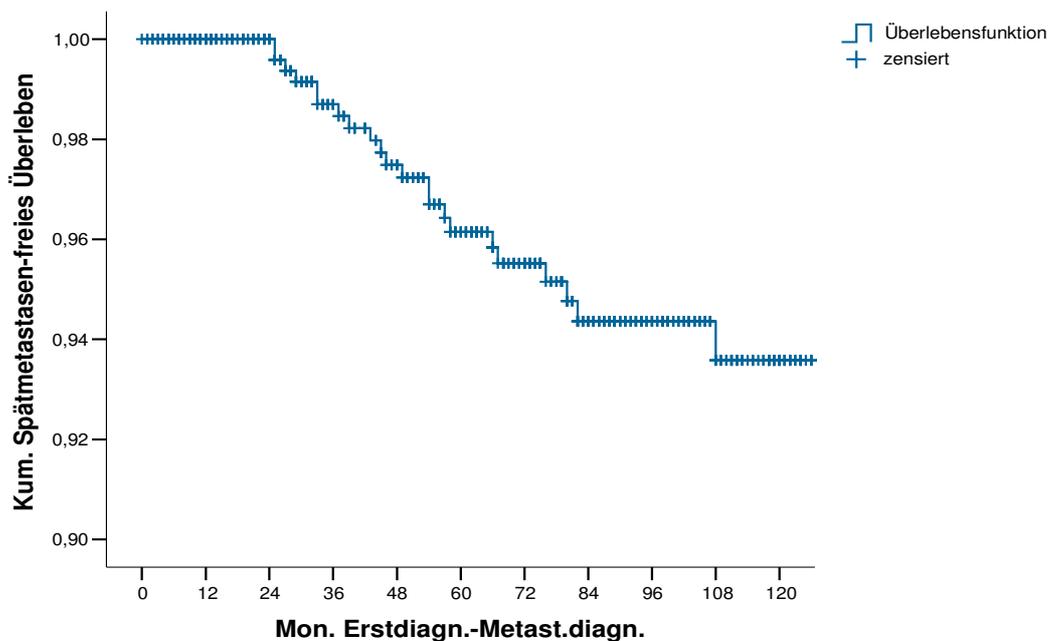
**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives metastasenfreies Überleben nach Primärdiagnose**

Bei 27 der 584 Patienten (4,6%) tritt in der Nachsorge eine Frühmetastase auf. Abbildung 11 zeigt in der Kaplan-Meier-Kurve, dass zwölf Monate nach Erstdiagnose eine Wahrscheinlichkeit von 97% besteht, frühmetastasenfrei zu leben. Zwei Jahre nach Therapie und somit auch am zeitlichen Definitionsende der Frühmetastasen lag die Wahrscheinlichkeit frühmetastasenfrei zu leben bei 95%. Nach 21 Monaten waren 95% der Frühmetastasen aufgetreten.



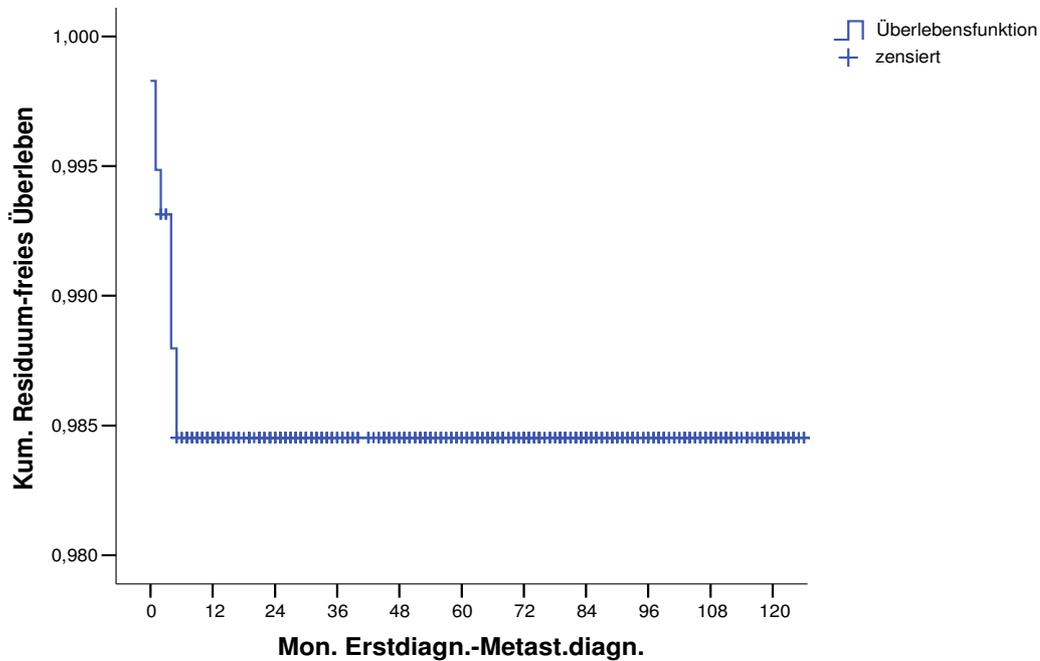
**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: frühmetastasenfreies Überleben**

Spätmetastasen traten in 22 Fällen der Nachsorge auf (3,8%). Nach 82 Monaten waren 95% der Spätmetastasen mit dem Ultraschall diagnostiziert. 108 Monate nach Primariustherapie lag die Wahrscheinlichkeit, spätmetastasenfrei zu überleben, bei 93,5% (siehe Abbildung 12 ). Das mittlere spätmetastasenfreie Überleben betrug 189 Monate mit einem 95% Konfidenzintervall von 185,4 bis 192,8 Monaten. Die spätmetastasenfreie Fünfjahresüberlebensrate lag bei ca. 96%. 10 Jahre nach Erstdiagnose war die Wahrscheinlichkeit spätmetastasenfrei zu sein bei 93,6%.



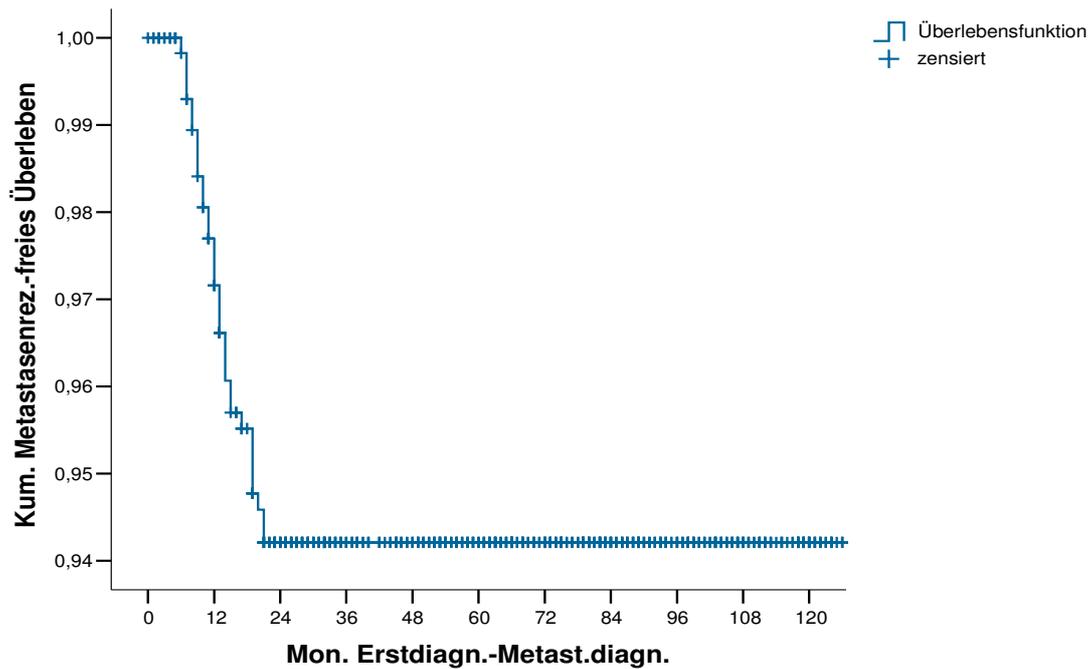
**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: kumulatives spätmetastasenfreies Überleben**

Bei neun (1,5%) Patienten des Kollektives trat ein Metastasenresiduum auf. Nach fünf Monaten waren alle der Residuen gefunden. Bis zum 6. Monat lag die Wahrscheinlichkeit, residuumfrei zu überleben, bei 98,5% (Abb.13).



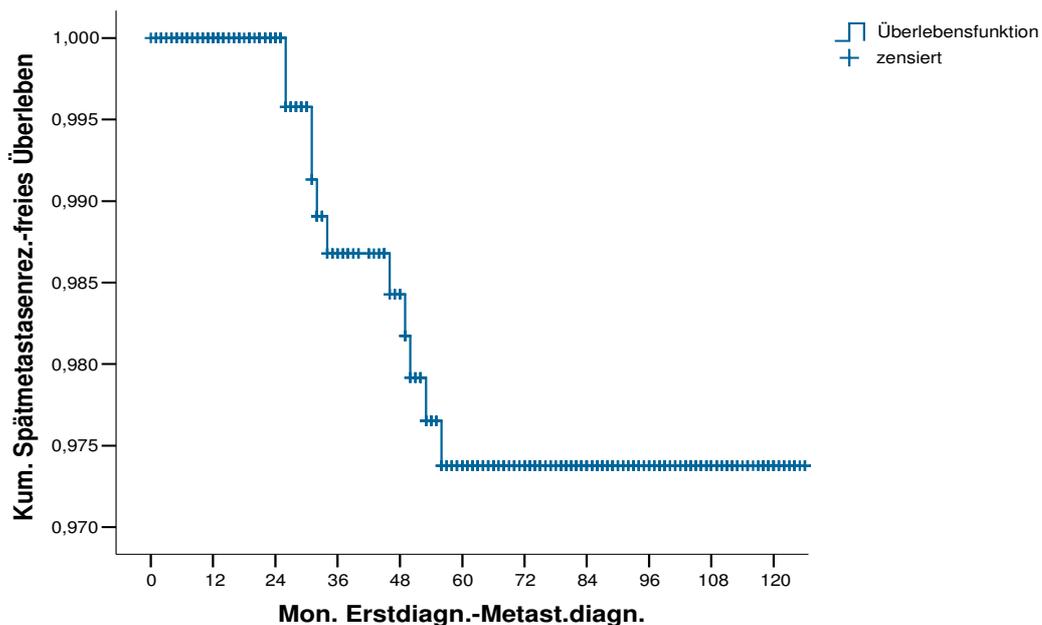
**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: metastasenresiduumfreies Überleben**

Bei 32 (5,5%) Patienten, die vor Abschluss ihrer Primariustherapie bereits eine Metastasierung aufwiesen, trat ein Metastasenrezidiv auf. Nach 20 Monaten waren 95% dieser Rezidive diagnostiziert. Ein Jahr nach Therapie lag die Wahrscheinlichkeit, metastasenrezidivfrei zu leben, bei über 97 % (Abb.14).



