

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-, Gesichtschirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.s. U. Joos -

Multiple Primärtumoren der Mundhöhle

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Schulze, Anna Lisa
aus Warendorf

2009

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. J. Piffkó
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Á. Bánkfalvi
Tag der mündlichen Prüfung:	30.03.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-, Gesichtschirurgie
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c.s. U. Joos –
Referent: Prof. Dr. Dr. J. Piffkó
Koreferent: Prof. Dr. Á. Bánkfalvi

Zusammenfassung

Multiple Primärtumoren der Mundhöhle

Schulze, Anna Lisa

In den letzten Jahrzehnten konnte eine zunehmende Inzidenz der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich beobachtet werden. Obwohl die Therapiemöglichkeiten dieser Karzinome deutlich verbessert werden konnten, hat die Überlebensrate keinen Anstieg erfahren.

Das Auftreten von Zweitkarzinomen im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes wird dafür ebenso als ursächlich betrachtet wie für Therapiemisserfolge und Tod bei Patienten mit Tumoren im frühen Stadium. Ziel unserer Studie war es, Zusammenhänge zwischen der Inzidenz von Sekundärtumoren und verschiedenen tumorbiologischen bzw. patientenbezogenen Faktoren (Rezidivbildung, Metastasierung, Lokalisation, tumorfreie Intervalle und Noxenkonsum) darzustellen, sowie die Auswirkungen unterschiedlicher Risiken auf die Latenzzeiten zwischen den einzelnen Tumorgeschehen zu untersuchen.

Im Zeitraum zwischen 1993 und 2004 wurden in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Münster 541 Patienten wegen eines malignen Tumors im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes behandelt. Nach Selektion des Patientengutes blieben 44 Patienten (8,13%), die aufgrund eines multiplen Auftretens von Karzinomen für unsere Studie berücksichtigt wurden. Von diesen Patienten entwickelten 14 (34%) auch ein drittes Karzinom. Der Altersdurchschnitt des Patientenkollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 54,8 Jahren, Männer waren doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Bei 78% der untersuchten Tumoren handelte es sich um Plattenepithelkarzinomen. Von den Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes verstarben, erlagen 83% ihrem Tumorleiden; die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit liegt bei 62 Monaten.

Die Karzinome verteilten sich auf die einzelnen Lokalisationen wie folgt: Mundboden 27%, Zunge 22%, Mundhöhle 18%, Lunge 8%, Larynx 7%, Pharynx 7%, Kopf 7%, sonstige Lokalisationen 4%. Pharynxkarzinome hatten die schlechteste Prognose. Nach einem Index tumor in diesem Bereich wurde bereits nach durchschnittlich 0,8 Monaten ein Sekundärtumor diagnostiziert. Im Gesamtkollektiv beträgt die tumorfreie Zeit nach Erstdiagnose 63,5 Monate. Zusammenhänge zwischen der Länge der Latenzzeit bzw. der Entstehung eines Drittkarzinoms mit den untersuchten Faktoren konnten nicht festgestellt werden.

Die Hypothese, dass der Einfluss von Nikotin und Alkohol auf das Epithel eine multizentrische Karzinogenese fördert, konnte gestärkt werden. Ebenfalls konnte bestätigt werden, dass übermäßiger Tabakkonsum zu einer Verschlechterung der Prognose führt. Insgesamt zeigt sich, dass die bisher verwendeten Parameter keinen Rückschluss auf die Prognose zulassen. Das führt zu dem Schluss, dass die weiterführende Forschung bezüglich der Tumordinvasionsfront und der entsprechenden Biomarken für eine Therapieverbesserung der Oralkarzinome unabdingbar ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2009

Widmung

Meinen Lieben

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	11
2.1 Patienten	11
2.2 Methoden.....	12
2.2.1 Auswertung der Patientenakten.....	12
2.2.2 Definition.....	12
2.2.3 Statistik.....	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Patientendaten.....	17
3.1.1 Inzidenz	17
3.1.2 Geschlechterverteilung	17
3.1.3 Altersverteilung	18
3.1.4 Allgemeine Erkrankungen.....	20
3.1.5 Progression	21
3.1.6 Alkohol- und Tabakkonsum	27
3.2 Tumordaten	30
3.2.1 Tumorlokalisation.....	30
3.2.2 TNM-Status	34
3.2.3 Tumorstadium.....	35
3.2.4 Histologischer Grad	37
3.2.5 Histologische Diagnose	38
3.3 Vergleich Patienten ohne/mit Tertiärtumor	40