**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: metastasenrezidivfreies Überleben**

1,9% aller in die Studie aufgenommenen Patienten ( $n = 11$ ), zeigten in Folge der Primarius- und Metastasentherapie nach mehr als 24 Monaten erneut ein Metastasenaufreten. 95% dieser Metastasen wurden innerhalb von 53 Monaten gefunden. Das mittlere spätmetastasenfreie Überleben lag in der Studie bei 193,9 Monaten mit einem 95% Konfidenzintervall von 191,5 bis 196,3 Monate. Die spätmetastasenrezidivfreie Fünfjahresüberlebensrate betrug 97,4% (Abb.15).



**Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: spätmetastasenrezidivfreies Überleben**

## 4.2 Therapieoptionen

Grundlage für die Einschätzung der Therapieoptionen ist die Einteilung der eingesetzten Therapien in Verfahren mit kurativem Charakter und Therapieansätze, die der Palliation dienen.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Therapieoptionen im Hinblick auf die verschiedenen Metastasen.

Insgesamt wurden von den 101 Metastasenpatienten 72 (71,3%) primär unter kurativem Gesichtspunkt behandelt. 29 Patienten (28,7%) konnten nicht mehr kurativ behandelt werden. Die verschiedenen Metastasen zeigten erhebliche Unterschiede bezüglich der Verteilung der Therapieoption. Früh- und Spätmetastasen bzw. Metastasenresiduen hatten mit 25 von 27 (92,6%), 15 von 22 (68,2%) und acht von neun (88,9%) einen hohen Anteil an Patienten mit Therapieoptionen. Hingegen zeigte sich bei Metastasen- und Spätmetastasenrezidiven mit 56,3% und 54,5%, dass nur jeweils knapp über die Hälfte der Patienten die Option auf eine Therapie besaß (Tab.4).

		Therapieoption		Total
		nein	ja	
Metastasen	Frühmetastasen	2	25	27
	Spätmetastasen	7	15	22
	Residuen	1	8	9
	Metastasenrezidiv	14	18	32
	Spätmetastasenrezidiv	5	6	11
Total		29	72	101

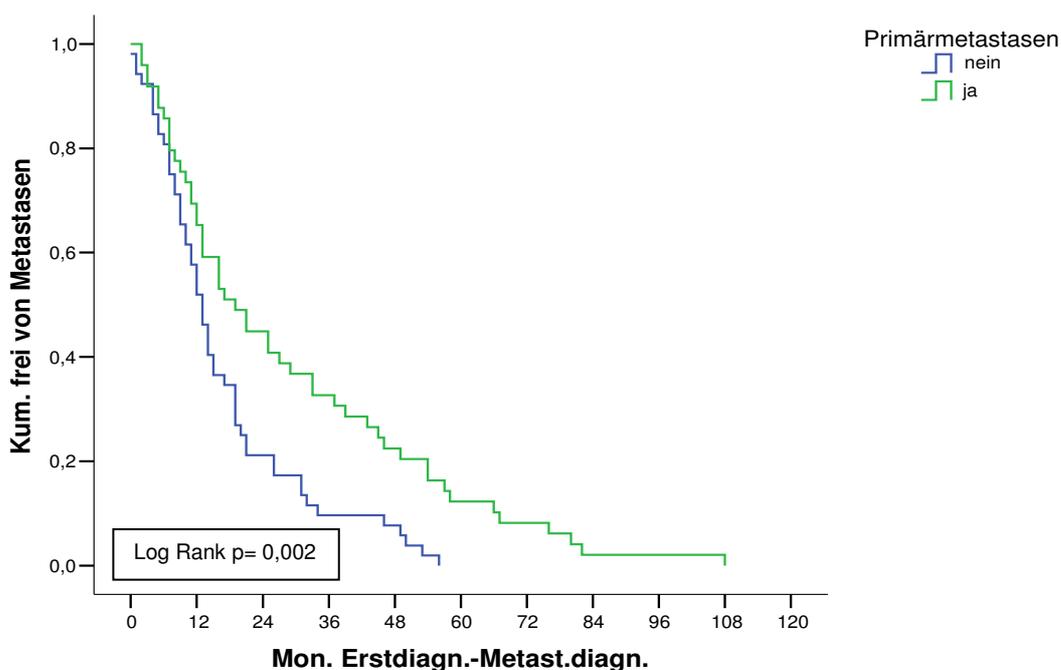
**Tabelle 4: Therapieoptionen der verschiedenen Metastasen**

Für die Signifikanztestung der vorliegenden Daten nach der Chi-Quadratverteilung, zeigten zwei der Zellen in Tabelle 4 eine unter fünf Prozent liegende, und somit zu gering erwartete Häufigkeit. Die dessen ungeachtet errechnete Signifikanz von 0,01 deutet darauf hin, dass eine Abhängigkeit zwischen den Therapieoptionen und der Metastasenarten besteht.

Die zu geringe Fallzahl lässt bei vorliegender Metastasenaufteilung keine statistisch signifikanten Aussagen zu. Um dennoch die erhobenen Werte auf ein Signifikanzniveau zu heben, wurden die verschiedenen Metastasenentitäten in zwei Gruppen zusammengefasst. Früh- und Spätmetastasen wurden zu Primärmetastasen zusammengezogen. Ihnen gemeinsam ist das erstmalige Auftreten bei den Patienten nach Primäriustherapie.

Residuen, Metastasen- und Spätmetastasenrezidive werden in einer weiteren Gruppe zusammengefasst, die im Gegensatz zur vorherigen voraussetzt, dass bereits einmal eine Metastase therapiert worden ist. Mit dieser veränderten Einteilung entstanden mit 52 Primärmetastasen und 49 Sekundärmetastasen zwei annähernd gleichstarke Gruppen.

Die Primärmetastasen liegen mit 28,9 Monate mittlerem metastasenfreien Überleben nach Primariustherapie über zwölf Monate über den Sekundärmetastasen, die ein durchschnittliches metastasenfreies Überleben nach primärer Metastasentherapie von 16,8 Monaten aufweisen. Diese Abhängigkeit ist laut durchgeführtem Log-Rank-Test mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,002 signifikant. Generell zeigte sich bei Primärmetastasen ein längeres metastasenfreies Überleben. Die Kurve der Primärmetastase liegt in Abbildung 16 außer an zwei Zeitpunkten deutlich über der Kurve der Sekundärmetastasen.



**Abbildung 16: Kumulatives metastasenfreies Überleben bei Primär- und Sekundärmetastasen nach Primarius- bzw. primärer Metastasentherapie**

#### **4.2.1 Überleben nach Auftreten von Metastasen getrennt nach Therapieoptionen**

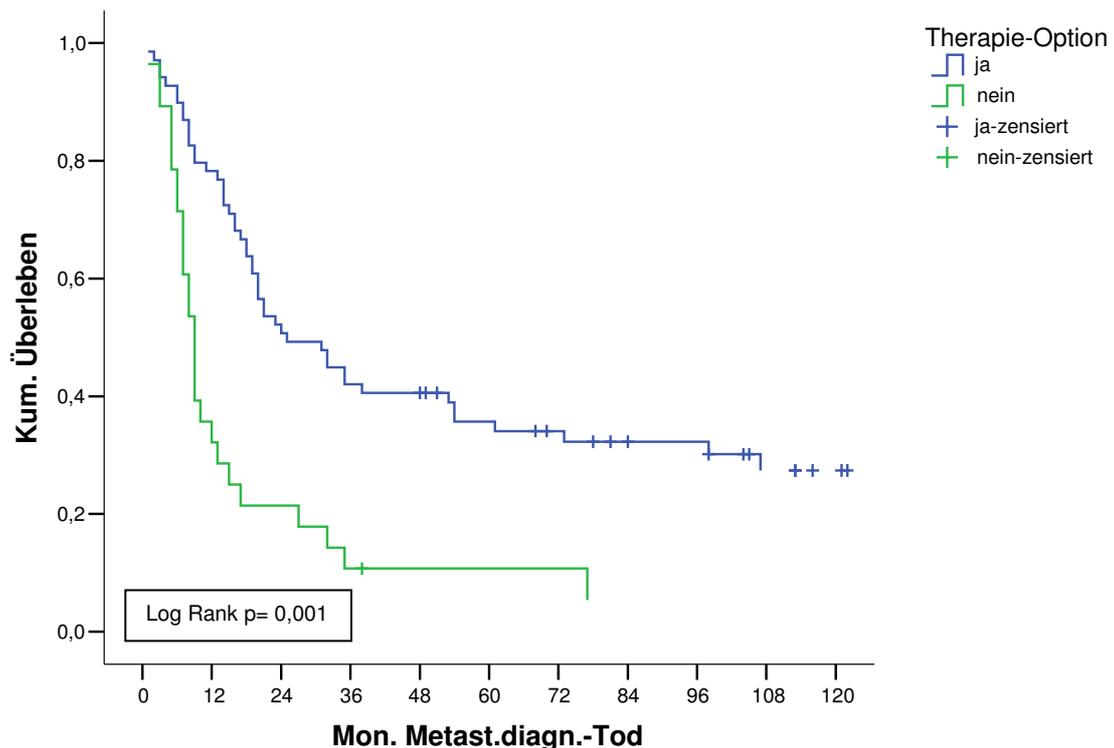
Im Folgenden wird gezeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen kurativer, bzw. palliativer Therapie und dem mittleren Überleben nach diesen Therapien besteht. Von 97 Patienten, bei denen die Feststellung eines eindeutigen Nachsorgestatus

gelang, hatten 69 eine kurative Option, wohingegen 28 nur eine palliative Option besaßen, oder gar nicht therapiert werden konnten (Tab.5).