3.4	Latenzzeiten	47
3.4.1	Abhängig vom Stadium.....	47
3.4.2	Abhängigkeit von Tumorlokalisation	48
3.4.3	Abhängigkeit von Alkohol- und Tabakkonsum	50
3.5	Prognosefaktoren und Mortalität.....	51
4.	Diskussion	68
	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	76
	Danksagung.....	85
	Lebenslauf	86
	ANHANG	87
	Abbildungsverzeichnis	87
	Tabellenverzeichnis	89

1. Einleitung

Von allen malignen Tumoren machen die der Mundhöhle und des Oropharynx etwa 4-5% aus. Mehr als 85% davon sind Plattenepithelkarzinome, deren jährliche Inzidenz in Deutschland etwa 10.000 beträgt. Global betrachtet ist die Tendenz steigend. [50]

In den letzten Jahrzehnten konnte ein Zuwachs der Karzinome der Regionen der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx beobachtet werden. Obwohl die Therapiemöglichkeiten dieser Karzinome deutlich verbessert werden konnten, hat die Überlebensrate in den letzten Jahren keinen Anstieg erfahren. Sie bleibt auch beim Ausbleiben von Rezidiven unter dem Durchschnitt. Die Ursache dafür ist besonders im Auftreten von Zweitkarzinomen in der Region des oberen Aerodigestivtraktes zu suchen. [26, 43, 60, 61, 62, 70, 96]

Auch für Therapiemisserfolge und Tod bei Patienten mit Tumoren im frühen Stadium wird das Auftreten von Zweitkarzinomen als ursächlich gesehen. [61, 73] Popella und Mitarbeiter stellten außerdem fest, dass Patienten mit multizentrischer Kanzerisierung oder Feldkanzerisierung ein bis zu fünfmal höheres Risiko der Entwicklung eines Sekundärkarzinoms tragen. [85]

Überblick Feldkanzerisierung und multiple Tumoren

1889 erwähnte Billroth als Erster mehrere eigenständige Karzinome beim Patienten. [6]

Warren und Gates fanden 1932 bei 3,7% von über 1000 durchgeführten Autopsien Mehrfachkarzinome. [93]

Slaughter und Mitarbeiter führten 1953 die Begriffe „field cancerisation“ und „condamned mucosa“ ein. Dabei gehen sie davon aus, dass Karzinogene auf die gesamte Mukosa des oberen Aerodigestivtraktes einwirken und so das Auftreten multipler Tumoren fördern. [97]

Aus den Regionen Verdauungstrakt, Haut, Atmungs- und Urogenitalsystem sind multiple Karzinome bekannt, inzwischen sollen diese jedoch am häufigsten in der Mukosa des oberen Aerodigestivtraktes auftreten. [59]

Es wird heute von einer Inzidenz von 5% - 30% bei multiplen Mundhöhlenkarzinomen ausgegangen, wobei Popella und Mitarbeiter 1999 im Beobachtungszeitraum zwischen 1985 und 1994 einen deutlichen Anstieg beobachten konnten. [85]

Kleinasser hat bei der Untersuchung sehr früher Karzinome der Mundhöhle das Auftreten des Karzinoms gleichzeitig an mehreren lokal von einander getrennten Stellen entdeckt. Diese oftmals um eine Hauptentartung gruppierten Einzelherde verbinden sich jedoch bald zu einem größeren Herd (= multizentrische Kanzerisierung). [56]

Das Entstehen eines Sekundärtumors wird ebenfalls durch die Verlängerung der Überlebenszeit durch verbesserte Therapiemöglichkeiten ermöglicht. Aber auch das Erkennen von multiplen Malignomen wird durch verbesserte prätherapeutische Untersuchungen und engmaschige posttherapeutische Nachsorge von Tumorpatienten gesteigert.

Karzinogenese aufgrund exogener Faktoren

Die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt wird als multifaktorielles exogenes Geschehen betrachtet. Für die Tumorgenese entscheidende Risikofaktoren sind insbesondere anhaltender übermäßiger Alkohol- und Tabakkonsum. [67]

Maier und Sennwald kommen zu dem Schluss, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein zwei- bis viermal höheres Risiko tragen, Karzinome im Bereich der Mundhöhle zu entwickeln. [65] Kommt noch ein starker Konsum von Alkohol hinzu, so gehen McCoy und Wynder [68] und Blot und Mitarbeiter [8] von einem sechs- bis fünfzehn Mal erhöhtem Risiko aus. Der Alkohol sorgt für

eine Erhöhung der Permeabilität der Mundschleimhaut, so dass der Tabak direkt karzinogen auf die Epithelzellen wirkt. [89,98] In einem geringeren Maße sind unzureichende Mundhygiene und prothesenbedingte Reizungen der Mundschleimhaut als exogene Risikofaktoren anzusehen. [67]

Weitere Faktoren der multifaktoriellen Tumorgenese sind endogenen Ursprungs.