Das kumulative mittlere Überleben der kurativ behandelten Patienten beträgt 26 Monate. Patienten ohne Option zeigten ein mittleres Überleben nach Diagnose der Metastase von sechs Monaten. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,001$  eine statistische Signifikanz eindeutig nachgewiesen werden. Abbildung 17 macht den Überlebensvorteil der Metastasenpatienten mit Therapieoption deutlich. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit Therapieoption 34 %, bei Patienten ohne Therapieoption nur knapp über 10%.

Therapieoption	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	28	26	2	7,1%
ja	69	48	21	30,4%
Gesamt	97	74	23	23,7%

**Tabelle 5: Fallzusammenfassung**

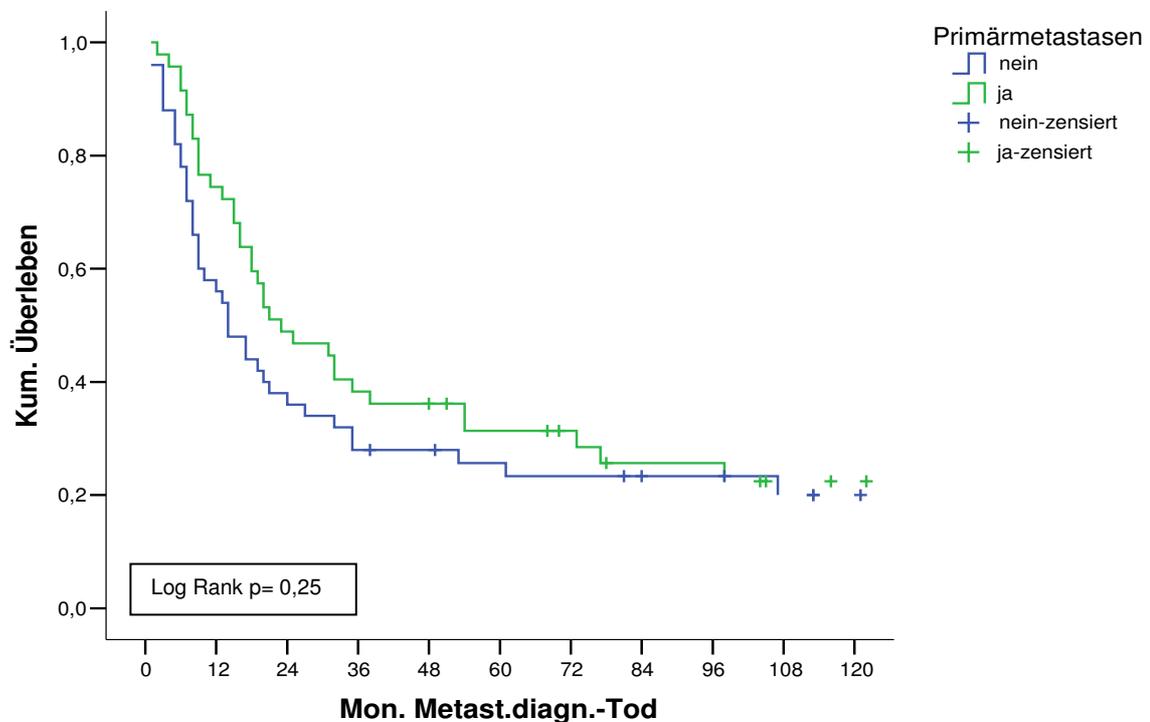


**Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives Überleben der Metastasen mit und ohne Therapieoption**

#### 4.2.2 Überleben getrennt nach Metastasierung

Anhand einer Gegenüberstellung der Metastasenarten und ihres mittleren kumulativen Überlebens sollen mögliche Überlebensvorteile der beiden Metastasenarten untersucht werden.

Das mittlere kumulative Überleben lag nach Diagnose der Metastase bei den Primärmetastasen bei ca. 22 Monaten. Die Sekundärmetastasen zeigten ein mittleres kumulatives Überleben nach Diagnose von knapp über 13 Monaten. Die Primärmetastasen hatten eine Fünfjahresüberlebensrate von ca. 32%, die Sekundärmetastasen ca. 25%. Diese Ergebnisse deuten auf einen Überlebensvorteil der Primärmetastasen, deren mittleres Überleben um neun Monate und deren Fünfjahresüberlebensrate um 7% höher lag (Abb.18). Die statistische Prüfung mittels Log-Rank-Test konnte diesem Zusammenhang keine Signifikanz nachweisen.



**Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve; Vergleich des kumulativen Überlebens der Primär- und Sekundärmetastasen**

#### 4.2.3 Überleben nach Auftreten von Metastasen getrennt nach Therapieoption und stratifiziert nach Art der Metastase

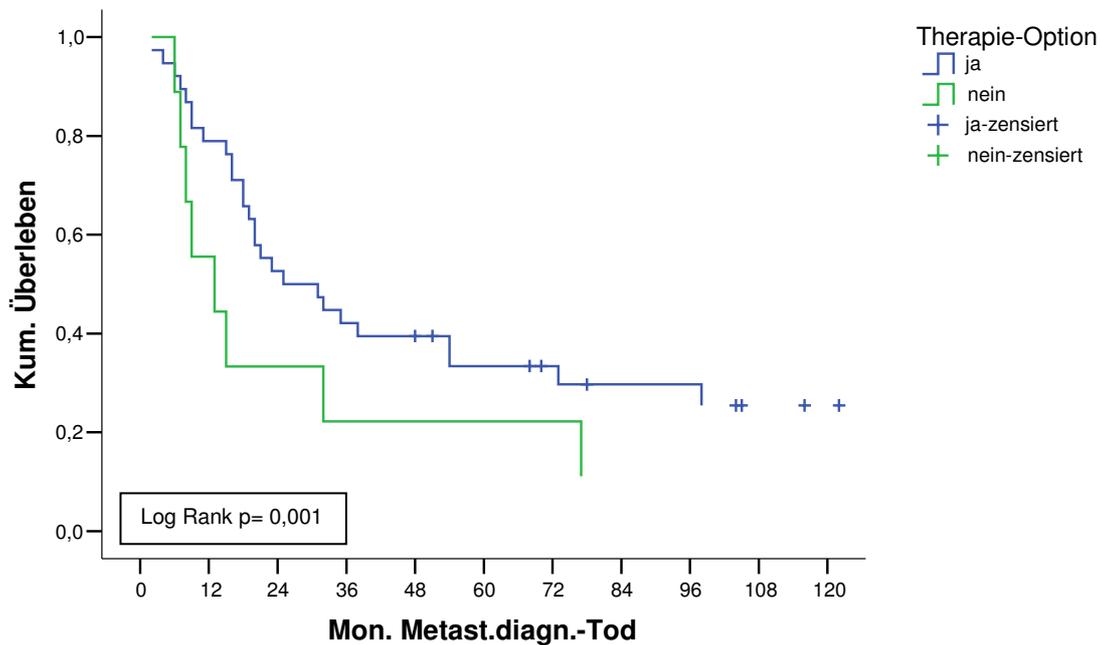
Untersucht wurde daraufhin das mittlere kumulative Überleben nach Metastasendiagnose getrennt nach Therapieoptionen und stratifiziert nach Art der Metastasen. Hier zeigten sich für das Überleben sehr wohl statistisch signifikante Unterschiede zwischen Primär- und Sekundärmetastasen.

Primärmetastasen mit Therapieoption hatten eine Fünfjahresüberlebensrate von 34%. Das kumulative mittlere Überleben nach Diagnose betrug 31 Monate. Primärmetastasen ohne Therapieoption hatten eine Fünfjahresüberlebensrate von 22%. Ihr kumulatives mittleres Überleben beträgt 13,5% (Abb.19).

Sekundärmetastasen (Residuum, Spät- und Metastasenrezidiv) mit Therapieoption haben eine Fünfjahresüberlebensrate von 38%. Ihr mittleres kumulatives Überleben liegt bei 24 Monaten. Ohne Therapieoption gibt es keine Fünfjahresüberlebensrate. Das kumulative mittlere Überleben beträgt 8% (Abb.20). Der Log-Rank-Test ergibt für diesen Vergleich eine statistische Signifikanz von  $p = 0,001$ .

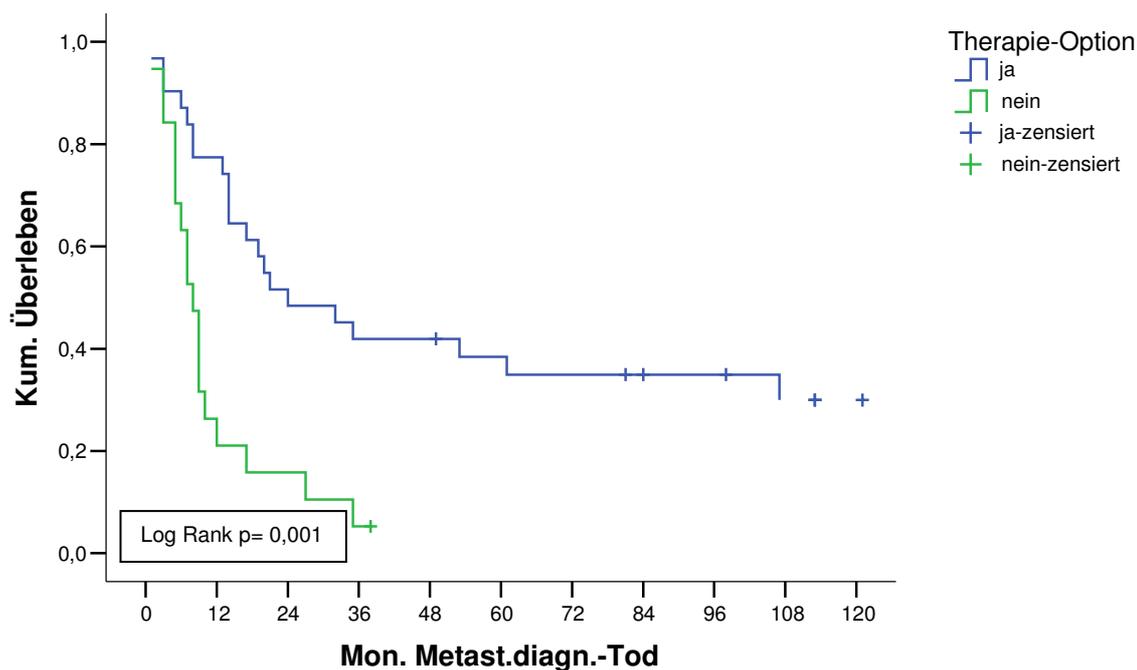
Wie die Abbildungen 19 und 20 veranschaulichen, haben Primärmetastasen mit Therapieoption eine um 4% geringere Fünfjahresüberlebensrate als Sekundärmetastasen mit Option. Die durchschnittliche Überlebensrate liegt bei Primärmetastasen jedoch um sieben Monate höher als bei den Sekundärmetastasen. Im Vergleich der Metastasen ohne Therapieoption haben die Primärmetastasen ein 5,5 Monate längeres mittleres Überleben.