Karzinogenese aufgrund endogener Faktoren

DNA-Mutation: Punktmutation, Amplifikation, Translokationen oder Deletion

Eine längere Einwirkung von kanzerogenen Noxen kann zu verschiedenen epithelialen Zelltransformationen in unterschiedlichen Regionen führen. Diese Ersttransformationen können sich durch die Mukosa ausbreiten, dadurch kann es in weiteren Regionen zu neuen Mutationen gleichen klonalen Ursprungs kommen.

Bedi und Mitarbeiter suchten mit ihrer Studie nach einem Beweis, dass multiplen Kopf-Hals-Tumoren einem gemeinsamen klonalen Ursprung entstammen. In der Studie wurde ein Allelverlust in den Chromosomen 9p und 3p als frühes Ereignis bei der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren identifiziert. Das gleiche Verlustmuster im Primär- und Sekundärtumor beweist, dass beiden Tumoren derselbe genetische Klon zugrunde liegt. [4]

Die neoplastischen Zellen sind aufgrund ihrer genetischen Veränderung den übrigen Zellen des Nachbargewebes überlegen. Die Tochterzellen dieser neoplastischen Zellen tragen die Transformation in sich, zusammen mit eigenen Zellveränderungen werden sie zu einem heterozygoten Klon. Diese Zellveränderungen summieren sich und führen somit zu einer erhöhten Aggressivität; damit werden diese Zellen im Tumor dominierend. [4]

Thomson und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie heraus, dass auch in augenscheinlich gesunder Mukosa, kontralateral der Tumorregion entnommen, genetische Veränderungen vorliegen. Diese genetischen Veränderungen summieren

sich bei der Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms bis hin zu einer invasiven Neoplasie. Einige dieser DNA-Mutationen aktivieren Onkogene, die dann mit einigen Tumorsuppressorgenen und verschiedenen epithelialen Wachstumsfaktoren reagieren. [100]

Todd und Mitarbeiter untersuchten in einer Studie die regulierenden Prozesse bei der Tumorentstehung. Eine kanzerogene Veränderung findet demnach nur Zelle für Zelle statt, laut der Studie existiert keine Weiterleitung zwischen den einzelnen Zellen. Die genetischen Veränderungen bestehen aus Punktmutation, Amplifikation, Translokationen oder Deletion.

Aktivierung von Onkogenen, Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie eine gesteigerte Produktion oder autokrine Stimulation von Wachstumsfaktoren sind maßgeblich an der Karzinogenese beteiligt. [103]

Tumorsuppressorgen p53

Ein entscheidender Punkt in der Karzinogenese ist die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, ermöglicht durch Punktmutationen, Verlust/Löschung von Allelen, Neuordnung in beiden Genkopien usw. Dabei gilt p53 als Haupttumorsuppressorgen, gemeinsam mit dem Retinoblastomgen pRb und weiteren assoziierten Genen wie p16, p21, p27.

p53 ist verantwortlich für die Signaltransduktion, es vermittelt einen Zellzyklusstopp in Zellen mit geschädigter DNA, stimuliert damit die DNA-Reparatur und induziert Apoptose. Bei 60% der oralen Plattenepithelkarzinome findet man p53-Mutationen als frühes Ereignis der Tumorgenese. In unterschiedlichen Studien wurde bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen das mutierte p53 gegen den Wildtyp ausgetauscht. In Kombination mit Chemotherapie führte das zu positiven vorläufigen Ergebnissen.

Experimente haben p53 und doc-1 (homolog zum Tumornekrosefaktor) bei malignen oralen Keratinozyten nachgewiesen. Das p53 war in 70% der Fälle mu-

tiert – diese Mutation lässt die Tumoren weiter wachsen, da das p53 seine Funktion als Regulator der DNA-Synthese nicht mehr erfüllen kann. [103]

Chung und Mitarbeiter fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen p53-Mutationen und Tabakkonsum bei Tumoren aus dem Kopf-Hals-Bereich. Keinen Zusammenhang konnten sie hingegen feststellen zwischen p53-Mutation und Tumorgröße, Lokalisation, Grad und tumorfreiem Intervall. Mutationen in p53 zeigten bei Lokalrezidiven und Metastasen eine klonale Loyalität, wohingegen sie bei sekundären Primärkarzinomen nicht übereinstimmten, dies ist ein möglicher Beweis für eine unabhängige Tumorgenese. [14]

Gallo und Mitarbeiter untersuchten das Auftreten von p53-Überexpression als frühes Ereignis der Kanzerogenese und konnten belegen, dass Patienten, die von einem erhöhten Zigarettenkonsum berichten, signifikant erhöhte p53-Mutationen aufweisen. Sie konnten p53 als potenten Biomarker identifizieren, der mit dem Prozess der Feldkanzerisierung einhergeht und damit bereits ein frühes Stadium identifizieren kann. So kann selbst histologisch unauffällige Mukosa nach Tabak- und anderem Noxeneinfluss bereits eine p53-Expression zeigen, welche die Möglichkeit auf die Entstehung eines weiteren Karzinoms ankündigt. [41, 42]

Tabor und Mitarbeiter fordern im Anschluss an ihre Studie eine neue Terminologie und Einteilung in sekundären Primärtumor (Primärtumor bezeichnet den zuerst entstandenen Tumor – im Gegensatz zu Tochtergeschwülsten/Metastasen), dem eine unabhängige Entwicklung zugrunde liegt, und sekundärem Feldtumor, der sich aus dem gleichen genetischen Feld entwickelt. Sie untersuchten das Bild des Allelverlustes und der p53-Mutationen bei Patienten mit einem Sekundärtumor. Waren diese in beiden Tumoren gleich, werteten sie das als Beweis für eine klonale Beziehung der beiden Geschehen. Das führte zu der Hypothese, dass eine genetisch veränderte Zelle zu einem Feld führt, aus dem wiederum zwei Klone hervorgehen, aus denen jeweils ein Tumor entsteht. Daraus folgt, dass große genetisch veränderte Felder die Entstehung von Sekundären Primärtumoren begünstigen. [99]

TGF, ras-Gene und C-Myc

Der Transforming-Growth Factor (TGF) ist der Prototyp einer großen Anzahl von Cytokinen. Er gilt als Indikator für eine schnelle Proliferation und genetische Instabilität, da er schon früh durch das hyperplastische Epithel ausgeschüttet wird. Später erfolgt die Ausschüttung durch die inflammatorischen Zellen des entzündlichen Infiltrates. Es hat sich herausgestellt, dass Patienten mit Tumoren im oberen Kopf-Hals-Bereich mit einer Überexpression von TGF eine kürzere Gesamtüberlebenszeit haben.

Auch Membranrezeptoren spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der Genexpression und Zellfunktion. Bei der oralen Karzinogenese ist eine erhöhte Produktion von epidermalen Growth-Factor Rezeptoren (EGFR) zu finden. Maligne Zellen besitzen fünf- bis fünfzigmal mehr EGF-Rezeptoren als nicht entartete Zellen.

Resümierend gibt es verschiedene Möglichkeiten der Beeinflussung der Tumorentstehung durch intrazelluläre Messenger.

So bleibt beispielsweise K-ras nach einer Punktmutation aktiviert, dadurch kann die Signalübermittlung nicht durch die Hydrolyse beendet werden und die Zelle wächst immer weiter. 15% aller Humantumoren tragen mutierte H-ras oder K-ras, also Veränderungen in Signalübertragungswegen von der Zelloberfläche zum Zytoplasma.

Transkriptionsfaktoren wie z. B. c-Myc können auch genetisch verändert sein. Eine Amplifikation des c-Myc-Gens steigert die Tumorzell-Modifikation und trägt damit zu einem niedrigeren Differenzierungsgrad bei.

MIB-1 und AgNOR

MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der mit Zellen reagiert, die sich in der späten G₀-Phase, S-Phase, G₂-Phase und M-Phase des Zellzyklus befinden. Deswegen eignet sich der Antikörper zur Analyse der Proliferationsrate von ma-

lignen Tumoren. Der Antikörper MIB-1 ist an paraffineingebetteten Tumorschnitten anwendbar.