### Früh- und Spätmetastasen



**Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives Überleben der Primärmetastasen nach Diagnose mit und ohne Therapieoption**

## Residuum, (Spät-) Metastasenrezidiv



**Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives Überleben der Sekundärmetastasen nach Diagnose mit und ohne Therapieoption**

## 5. Diskussion

Ziel dieser Studie ist die Benennung sinnvoller Untersuchungszeiträume für das sonographische Nachsorgevorgehen am lateralen Hals, sowie die Darstellung des sich aus der Untersuchung ergebenden Nutzen für den Patienten. Anstatt allumfassende Aussagen zum generellen Follow-up der Kopf-Hals-Malignome zu treffen, muss in vielen Fällen klinisch individuell von Patient zu Patient entschieden werden. Diese Studie betrachtet lediglich eine mögliche Progression, nämlich das regionale Auftreten von Metastasen nach Primariustherapie. Erst dadurch gelingt die Spezifizierung des Nachsorgeverhaltens.

Die B-Bild-Sonographie hat sich prätherapeutisch als diagnostisches Mittel der Wahl etabliert. Auch in der Nachsorge ist sie in den meisten Fällen das erste bildgebende Verfahren zur Beurteilung der lokalen wie auch der regionären Situation. Hier sprechen insbesondere die fehlende Strahlenbelastung, die gute Akzeptanz beim Patienten und die im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren geringen Kosten für die Anwendung der Ultraschalluntersuchung. Der dynamische Charakter, mit Möglichkeit der Erhebung funktioneller Ergebnisse, z.B. Testung der Verschieblichkeit von Lymphknoten und die stufenlose mehrdimensionale Darstellung der anatomischen

Strukturen, unterstreichen neben der in Echtzeit erbrachten Ergebnisse den Nutzen der B-Bild-Sonographie.

### **5.1 Häufigkeit der Halslymphknotenprogression bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches**

In der vorliegenden Studie kam es bei 17,3% der histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches zu einer metastatischen Progression. Remmert et al. (2001) geben in ihrer Studie mit 405 Kopf-Halskarzinom-Patienten eine Gesamtrezidivrate von insgesamt 23,2% an. Eine regionäre Lymphknotenprogression trat lediglich in 5,5% der Fälle auf. (Remmert et al., 2001)

Schlesinger-Raab et al. (2003) entnehmen dem Tumorregister München für die Lokalisation spezifizierte Häufigkeitsangaben der Lymphknotenprogressionen. Die Rezidivrate der Lymphknoten zeigten eine Spanne von 11% bei Nasopharynx-, 20% bei Hypopharynx- und Oropharynxkarzinomen und 59% bei Karzinomen der Lippe.

De Visscher et al. (1994) untersuchten in ihrer Studie 428 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Larynx, Pharynx und der Mundhöhle. Bei 205 Patienten kam es im Verlauf der Studie zu einem Rezidiv, von denen es sich jedoch nur bei 56 (13%) um regionale Metastasen handelte.

Haas et al. (2001) berichten innerhalb eines Fünfjahres-Nachsorgezeitraums von 20% regionalen Rezidiven. In einer Studie von Nieuwenhuis et al. (2002) bekamen 34 (21%) von 161 Patienten eine Lymphknotenmetastase nach Initialtherapie. Layland et al. (2005) beschreiben in ihrer Untersuchung mit 3887 Patienten 24,2% Hals-lymphknotenmetastasenaufkommen nach primärer Tumorbehandlung. Trotz größerer Abweichungen (beispielsweise bei Remmert et al.) belegen die Zahlen, dass das in der vorliegenden Studie beschriebene Aufkommen von regionären Metastasen, mit denen der Literatur zu vergleichen ist.

### **5.2 Verteilung der Lokalisation**

Die Hauptmanifestationsorte der Primären lagen in Oropharynx (202 Tumoren), Larynx (201), Hypopharynx (66) und Mundhöhle (53). Diese Verteilung deckt sich mit den Angaben der Häufigkeiten in anderen Studien. Haas et al. (2001) berichten von einem Drittel Karzinome des Larynx, einem weiteren Drittel im Oropharynx und 17% in der Mundhöhle. In der Follow-up Studie von de Visscher et al. (1994) führten ebenfalls die Larynxkarzinome mit 70,3%, gefolgt von 17,1% Tumoren der Mundhöhle und 12,6% Karzinome des Pharynx.

Über die Hälfte der Tumoren dieser Untersuchung hatten bei Erstdiagnose die fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV. Insgesamt wurden 583 Patienten betrachtet, wovon 21% das Stadium 1, 16% das Stadium 2, 26% Stadium 3 und 36%

Stadium 4 aufwiesen. Sowohl das Patientenkollektiv der Gruppe um Haas (Haas et al., 2001) als auch von Boysen (1992) zeigten eine ganz ähnliche Verteilung.

De Visscher et al. (1994) beschreibt in seiner Studie jedoch ebenfalls zur Hälfte die fortgeschrittenen Stadien III und IV (UICC 1978).

### **5.3 Nutzen des frühen Auffindens einer Metastasenprogression**

Der Anlass aufwendige und zeitintensive Nachsorgeprotokolle zu verfolgen, ist die Annahme, dass ein frühes Auffinden von Tumorneumanifestationen eine frühe Therapie ermöglicht, und dies Überlebensvorteile für den Patienten bedeutet. Den vorliegenden Daten fehlt eine direkte Vergleichsgruppe, um Aussagen über die Vorteile der Frühdetektion der Metastasen vornehmen zu können. In der Literatur ist dieser Sachverhalt heute jedoch allgemein anerkannt. Boysen (1992) und Wolfensberger (1988) stehen diesem Sachverhalt kritisch gegenüber. Bei der Betrachtung aller möglichen Tumorneumanifestationen wie Rezidiv des Primarius, regionales Rezidiv, Fernmetastasen und Zweitumoren zweifeln Boysen (1985) und (1992) und Wolfensberger (1988) an dieser Annahme und führen Studien von Colon-, Bronchus- und Mammakarzinomen an, die für die jeweiligen Tumoren keinen Prognosevorteil bei früher Diagnose einer Tumorprogression zeigen konnten.

De Visscher et al. (1994) belegen in ihrer Studie hingegen, dass die Prognose der Patienten, deren Progression durch die Nachsorge früh diagnostiziert wurde, im Mittel eine doppelte Überlebenszeit aufweist. Der frühen Diagnose ist auch im Hinblick auf die Operabilität ein Prognosevorteil zu unterstellen, wird zugrunde gelegt, dass sobald die tiefe Halsfaszie und die tiefe Halsmuskulatur infiltriert sind, meist keine kurativ-operative Entfernung der Lymphknoten mehr möglich ist (Werner, 1997). Auch Yuasa führt an, dass ein frühes Metastasenauffinden wünschenswert scheint, um eine Therapie nicht zu verzögern (Yuasa et al., 2000). Spector et al. (2001) kommen in ihrer Studie an 2550 Plattenepithelkarzinom Patienten zu dem Schluss, dass es für eine höhere Heilungsrate notwendig ist, Tumorneumanifestationen wie Regional-, Fernmetastasen und Zweitumoren zu einem frühen Stadium zu diagnostizieren (Spector et al., 2001).

Das Ziel, eine Metastasierung in der Nachsorge möglichst früh diagnostizieren zu können, impliziert die Frage nach der optimalen Untersuchungsmethode. Zwei Studien von Szmeja et al. (1999) und Wierzbicka et al. (2002) vergleichen den Vorteil der posttherapeutischen Ultrasonographienachsorge mit der klinischen Palpationsuntersuchung, wobei sie der Sonographie frühere Diagnoseerfolge unterstellen. Szmeja et al. berichten von einer aussichtsreichen Reoperationsrate der Metastasen von initialen Larynxkarzinomen von 80,8%, von denen 70,9% nur durch die Sonographie diagnostiziert werden konnten. Wierzbicka et al. zeigen in einer

Gegenüberstellung zweier Patientengruppen, von denen nur eine sonographisch nachgesorgt wurde, höhere Überlebens- und geringere Palliationsraten der sonographisch nachuntersuchten Patienten. Die Daten von Szmeja und Wierzbicka implizieren, dass die frühe Erkennung einer Metastase von höchster Relevanz für die Prognose des Patienten ist.

#### **5.4 Zeitliches Auftreten der Metastasen**

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass das Rezidivaufreten seinen Höhepunkt innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Initialtherapie erreicht. Die meisten Studien trennen dabei nicht zwischen Primariusrezidiven, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Zweittumoren.

Haas et al. (2001) geben für ein Zweijahresintervall das Auftreten zwei Drittel aller Rezidive an. Leemans et al. (1994) sehen ebenfalls die meisten aller Rezidive innerhalb dieses Zeitraumes. Bier et al. (1993) geben einen Zweijahreszeitraum an, in dem jedoch 90% aller Rezidive und Metastasen auftreten sollen. De Visscher (1994) weitet das Intervall um ein Jahr aus und sieht 90% der lokoregionären Rezidive und Fernmetastasen innerhalb der ersten drei Jahre nach Therapie des Index Tumors. Nieuwenhuis et al. (2002) beschreiben in ihrer Studie einzig das Metastasenaufkommen am Hals und zeigen, dass 30 von 34 Metastasen innerhalb der ersten 12 Monate nach transoral therapierten T1-T2 N0 Plattenepithelkarzinomen auftraten.