Mit Hilfe der AgNOR-Färbemethode werden argyrophile (Ag), Nucleolusorganisierende-Regionen (NOR) assoziierte Proteine in Zellkernen selektiv dargestellt. In verschiedenen Studien wurde die Bedeutung der Quantität der AgNOR-Partikel bzw. deren Fläche (NORA) als Marker für zelluläre proliferative Aktivität belegt. Bei einigen Tumoren erlaubte die AgNOR-Analyse eine Aussage über deren Malignitätsgrad und Prognose.

In Studien von Piffkó und Mitarbeiter [1, 2, 5, 82, 83] hat sich herausgestellt, dass die MIB-1-Labeling Indizes, die im Vergleich zum Tumorzentrum an der Tumordinvasionsfront (ITF) bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle signifikant erhöht sind, keine Korrelation mit dem klinischen Bild und der Prognose der untersuchten Patienten zeigen.

Dagegen ist die AgNOR-Expression an der invasiven Tumorfront ein unabhängiger Prognoseparameter in der gleichen Tumorlokalisation.

Weitere Analysen beweisen, dass MIB-1 und AgNOR-Expression eine signifikante Zunahme mit steigendem Dysplasiegrad bis hin zum invasiven Karzinom zeigen. Auch die Adhäsionsmoleküle CD44, E-cadherin und β -Catenin zeigten sich bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle als potentielle klinische Prognosefaktoren. [1, 82, 83]

Problematik der Definition von sekundären Primärtumoren

Die Definition der sekundären Primärtumoren stammt aus dem Jahr 1932. Warren und Gates forderten die Einhaltung folgender Kriterien: Jeder der Tumoren musste eine eindeutige Malignität aufweisen, die Tumoren mussten mindestens 2 cm voneinander entfernt sein, es musste ausgeschlossen werden, dass es sich um eine gegenseitige Metastase handelt. [93]

Braakhuis und Mitarbeiter hielten eine Überarbeitung der Definition und der Klassifikation für notwendig, basierend auf molekularen Untersuchungen der Tumoren und des umliegenden genetisch veränderten Mukosafeldes. Ihrem Vorschlag folgend sollte die aktuelle Unterteilung in echte sekundäre Primärtumoren, Lokalrezidiven, sekundäre Feldtumoren, entstanden aus der gleichen veränderten Feldmukosa wie der Primärtumor, und Metastasen erfolgen. [9]

Für die Therapie kann die Definition aufgrund molekularer Basis entscheidend sein, insbesondere im Hinblick auf die Prävention von Patienten, die aufgrund ihrer genetischen Prädisposition als Risikogruppe eingestuft werden. Als Beispiel hierfür ist p53 anzuführen, welches die höchste Mutationsrate mit extrem variablen Mutationen bei Krebserkrankungen aufweist, besonders häufig bei Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt.

Spezifische und sensitive Tumormarker liefern ein neues Wissen, welches über eine neue Klassifikation des Tumorgeschehens zu einer verbesserten Therapie und Prognose führen kann. [9]

Ansätze zukünftiger Entwicklungen

Da in den letzten Jahren eine zunehmende Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zu beobachten ist, widmet sich ein Teil der Forschung der Früherkennung, insbesondere von multiplem Tumorgeschehen. Trotz intensiver Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten ist die Überlebensrate immer noch konstant niedrig. Ein möglicher Grund für die ungenaue Einschätzung der Prognose und die daraus resultierende Über- oder Unterbehandlung der Patienten ist der oft geringe prognostische Wert von konventionellen Prognosefaktoren wie TNM-Klassifizierung, histologischem Grad, Tumorlokalisation in Bezug auf eine adäquate Therapieplanung. Neuere pathologische, biologische und molekulare Marker jedoch, die für die Prognosebestimmung besser geeignet erscheinen, sind noch nicht ausreichend getestet, da entweder das jeweils verfügbare Patientenkollektiv zu klein ist, oder es keine laborüber-

greifenden Vorgehensstandards gibt und oftmals unterschiedliche Therapiestrategien zugrunde liegen.

Ein Ansatz zur verbesserten Einschätzung von prognostischen und prädiktiven Faktoren bei oralen Plattenepithelkarzinomen ist die Untersuchung der Tumorinvasionsfront. Studien dazu bestätigen bereits die unabhängige Bedeutung des Grads und der Expression verschiedener molekularer Marker an der Tumorinvasionsfront für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. [82, 83] Da bei immunhistochemischen Untersuchungen der Invasion in verschiedenen Laboratorien mit jeweils anderen Antikörpern gearbeitet wird, ist ein Vergleich zwischen einzelnen Studien problematisch.

Als häufigste chromosomale Abnormalität bei Kopf-Hals-Tumoren ist ein Allelverlust auf dem kurzen Arm des Chromosoms 9 (9p) zu beobachten. In 72% der Tumoren liegt ein Verlust der Heterozygotität (sog. Loss of Heterozygosity) vor.

Patridge und Mitarbeiter fanden bei bestimmter Loss of Heterozygosity ein reduziertes Gesamtüberleben und eine um 25% gesteigerte Todesrate. Beobachtet wurde außerdem eine verkürzte Lebenszeit in Korrelation zu Mutationen des epithelialen Growth Factor (EGF) in 30% der Fälle. [81]

In bis zu 80% der oralen Plattenepithelkarzinome, insbesondere bei Tonsillenkarzinomen, ist eine Infektion mit HPV 16 und HPV 18 festzustellen, damit zählen diese zu den wichtigsten möglicherweise verantwortlichen Viren, wobei jedoch zur Zeit noch keine Evidenz für eine prognostische Relevanz vorliegt. Einen positiven therapeutischen Einfluss verspricht die Infektion des Tumors mit Herpes Simplex oder CNYX-C15 Viren. [5]

Da die aktuellen prognostischen Faktoren sich zur effektiven Therapieplanung als ungeeignet erwiesen haben, findet ein radikaler Wechsel in prognostischen Studien statt. Der Hauptfokus liegt dabei auf Untersuchungen zur Bestimmung der biologischen Aggressivität von Tumoren. Sehr viel versprechend scheint die Bedeutung der Tumorinvasionsfront. Es konnte verlässlich bestätigt werden, dass ein histopathologischer Malignitätsgrad bei Plattenepithelkarzinomen der

Mundhöhle besonders an der Tumorinvasionsfront der verlässlichste prognostische Parameter ist. Die Tumorinvasionsfront besteht aus Tumorsubpopulationen mit erhöhter Proliferationsaktivität und niedrigerem Differenzierungsgrad. Hier sind molekulare und morphologische Charakteristika besser beurteilbar als an anderen Bereichen des Tumors. Histomorphologische und molekulare Parameter sind potente Mittel um ein prognostisches System zu entwickeln, das die biologischen Unterschiede von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes besser reflektiert und genauere Vorhersagen des klinischen Ergebnisses oder Antworten auf eine spezielle angewandte Therapie möglich macht. [81, 82, 83, 1, 2, 5]

Ziel unserer Studie war es, Zusammenhänge zwischen der Inzidenz von Sekundärtumoren und verschiedenen tumorbiologischen bzw. patientenbezogenen Faktoren darzustellen. Außerdem untersuchten wir die Auswirkungen unterschiedlicher Risikoparameter auf die Latenzzeiten zwischen den einzelnen Tumorgeschehen. Analysiert wurden dabei die Daten von 44 Patienten mit multiplen Tumoren, die im Zeitraum von 1993 bis 2004 wegen eines Primärtumors im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Zahnklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität vorstellig und behandelt wurden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In dieser retrospektiven Studie untersuchten wir die Krankenakten von Patienten, bei denen multiple Primärtumore in der Mundhöhle, an der Zunge, im Oropharynx oder im oberen Aerodigestivtrakt aufgetreten sind. In die Analyse flossen die Daten der Patienten ein, die sich in der Zeit vom 01.01.1993 bis zum 31.12.2003 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in stationärer Behandlung wegen ihres Tumorleidens befanden. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 541 Patienten behandelt, von denen aufgrund des multiplen Tumorgeschehens 44 (15 weibliche, 29 männliche) für die Auswertung in die Studie aufgenommen wurden.

Die Informationen über das Patientenkollektiv, das die für die Studie relevanten Kriterien erfüllt, entstammen

- den Krankenakten aus dem Archiv der ambulanten Tumor-Nachsorge der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKM Münster
- den pathohistologischen Berichten des Gerhard-Domagk-Institutes für Pathologie der WWU Münster
- dem Onkologischen Schwerpunkt Münster e.V.

Alle Diagnosen waren histologisch bestätigt und wurden nach den Bestimmungen der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) mit Hilfe des TNM-Systems klassifiziert. [104]

2.2 Methoden

2.2.1 Auswertung der Patientenakten

Um die Daten des Patientenkollektives verarbeiten zu können, wurde eine Microsoft Exceltabelle erstellt. In diese wurden die verschiedenen Parameter, die den Patientenakten und den pathohistologischen Berichten entnommen wurden, eingegeben.