In der vorliegenden Studie waren nach zwei Jahren 67% der Metastasen aufgetreten, nach drei Jahren waren es bereits 80%. Das Auftreten von Frühmetastasen und Metastasenrezidiven hatte sich im zweiten Jahr auf die Monate 13 bis 21 konzentriert. Die vorliegende Studie zeigt also ein konstantes Metastasenaufreten innerhalb der ersten 21 posttherapeutischen Monate (siehe Abb.9). In den letzten drei Monaten des von der Literatur postulierten Zweijahresintervalls traten keine Metastasen auf.

#### **5.5 Länge der Nachsorge**

Die Fülle an Kriterien – wie Tumorlokalisationen, -stadien, Art des Rezidivs, histologisches Grading, Primärtherapie, Allgemeinzustand des Patienten – die in der Nachsorge der Kopf-Hals-Tumoren eine Rolle spielen, lässt eine Begrenzung der Länge des Follow-up unspezifisch erscheinen. Bei Betrachtung nur einer Art der Tumorneumanifestation, wie in der vorliegenden Studie das Auftreten von Metastasen, ist die Eingrenzung jedoch möglich. Zur Schaffung einer Grundlage ist es notwendig, einen Bereich festzulegen, der durch die Untersuchung abgedeckt werden soll. Als Anhaltspunkt dient der Zeitraum, in dem 95% der Metastasen auftreten. Werden

Primär- und Sekundärmetastasen zusammen betrachtet, so folgt aus den vorliegenden Daten, dass ein angemessener sonographischer Nachsorgezeitraum 66 Monate (5,5 Jahre) betragen sollte. Damit geht der Untersuchungszeitraum knapp über die Fünfjahresgrenze hinaus, bei der in einigen Studien und Therapieempfehlungen (Zimmermann R. et al., 2003) von einer Heilung ausgegangen wird. Um 95% der Sekundärmetastasen zu diagnostizieren, erfordert es 50 Monate Nachsorge. Für die Erkennung von Primärmetastasen ergibt sich ein Zeitraum von 80 Monaten. Auf der Hand liegt die Postulierung zweier unterschiedlich langer Nachsorgeperioden, welche zusätzlich durch das statistisch signifikante ( $p = 0,002$ ) zwölf Monate höhere, mittlere metastasenfremde Überleben der Patienten mit Primärmetastasen nach Primariustherapie unterstützt wird. Dem vorangegangenen folgend bedeutet dies eine 50 monatige sonographische Nachsorge der primär lokal metastasierten Patienten und eine 80 monatige Nachsorge der primär Lymphknoten negativen Primarien.

## **5.6 Therapieoption**

Die Durchführung eines Nachsorgeprogramms auf der Grundlage einer Zweittherapie anzustreben, verliert in dem Moment ihre Berechtigung, sobald bei Entdeckung eines Ereignisses keinerlei therapeutischer Ansatz mehr besteht. Die Aussicht auf eine palliative Therapie rechtfertigt nicht den Aufwand aller Mittel, die Metastase durch bildgebende Diagnostik zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu entdecken. Erst die Frage nach möglichen Therapieoptionen und auch die Betrachtung des Therapieerfolges, erlauben den Stellenwert der eingesetzten Nachsorgeuntersuchung zu ermessen.

71,3% aller sonographisch diagnostizierten Metastasen dieser Studie wurden mit der eingeleiteten Zweittherapie kurativ behandelt. Um einen evidenten Nutzen der Therapie beweisen zu können, wurden die Fünfjahresüberlebensraten der Patienten mit und ohne Therapieoption einander gegenübergestellt. Den Patienten mit kurativer Therapieintention konnte ein signifikant höheres kumulatives Überleben nachgewiesen werden. Die Fünfjahresüberlebensrate lag mit 34%, 24% über der ohne Therapieoption. Nieuwenhuis et al. (2002) berichten in ihrer Arbeit über 161 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Zunge in den Stadien T1 und T2 vom Auftreten von 34 (21%) Lymphknotenmetastasen. 79% dieser Metastasen konnten kurativ behandelt werden.

Spätmetastasen und Spätmetastasenrezidive, die per Definitionem frühestens 24 Monate nach Therapie diagnostiziert werden, zeigen in der vorliegenden Studie zu 68% und 54% einen kurativen Ansatz. Die Fünfjahresüberlebensraten sind mit 34% und 38% nahezu identisch.

Die zwei Patienten, deren Metastasendiagnose außerhalb des hier empfohlenen Zeitraums (82 und 108 Monate) lag, wurden kurativ therapiert und lebten bis zum Ende der Studie 104 und 116 Monate rezidivfrei.

Die Option einer kurativen Metastasenbehandlung blieb über den gesamten Nachsorgezeitraum und auch darüber hinaus erhalten. Eine Einschränkung der Nachsorgegelänge lässt sich also aufgrund des Fehlens der kurativen Intention mit fortschreitender Nachsorgedauer nicht ableiten. De Visscher et al. (1994) zeigten in ihrer Studie sogar einen gegenteiligen Effekt. In den ersten drei Jahren der Nachsorge wurden Rezidive vermehrt palliativ behandelt, danach konnten mehr als die Hälfte kurativ therapiert werden.

## **5.7 Untersuchungsintervalle**

Die grundlegende Schwierigkeit, allein anhand tumorspezifischer Kriterien, wie z.B. Tumorstadium und Lymphknotenstadium, eine Intervallanpassung in der Nachsorge vornehmen zu wollen, besteht bei der Ultraschalluntersuchung des lateralen Halses fort.

Für die Nachsorge werden in den Leitlinien, wie auch in den meisten Abhandlungen über den Tumor-Follow-up, Abstufungen in der Untersuchungsdichte angegeben. Als Grundlage dienen dabei meist nicht-tumoreigene Merkmale – wie z.B. die Tumoraggressivität (Grading) – sondern betriebswirtschaftliche Überlegungen und Ressourcen berücksichtigende Gründe. Eida et al. (2003). kommen in ihrer Follow-up Studie, in der sie die kombinierte Nachsorge mittels CT und Doppler-Sonographie untersuchen, zu dem Schluss, dass ein monatliches Nachsorgeprotokoll Patienten und diagnostisches Equipment zu sehr beanspruchen würden und demnach eine Intervallausdehnung nötig ist.

In der Studie von Boysen et al. (1992) machen die Begriffe „pick-up rate“ und „cure rate“ diesen Zusammenhang deutlich. Das Verhältnis der nötigen Untersuchungen, um eine Tumorneumanifestation zu diagnostizieren („pick-up rate“) und um eine Neumanifestation zu diagnostizieren, die kurativ behandelt werden kann („cure rate“), machen, z.B. für das Hypopharynxkarzinom, ein Zwölftel und eins zu einhundertsechzig aus.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass auch in dieser Studie die hohen Wahrscheinlichkeiten des metastasenfremen Fünfjahresüberlebens bei Betrachtung des gesamten erhobenen Patientenkollektivs mit 96% und 97,4% für Spätmetastasen und Spätmetastasenrezidive, Anlass dazu geben, an der Zweckmäßig- und Wirtschaftlichkeit einer engmaschigen, bis zu 6,5 Jahre anhaltenden, sonographischen Nachsorge zu zweifeln. Überlegungen über betriebswirtschaftliche und ressourcenkalkulierende Motive, können in dieser Arbeit nicht ausführlich erfolgen. Es steht

jedoch sicherlich außer Frage, dass monatliche, über sechseinhalb Jahre hinweg betriebene Ultraschalluntersuchungen des lateralen Halses, die Möglichkeiten des deutschen Gesundheitssystems übersteigen.

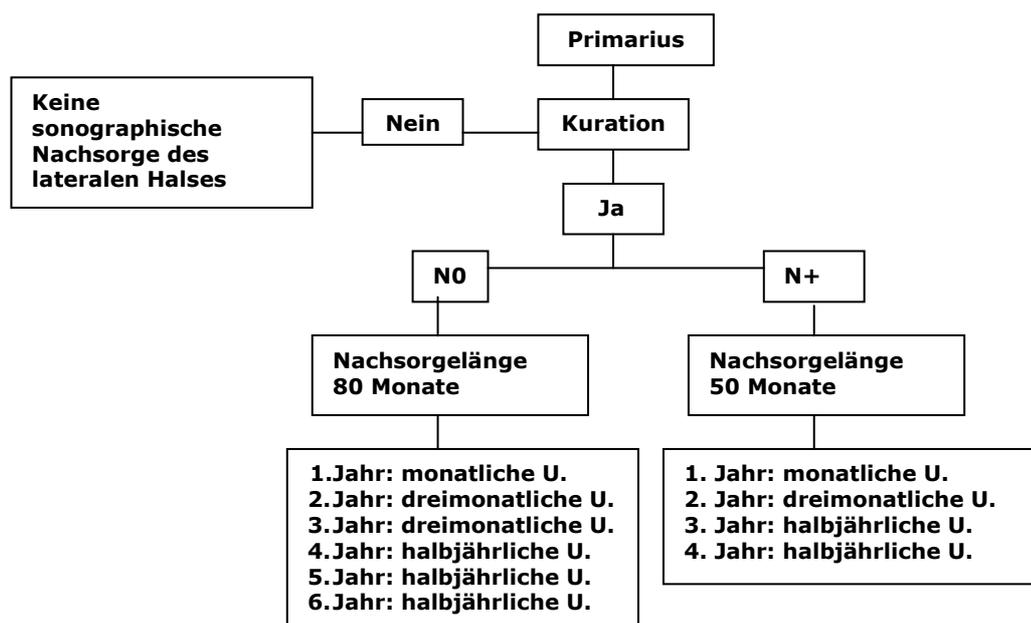
Die empfohlenen Untersuchungsintervalle im ersten posttherapeutischen Jahr schwanken von sechswöchig bzw. dreimonatlich in den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie* (Bootz, F. et al. 1999). Haas et al. (2001), Snow (1992) sowie Yuasa et al. (2000) sprechen sich hingegen für einmonatige Intervalle aus. Nur in der letztgenannten Studie wird die Empfehlung mit eindeutigen Untersuchungsergebnissen hinterlegt. Haas et al. sehen bei Gleichverteilung des Rezidivaufkommens im ersten Jahr erst dann die Möglichkeit die Untersuchungsintervalle auszuweiten, wenn bewiesen werden kann, dass eine Diagnoseverzögerung der Metastase keinen nachteiligen Effekt auf die Prognose der Patienten hat. Yuasa et al. begründen ein monatliches Vorgehen im ersten Nachsorgejahr mit der Beobachtung, dass Metastasen innerhalb dieser Zeit abrupt ihre Größe und Struktur wechseln können. In ihrer Studie wurden neun von zehn befallenen Lymphknoten bei sieben Patienten innerhalb eines sonographischen Nachsorgeintervalls von weniger als einem Monat gefunden. Amar et al. begründen ein insgesamt eineinhalb Jahre umfassendes, einmonatiges Nachsorgeprotokoll zur Detektion aller Rezidive nur mit der Beobachtung, dass 75% aller Tumorneumanifestationen zu diesem Zeitpunkt aufgetreten sind.

Im Folgenden sollen noch einige Ansatzpunkte dargelegt werden, die eine Abstufung von Untersuchungsintervallen aufgrund tumoreigener Merkmale ermöglichen. Ein solches Merkmal könnte ein Malignitätsverlust der Metastasen sein, der sich mit längerer zeitlicher Distanz zur Primärdiagnose einstellt. Haas et al. (2001) konnten bei Betrachtung aller Tumorneumanifestationen zeigen, dass die Chance eine Progression zu überleben höher war, wenn sie später als fünf Jahre nach Initialtherapie gefunden wurden. Die ausgewerteten Daten der vorliegenden Studie bestätigen diese Annahme jedoch nicht. Die Spätmetastasen und Spätmetastasenrezidive verfügten für sich betrachtet nur zu 63% über die Option auf eine kurative Therapie und liegen somit knapp 10% unter dem Prozentsatz des Gesamtmetastasenaufkommens. Es sei hier angemerkt, dass diese Studienzahlen auch nicht geeignet sind, eine Prognoseverbesserung der späten Metastasen abzubilden, da die Patienten im zweiten bis fünften Nachsorgejahr nur halbjährlich sonographisch untersucht wurden und somit nicht davon ausgegangen werden kann, dass sie sich immer in frühen Stadien befanden. Ein weiteres Merkmal der Metastasenprogression, anhand dessen eine Abstufung der Untersuchungen möglich erscheint, wäre der Verlust der Therapieoptionen über die Zeit. Wie in Kapitel 5.6

gezeigt, hatten die Therapieoptionen konstant über den gesamten Nachsorgezeitraum Bestand.

Nach den hier vorliegenden Daten im Abgleich mit der vorliegenden Literatur, kann zusammengefasst festgehalten werden, dass die ultraschallsonographische Nachsorge des lateralen Halses im ersten Jahr nach Therapie des Indextumors in einmonatigen Intervallen erfolgen sollte. Die Detektion der Metastase zum frühestmöglichen Zeitpunkt wird von der Mehrheit der Autoren als Prognoseverbessernd angesehen. Im weiteren Verlauf und unter der Voraussetzung, dass prinzipiell eine kurative Behandlung möglich scheint, sollte eine konsequente und engmaschige Weiterführung der sonographischen Nachsorge angestrebt werden.

Um den zeitlichen und auch finanziellen Einschränkungen Sorge zu tragen, ist eine Abstufung der Intervalle unumgänglich. Die Abstufung läßt sich für Primär- und Sekundärmetastasen unterschiedlich gestalten. Basierend auf der differentiellen Verteilung der zwei Entitäten kann die periodische Abstufung nach den ersten zwölf Monaten für die Sekundärmetastasen schneller erfolgen. Ein mögliches Ergebnis, angelehnt an das vorherrschende Vorgehen in der Literatur, zeigt Abbildung 21.



**Abbildung 21: Schema der sonographischen Nachsorge des lateralen Halses bei Plattenepithelkarzinomen**

## 5.8 Ausblicke

Die Sonographie wird ihren Stellenwert sowohl in der prätherapeutischen Staging-Untersuchung, als auch in der Nachsorge der Kopf-Hals-Karzinom-Patienten beibehalten.

Zusätzliche Verfahren, die momentan Gegenstand vieler Forschungsbemühungen sind, wie z.B. die Farbduplex-Methode und der Power-Doppler, auch kombiniert mit Kontrastmittelgabe, lassen bei einer Einführung in die regelmäßige Nachsorge mehr Sicherheit bei schwer zu beurteilenden Befunden erwarten. Generell ist es durch diese Verfahren, wie es für die meisten aller bildgebenden Verfahren gilt, nicht möglich, eine histologische Diagnose zu formulieren (Gritzmann, 2005).

Um die Spezifität zu erhöhen und gleichzeitig eine zytologische Aussage zu erhalten, wird die Anwendung der sonographisch geführten Feinnadelpunktion von Lymphknoten als Standardverfahren diskutiert (Castelijns und van den Brekel, 2001).

Laut van den Brekel et al. (1990) sind in 25% der histologisch aufbereiteten Neckdissection-Präparate Mikrometastasen kleiner als 3mm enthalten, die weder durch die Bildgebung, noch durch die Feinnadelpunktion sicher erkannt werden können.

Andere Methoden, wie z.B. die Radioimmunszintigraphie (van Dongen et al., 1992), die Positronen Emissions Tomographie (Braams et al., 1996) oder die USPIO-verstärkte Magnetresonanz-Lymphographie (ultrakleines superparamagnetisches Eisenoxidpartikel) zielen auf eben diese diagnostische Lücke.

In welchem Ausmaß diese zeitaufwendigen und kostenintensiven Verfahren in der Nachsorge des lateralen Halses Anwendung finden, wird nicht zuletzt auch durch die Einführung neuer Therapieansätze, wie z.B. auf Antikörper basierende Konzepte mitbestimmt werden.

## 6. Zusammenfassung

Die B-Bild Sonographie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches wird seit ihrer Einführung vor zehn Jahren in vielen Zentren routinemäßig, jedoch in unterschiedlichen Schemata zur Nachsorge eingesetzt. Dieses biologisch schonende Verfahren, mit einer diagnostischen Sensitivität von 78-98% und einer Spezifität von 70-95% hat, effizient eingesetzt, gegenüber anderen apparativen Methoden immense Vorteile, was die Kosten und den Zeitaufwand betrifft.

Ziel der Untersuchung war die Definition relevanter Untersuchungszeiträume und darüber hinaus zu eruieren, ob sich aus der Detektion der Metastasen ein therapeutischer Nutzen für den Patienten ergibt. Aus dem Tumorarchiv der HNO-Universitätsklinik, Kiel wurden retrospektiv 587 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die von 1982 bis 2000 primär therapiert, wurden analysiert. Die Datenakquisition erfolgte unter Zuhilfenahme klinikintern geführter Screeningbögen.

Folgende Hauptmanifestationen des Primarius stellten sich dar: Oropharynx (202), Larynx (201), Hypopharynx (66) und Mundhöhle (53). 21% Der Patienten wiesen das UICC-Stadium I, 16% des Stadium II, 26% des Stadium III und 36% Stadium IV bei Erstdiagnose auf. Die Nachbeobachtungszeit lag im Schnitt bei 77,1 Monaten. Die Darstellung der Auftretenswahrscheinlichkeit der Metastasen erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Im Gesamtkollektiv war bei 17,2% der Patienten eine metastatische Progression aufgetreten. Metastasenrezidive, Spät- und Frühmetastasen waren mit 31,7%, 21,8% und 26,7% der Hauptteil der malignen Absiedelungen. Spätmetastasenrezidive und Residuen hatten einen Anteil von 10,9 % und 8,9%. Bei 71% aller diagnostizierten Metastasen bestand eine kurative Therapieoption. Im Gegensatz zu Patienten ohne Therapieoption, zeigte sich eine um 24% höhere Fünf-Jahres-Überlebensrate.

Über eine Zusammenfassung der Früh- und Spätmetastasen zu Primärmetastasen und der Metastasenresiduen, Metastasenrezidive und Spätmetastasenrezidive zu Sekundärmetastasen, ließ sich ein statistisch signifikanter ( $p = 0,002$ ) Unterschied des mittleren Auftretenszeitpunktes darstellen. Primärmetastasen treten im Mittel nach 29 Monaten auf, Sekundärmetastasen 13 Monate früher. Nach 80 Monaten waren 95% der Primär- und nach 50 Monaten 95% der Sekundärmetastasen diagnostiziert.

Aus diesem unterschiedlichen Metastasenaufreten lassen sich für die sonographische Nachsorge zwei unterschiedlich lange Zeiträume festlegen. Einerseits aus der differierenden Auftretenswahrscheinlichkeit, andererseits sicherlich auch hinsichtlich ressourcenschonender und wirtschaftlicher Aspekte kann eine Intervallverlängerung erfolgen. Für Sekundär- sind vier, für Primärmetastasen sechs

Nachsorgejahre sinnvoll. Im ersten Jahr sollte sowohl bei pN+ als auch pN- Tumoren eine monatliche sonographische Untersuchung des lateralen Halses erfolgen, wobei für Sekundärmetastasen die Intervalle in den Folgejahren schneller ausgedehnt werden können.

## 7. Literatur

- 1 Ahuja, A. and Ying, M. 2002  
An overview of neck node sonography  
Invest Radiol. 37, 333-342
- 2 Amar, A., Franzi, S. A., and Rapoport, A. 2003  
Evolution of patients with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract  
Sao Paulo Med.J. 121, 155-158
- 3 Berrino, F., Esteve, J., and Coleman, M. P. 1995  
Basic issues in estimating and comparing the survival of cancer patients  
IARC Sci.Publ. 1-14
- 4 Bier, H., Schultze, M., and Ganzer, U. 1993  
References for after-care of tumor patients  
HNO 41, 47-54
- 5 Black, R. J., Bray, F., Ferlay, J., and Parkin, D. M. 1997  
Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990  
Eur.J.Cancer 33, 1075-1107
- 6 Bootz, F., Breuninger, H., Draf, W., Ganzer, U., Glanz, H., Hagen, R., Howaldt, H.-P., von Ilberg, C., Iro, H., Maier, H., Müller, R.-P., Merbenthaler, H.-J., Steiner, W., Wendt, G., and Werner, JA. 1999  
Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. AWMF
- 7 Boysen, M., Natvig, K., Winther, F. O., and Tausjo, J. 1985  
Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck  
J.Otolaryngol. 14, 211-214
- 8 Boysen, M., Lovdal, O., Tausjo, J., and Winther, F. 1992  
The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck  
Eur.J.Cancer 28, 426-430

- 9 Braams, J. W., Pruijm, J., Nikkels, P. G., Roodenburg, J. L., Vaalburg, W., and Vermey, A. 1996  
Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT  
J.Nucl.Med. 37, 897-901
- 10 Bruneton, J. N., Roux, P., Caramella, E., Demard, F., Vallicioni, J., and Chauvel, P. 1984  
Ear, nose, and throat cancer: ultrasound diagnosis of metastasis to cervical lymph nodes  
Radiology 152, 771-773
- 11 Castelijns, J. A. and van den Brekel, M. W. 2001  
Detection of lymph node metastases in the neck: radiologic criteria  
AJNR Am.J.Neuroradiol. 22, 3-4
- 12 Chong, V. F., Fan, Y. F., and Khoo, J. B. 1996  
MRI features of cervical nodal necrosis in metastatic disease  
Clin.Radiol. 51, 103-109
- 13 de Visscher, A. V. and Manni, J. J. 1994  
Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense?  
Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. 120, 934-939
- 14 Dellian, M., Mast, G., and Zimmermann, F. 2003  
Nachsorgeempfehlung bei malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich  
In: Wollenberg, B., Zimmermann, F.(Hrsg.) Manual Kopf-Hals-Malignome 2003 by Tumorzentrum München und W.Zuckschwerdt Verlag München 3. Auflage, 123-127
- 15 Dewes, W., Gritzmann, N., Hirschner, A., and Koischwitz, D. 1996  
High resolution small parts sonography (7.5 MHz) of the head and neck region  
Radiologe 36, 12-21

- 16 Eichhorn, T., Schroeder, H. G., Glanz, H., and Schwerk, W. B. 1987  
Role of sonography in post-therapeutic control of tumors of the head and neck area  
HNO 35, 462-467
- 17 Eichhorn, T., Schroeder, H. G., Glanz, H., and Schwerk, W. B. 1987  
Histologically controlled comparison of palpation and sonography in the diagnosis of cervical lymph node metastases  
Laryngol.Rhinol.Otol.(Stuttg) 66, 266-274
- 18 Eichhorn, T., Schroeder, H. G., and Schwerk, W. B. 1988  
Experiences with B scan sonography as a diagnostic imaging procedure in the specialty of ENT  
HNO 36, 16-21
- 19 Eida, S., Sumi, M., Yonetsu, K., Kimura, Y., and Nakamura, T. 2003  
Combination of helical CT and Doppler sonography in the follow-up of patients with clinical N0 stage neck disease and oral cancer  
AJNR Am.J.Neuroradiol. 24, 312-318
- 20 Gritzmann, N. 2005  
Sonography of the neck: current potentials and limitations  
Ultraschall Med. 26, 185-196
- 21 Haas, I., Hauser, U., and Ganzer, U. 2001  
The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients  
Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 258, 177-183
- 22 Jäger, L. 2003  
Bildgebende Diagnostik: MRT, CT, Sonographie, Angiographie, PET und Szintigraphie  
In: Wollenberg, B., Zimmermann, F.(Hrsg.) Manual Kopf-Hals-Malignome 2003 by Tumorzentrum München und W.Zuckschwerdt Verlag München 3. Auflage, 22-28

- 23 Layland, M. K., Sessions, D. G., and Lenox, J. 2005  
The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+  
Laryngoscope 115, 629-639
- 24 Leemans, C. R., Tiwari, R., Nauta, J. J., van, d. W., I, and Snow, G. B. 1993  
Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma  
Cancer 71, 452-456
- 25 Leicher-Duber, A., Bleier, R., Duber, C., and Thelen, M. 1991  
Regional lymph node metastases in malignant tumors of the head and neck: value of diagnostic procedures  
Laryngorhinootologie 70, 27-31
- 26 Lenz, M. 1992  
Computerized tomography and magnetic resonance tomography in head-neck tumors. Methods, chief criteria, differential diagnosis and clinical results  
Fortschr.Geb.Rontgenstrahlen Neuen Bildgeb.Verfahr.Erganzungsbd. 130, 1-199
- 27 Lingen, M. W., Emami, B., and Clark, J. I. 2000  
New therapeutic strategies for the treatment and prevention of head and neck cancer  
Expert.Opin.Investig.Drugs 9, 2855-2872
- 28 Marchant, F. E., Lowry, L. D., Moffitt, J. J., and Sabbagh, R. 1993  
Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck  
Am.J.Otolaryngol. 14, 88-93

- 29 Nieuwenhuis, E. J., Castelijns, J. A., Pijpers, R., van den Brekel, M. W., Brakenhoff, R. H., van, d. W., I, Snow, G. B., and Leemans, C. R. 2002  
Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?  
Head Neck 24, 282-289
- 30 Parsons, J. T., Mendenhall, W. M., Stringer, S. P., Cassisi, N. J., and Million, R. R. 1997  
An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity  
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 39, 137-148
- 31 Quetz, J. U., Rohr, S., Hoffmann, P., Wustrow, J., and Mertens, J. 1991  
B-image sonography in lymph node staging of the head and neck area. A comparison with palpation, computerized and magnetic resonance tomography  
HNO 39, 61-63
- 32 Remmert, S., Rottmann, M., Reichenbach, M., Sommer, K., and Friedrich, H. J. 2001  
Lymph node metastasis in head-neck tumors  
Laryngorhinootologie 80, 27-35
- 33 Ross, M. R., Schomer, D. F., Chappell, P., and Enzmann, D. R. 1994  
MR imaging of head and neck tumors: comparison of T1-weighted contrast-enhanced fat-suppressed images with conventional T2-weighted and fast spin-echo T2-weighted images  
AJR Am.J.Roentgenol. 163, 173-178
- 34 Schlesinger-Raab, A., Lang, S., Seuer-Vogt, M. K., and Hölzel, D. 2003  
Zur Epidemiologie der Kopf-Hals-Malignome  
In: Wollenberg, B., Zimmermann, F.(Hrsg.) Manual Kopf-Hals-Malignome 2003 by Tumorzentrum München und W.Zuckschwerdt Verlag München 3. Auflage

- 35 Snow, G. B. 1992  
Follow-up in patients treated for head and neck cancer: how frequent,  
how thorough and for how long?  
Eur.J.Cancer 28, 315-316
- 36 Som, P. M. 1992  
Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and  
differential diagnosis  
AJR Am.J.Roentgenol. 158, 961-969
- 37 Steinkamp, H. J., Hosten, N., Langer, R., Mathe, F., Ehritt, C., and Felix, R. 1992  
Cervical lymph node metastases. The sonographic demonstration of  
malignancy  
Rofo 156, 135-141
- 38 Steinkamp, H. J., Knobber, D., Schedel, H., Maurer, J., and Felix, R. 1993  
Palpation and sonography in after-care of head-neck tumor patients:  
comparison of ultrasound tumor entity parameters  
Laryngorhinootologie 72, 431-438
- 39 Szmaja, Z., Wierzbicka, M., and Kordylewska, M. 1999  
The value of ultrasound examination in preoperative neck assessment and  
in early diagnosis of nodal recurrences in the follow-up of patients  
operated for laryngeal cancer  
Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 256, 415-417
- 40 van den Brekel, M. W., Castelijns, J. A., Stel, H. V., Luth, W. J., Valk, J., van, d.  
W., I, and Snow, G. B. 1991  
Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-  
needle aspiration cytology  
Radiology 180, 457-461
- 41 van Dongen, G. A., Leverstein, H., Roos, J. C., Quak, J. J., van den Brekel, M.  
W., van Lingen, A., Martens, H. J., Castelijns, J. A., Visser, G. W., Meijer,  
C. J., and . 1992  
Radioimmunoscintigraphy of head and neck cancer using 99mTc-labeled  
monoclonal antibody E48 F(ab')<sub>2</sub>  
Cancer Res. 52, 2569-2574

- 42 Wierzbicka, M., Szyfter, W., Kaczmarek, J., and Szmeja, Z. 2002  
Effect of ultrasonography on postoperative changes in treatment of neck lymph nodes and improvement of long term results in patients with laryngeal neoplasms  
Otolaryngol.Pol. 56, 31-38
- 43 Wolfensberger, M. 1988  
Consumption and value of regular after care by patients with squamous cell carcinomas of the larynx, mouth cavity and pharynx  
HNO 36, 28-32
- 44 Yuasa, K., Kawazu, T., Kunitake, N., Uehara, S., Omagari, J., Yoshiura, K., Nakayama, E., and Kanda, S. 2000  
Sonography for the detection of cervical lymph node metastases among patients with tongue cancer: criteria for early detection and assessment of follow-up examination intervals  
AJNR Am.J.Neuroradiol. 21, 1127-1132
- 45 Zimmermann F., Munker R., Purmale, L., Siefert, A., Mast, G., and Wollenberg, B. 2003  
Zweitkarzinome, Tumorrezidive und Metastasen  
In: Wollenberg, B., Zimmermann, F.(Hrsg.) Manual Kopf-Hals-Malignome 2003 by Tumorzentrum München und W.Zuckschwerdt Verlag München 3. Auflage, 270-273

## 8. Anhang

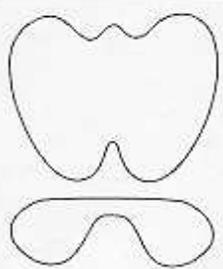
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 6: Stadieneinteilung von Plattenepithelkarzinomen (UICC 2002)**

# BEFUNDBOGEN KOPF-HALS-SONOGRAPHIE

Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Uni Kiel, Direktorin: Prof. Dr. P. Ambrosch

Datum \_\_\_\_\_ Untersuchungsnr. \_\_\_\_\_ Erstuntersuchung   
 Name \_\_\_\_\_ Untersucher \_\_\_\_\_ Kontrolluntersuchung   
 Vorname \_\_\_\_\_ Foto \_\_\_\_\_ Sono-Feinnadelpunktion   
 Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Video \_\_\_\_\_   
 Diagnose \_\_\_\_\_  
 Fragestellung \_\_\_\_\_

Organschema	Beschreibung	Bemerkung																																																																																																
<div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: small;">Halsweichteile, Speicheldrüsen, Gefäße</div> 	<p>Untersuchung re <input type="checkbox"/> li <input type="checkbox"/> Normalbefund re <input type="checkbox"/> li <input type="checkbox"/></p> <p>pathol. Struktur</p> <table style="width: 100%; font-size: x-small;"> <tr> <td>Nr.</td> <td>Textur</td> <td>Nr.</td> <td>Größe (mm)</td> <td>re</td> <td>li</td> <td>Textur</td> <td>re</td> <td>li</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> homogen</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> normal</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> inhomogen</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> homogen</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echodicht</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> inhomogen</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echoarm</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> echodicht</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echofrei</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> echoarm</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td></td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> echofrei</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td></td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> vergrößert</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <table style="width: 100%; font-size: x-small;"> <tr> <td>Nr.</td> <td>Kontur</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td colspan="2">Organgröße</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> glatt</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> klein</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> unscharf</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> normal</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> unregelm.</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> groß</td> </tr> </table> <p>Gefäße:</p>	Nr.	Textur	Nr.	Größe (mm)	re	li	Textur	re	li	_____	<input type="checkbox"/> homogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> inhomogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> echoarm	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echodicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> echofrei	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echoarm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echofrei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> vergrößert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nr.	Kontur	_____	x x	Organgröße		_____	<input type="checkbox"/> glatt	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> klein	_____	<input type="checkbox"/> unscharf	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> normal	_____	<input type="checkbox"/> unregelm.	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> groß	
Nr.	Textur	Nr.	Größe (mm)	re	li	Textur	re	li																																																																																										
_____	<input type="checkbox"/> homogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
_____	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
_____	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> inhomogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
_____	<input type="checkbox"/> echoarm	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echodicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
_____	<input type="checkbox"/> echofrei	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echoarm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
_____		_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echofrei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
_____		_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> vergrößert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																										
Nr.	Kontur	_____	x x	Organgröße																																																																																														
_____	<input type="checkbox"/> glatt	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> klein																																																																																													
_____	<input type="checkbox"/> unscharf	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> normal																																																																																													
_____	<input type="checkbox"/> unregelm.	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> groß																																																																																													
<div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: small;">Schilddrüse</div> 	<p>Untersuchung <input type="checkbox"/> Normalbefund re <input type="checkbox"/> li <input type="checkbox"/></p> <p>pathol. Struktur</p> <table style="width: 100%; font-size: x-small;"> <tr> <td>Nr.</td> <td>Textur</td> <td>Nr.</td> <td>Größe (mm)</td> <td>re</td> <td>li</td> <td>Textur</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> homogen</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> normal</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> inhomogen</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> homogen</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echodicht</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> inhomogen</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echoarm</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> echodicht</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echofrei</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> echoarm</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td></td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> echofrei</td> </tr> </table> <table style="width: 100%; font-size: x-small;"> <tr> <td>Nr.</td> <td>Kontur</td> <td>Volumen (ml)</td> <td>Organgröße</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> glatt</td> <td>_____ rechts</td> <td><input type="checkbox"/> klein</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> unscharf</td> <td>_____ links</td> <td><input type="checkbox"/> normal</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> unregelm.</td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> groß</td> </tr> </table>	Nr.	Textur	Nr.	Größe (mm)	re	li	Textur	_____	<input type="checkbox"/> homogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> normal	_____	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> homogen	_____	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	<input type="checkbox"/> echoarm	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	<input type="checkbox"/> echofrei	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echoarm	_____		_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echofrei	Nr.	Kontur	Volumen (ml)	Organgröße	_____	<input type="checkbox"/> glatt	_____ rechts	<input type="checkbox"/> klein	_____	<input type="checkbox"/> unscharf	_____ links	<input type="checkbox"/> normal	_____	<input type="checkbox"/> unregelm.		<input type="checkbox"/> groß																																
Nr.	Textur	Nr.	Größe (mm)	re	li	Textur																																																																																												
_____	<input type="checkbox"/> homogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> normal																																																																																												
_____	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> homogen																																																																																												
_____	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> inhomogen																																																																																												
_____	<input type="checkbox"/> echoarm	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echodicht																																																																																												
_____	<input type="checkbox"/> echofrei	_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echoarm																																																																																												
_____		_____	x x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> echofrei																																																																																												
Nr.	Kontur	Volumen (ml)	Organgröße																																																																																															
_____	<input type="checkbox"/> glatt	_____ rechts	<input type="checkbox"/> klein																																																																																															
_____	<input type="checkbox"/> unscharf	_____ links	<input type="checkbox"/> normal																																																																																															
_____	<input type="checkbox"/> unregelm.		<input type="checkbox"/> groß																																																																																															
<div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: small;">Mundboden</div> 	<p>Untersuchung <input type="checkbox"/> Normalbefund re <input type="checkbox"/> li <input type="checkbox"/></p> <p>pathol. Struktur</p> <table style="width: 100%; font-size: x-small;"> <tr> <td>Nr.</td> <td>Textur</td> <td>Nr.</td> <td>Größe (mm)</td> <td>Nr.</td> <td>Kontur</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> homogen</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> glatt</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> inhomogen</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> unscharf</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echodicht</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> unregelmäßig</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echoarm</td> <td>_____</td> <td>x x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><input type="checkbox"/> echofrei</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Nr.	Textur	Nr.	Größe (mm)	Nr.	Kontur	_____	<input type="checkbox"/> homogen	_____	x x	_____	<input type="checkbox"/> glatt	_____	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	x x	_____	<input type="checkbox"/> unscharf	_____	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	x x	_____	<input type="checkbox"/> unregelmäßig	_____	<input type="checkbox"/> echoarm	_____	x x			_____	<input type="checkbox"/> echofrei																																																																	
Nr.	Textur	Nr.	Größe (mm)	Nr.	Kontur																																																																																													
_____	<input type="checkbox"/> homogen	_____	x x	_____	<input type="checkbox"/> glatt																																																																																													
_____	<input type="checkbox"/> inhomogen	_____	x x	_____	<input type="checkbox"/> unscharf																																																																																													
_____	<input type="checkbox"/> echodicht	_____	x x	_____	<input type="checkbox"/> unregelmäßig																																																																																													
_____	<input type="checkbox"/> echoarm	_____	x x																																																																																															
_____	<input type="checkbox"/> echofrei																																																																																																	

Beurteilung \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Empfehlung \_\_\_\_\_  
 Auswärtige Sonographie  CT  MRT  Zytologie  Histologie  OP  Radiatio  PCF

**Abbildung 22: Befundbogen der Kopf-Hals-Sonographie mit topographischer Befundskizze**



## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Lokalisation des Primarius .....	10
Abbildung 2: Verteilung der Metastasen nach Lokalisation des Primarius.....	10
Abbildung 3: Verteilung der Tumorstadien im untersuchten Patientengut nach UICC klassifiziert.....	11
Abbildung 4: Nachsorgestatus der Patienten zum Endpunkt der Datenerhebung .....	11
Abbildung 5: Verteilung der Metastasenart.....	15
Abbildung 6: Verlauf des Metastasenauftretens.....	16
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des Metastasenauftretens in Halbjahresintervallen	16
Abbildung 8: Verteilung der Metastasen innerhalb der ersten 24 Monate.....	17
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung des Auftretens von Primär- und Sekundärmetastasen in Halbjahresintervallen .....	17
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives metastasenfreies Überleben nach Primariusdiagnose.....	18
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: frühmetastasenfreies Überleben.....	19
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: kumulatives spätmetastasenfreies Überleben.....	19
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: metastasenresiduumfreies Überleben.....	20
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: metastasenrezidivfreies Überleben .....	21
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: spätmetastasenrezidivfreies Überleben .....	21
Abbildung 16: Kumulatives metastasenfreies Überleben bei Primär- und Sekundärmetastasen nach Primarius- bzw. primärer Metastasentherapie .....	23
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives Überleben der Metastasen mit und ohne Therapieoption .....	24
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve; Vergleich des kumulativen Überlebens der Primär- und Sekundärmetastasen .....	25
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives Überleben der Primärmetastasen nach Diagnose mit und ohne Therapieoption.....	26
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve; kumulatives Überleben der Sekundärmetastasen nach Diagnose mit und ohne Therapieoption.....	27
Abbildung 21: Schema der sonographischen Nachsorge des lateralen Halses bei Plattenepithelkarzinomen .....	34
Abbildung 22: Befundbogen der Kopf-Hals-Sonographie mit topographischer Befundskizze .....	46
Abbildung 23: Nachsorgeanschriften und Antwortbogen .....	47

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Nachsorgeschema der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für Tumoren mit geringem Progressionsrisiko .....	5
Tabelle 2: Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie .....	12
Tabelle 3: Nomenklatur der Metastasen .....	13
Tabelle 4: Therapieoptionen der verschiedenen Metastasen.....	22
Tabelle 5: Fallzusammenfassung.....	24
Tabelle 6: Stadieneinteilung von Plattenepithelkarzinomen (UICC 2002) .....	45

## 11. Danksagung

Für die Möglichkeit meine Dissertation an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Plastische Operationen der Universität zu Lübeck durchführen zu können, danke ich Frau Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg.

Frau Prof. Dr. med. Petra Ambrosch danke ich für die umfangreiche Bereitstellung der Arbeitsmittel und den unbegrenzten Zugang zum Tumorarchiv des Universitätsklinikums für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universität zu Kiel.

Herrn Oberarzt Dr. med. Joachim Quetz danke ich für die Überlassung der akribisch geführten Daten der sonografischen Tumornachsorge der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universität zu Kiel.

Bei Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich und bei Frau Dipl.-Math. Ulrike Schulz, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Campus Kiel, möchte ich mich für die konstruktive Zusammenarbeit in allen statistischen Fragestellungen bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Jens Meyer Oberarzt der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität zu Lübeck für seine außerordentliche, fachkundige und unermüdliche Betreuung und die fortwährende motivierende Ansprache.

## 12. Lebenslauf

Daniel Winter	geb. 06.08.78	Wolfsburg
Abitur	07/98	Theodor-Heuss- Gymnasium Wolfsburg
Medizinstudium	11/99 – 03/05	Kiel
Praktisches Jahr (Chirurgie)	04/05 – 08/05	Kiel /SKH
(Gynäkologie)	08/05 – 11/05	Rendsburg / KKH
(Innere Medizin)	11/05 – 03/06	Kiel / SKH
Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe	seit 10/06	Diakonissenanstalt zu Flensburg

Kiel, den 22.07.08