Registrierte Parameter waren:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Zeitpunkt der Diagnose des Primär-, Sekundär- und Tertiärtumors
- Alter bei der Diagnose des Primär-, Sekundär- und Tertiärtumors in Jahren
- Täglicher Nikotin- und Alkoholkonsum
- Allgemeine Grunderkrankungen
- Zeitpunkt der letzten Konsultation
- Todesdatum
- Todesursache
- Gesamtüberleben in Monaten
- Tumorfremie Überlebensintervalle in Monaten
- Therapie des Primär-, Sekundär- und Tertiärtumors
- Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen und Rezidiven
- Pathohistologische Befunde (Tumorart, Differenzierungsgrad, R-Stadium)
- Klinischer Befund (Größe, Lokalisation des Tumors)

2.2.2 Definition

Primärkarzinom: Der zuerst aufgetretene Tumor wurde als Primärkarzinom bezeichnet.

Zweit-, Drittkarzinom: Die weiteren Karzinome wurden nach Warren und Gates definiert: [93]

- Tumoren, histologisch maligne eingestuft
- Tumoren durch intakte Mukosa von mindestens 2 cm Breite von einander getrennt
- Tumoren sind keine Metastasen oder Rezidive des Primärkarzinoms

Abhängig vom Diagnosezeitpunkt wurde unterteilt in

- Synchroner Karzinome: Diagnose des Zweitkarzinoms innerhalb von sechs Monaten nach Diagnose des Erstkarzinoms
- Metachrone Karzinome: Diagnose des Sekundärkarzinoms später als sechs Monate nach Diagnose des Primärkarzinoms

Primärkarzinom: Indextumor
 Sekundärkarzinom: zweiter Primärtumor
 Tertiärtumor: dritter Primärtumor

Rezidiv: Das Wort Rezidiv kommt aus dem lateinischen und bedeutet Rückfall im Sinne einer Krankheit = Wiedererkrankung, es ist definiert als erneutes Auftreten einer Krankheit, die vollständig kuriert schien. Ein Rezidiv sollte zunächst histologisch oder zytologisch nachgewiesen werden.

Der Malignitätsgrad von Plattenepithelkarzinomen wird abhängig von Proliferationsaktivität und Entdifferenzierung bestimmt. Dieser Grad laut WHO wird eingeteilt in:

Grad 1: gut differenziert
 Grad 2: mäßig differenziert und
 Grad 3: schlecht differenziert

Zur klinischen und pathologischen Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome dient die folgende Einteilung der UICC. Diese wurde 1973 entwickelt und dann 1978, 1987 und 1997 überarbeitet.

Das TNM-Schema baut auf den Hauptkriterien der Tumorerkrankung auf.

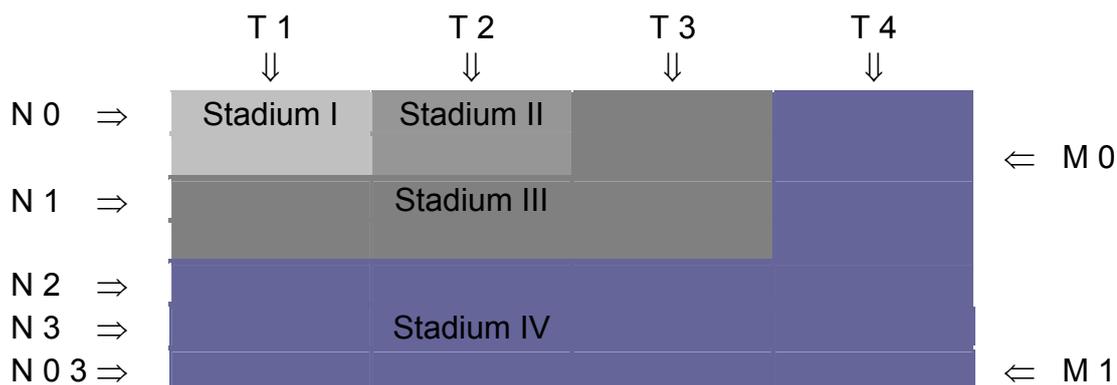
- T = Tumor: Größe des Primärtumors
- N = Nodi lymphatici: regionärer Lymphknotenbefall
- M = Metastasen: Fernmetastasen

Die Einteilung gilt wie folgt:

- Tx = Primärtumor nicht beurteilbar
- Tis = Carcinoma in situ
- T0 = kein Anhalt für Primärtumor
- T1 = Primärtumor maximal \varnothing 2 cm
- T2 = Primärtumor $\varnothing > 2 \text{ cm} \leq 4 \text{ cm}$
- T3 = Primärtumor maximal $\varnothing > 4 \text{ cm}$
- T4 = Primärtumor mit Invasion in benachbarte Strukturen
- Nx = regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
- N1 = Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, $\leq 3 \text{ cm}$ in maximaler Ausdehnung
- N2a = Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, $< 3 \text{ cm}$ und $\geq 6 \text{ cm}$ in maximale Ausdehnung
- N2b = Metastase in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, $\geq 6 \text{ cm}$ in maximaler Ausdehnung
- N2c = Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, $\leq 6 \text{ cm}$ in maximaler Ausdehnung
- N3 = Metastase(n) in Lymphknoten, $> 6 \text{ cm}$ in maximaler Ausdehnung
- Mx = Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 = keine Fernmetastasen nachweisbar
- M1 = Fernmetastasen vorhanden

Als Ergebnis der Einteilungen nach den TNM-Kategorien erhält man die folgende Tumorformel. Diese ist nach der UICC Grundlage für die Einteilung der Tumoren in Stadien. [104]

Abbildung 1: Tumorformel



Folgende Standardisierungskriterien wurden angewandt, um quantitative Aussagen über den Tabak- und Alkoholkonsum der Patienten treffen zu können.

Für die Beurteilung des Alkoholgehaltes in Gramm Ethanol/Volumeneinheit wurde für eine Flasche Bier von 0,5 Liter Volumen ausgegangen. Bei einem Alkoholgehalt von 4 Volumenprozenten ergab sich ein Wert von 20 Gramm Ethanol pro Flasche. Für den durchschnittlichen Ethanolgehalt in Wein wurde von 10 Volumenprozent ausgegangen, so dass bei einem Mittelwert aus 0,7-Liter- und 1-Liter-Flaschen ein Gehalt von 85 Gramm Ethanol pro Flasche Wein errechnet wurde. Für ein Glas Schnaps mit einem durchschnittlichen Inhalt von 20 Milliliter und 30 Volumenprozent ergab sich ein mittelwertiger Ethanolgehalt von 6 Gramm.

Da die Patienten Mengen in Gläsern oder Flaschen angaben, konnte daraus durch Multiplikation mit den errechneten Grammzahlen die Menge des täglichen Alkoholkonsums bestimmt werden.

Für die Berechnung des durchschnittlichen täglichen Tabakkonsums wurde bei einer Zigarette von einem Tabakgehalt von 0,8 Gramm, bei Pfeifen von 3

Gramm pro Pfeifenfüllung und bei einer Zigarre von 4 Gramm ausgegangen. Aus den Stückangaben der Patienten konnte so durch Multiplikation der tägliche durchschnittliche Tabakkonsum errechnet werden.

Eine Unterteilung hinsichtlich der Rauch- und Trinkgewohnheiten in folgende Gruppen erschien sinnvoll:

Tabak	0	=	kein Tabakkonsum
	1	=	≤ 16 g Tabak täglich
	2	=	≥ 16 g Tabak täglich
Alkohol	0	=	kein Alkoholkonsum
	1	=	gelegentlicher Alkoholkonsum ≤ 20 g Ethanol
	2	=	20-80 g Ethanol täglich/regelmäßig
	3	=	≥ 80 g Ethanol täglich/regelmäßig
	4	=	abstinent nach Alkoholabusus

2.2.3 Statistik

Die Erfassungstabelle sowie die deskriptiven Statistiken und Graphiken wurden mit dem Programm Microsoft Excel X für Mac erstellt. Abhängigkeiten zwischen zwei Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Tests und Fischer-Test auf Signifikanz geprüft. Überlebenszeit und Latenzzeit bis zum Auftreten von Sekundär- bzw. Tertiärkarzinomen wurden mit dem Test nach Kaplan und Meier in Überlebenskurven dargestellt, verglichen und mit Hilfe des Logrank-Test auf Signifikanz geprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Inzidenz

Für unsere Studie wurden die Tumorakten von 541 Patienten ausgewertet. Bei 44 dieser Patienten war ein multiples Tumorgeschehen diagnostiziert. Die Inzidenz beträgt somit 8,13%.

3.1.2 Geschlechterverteilung

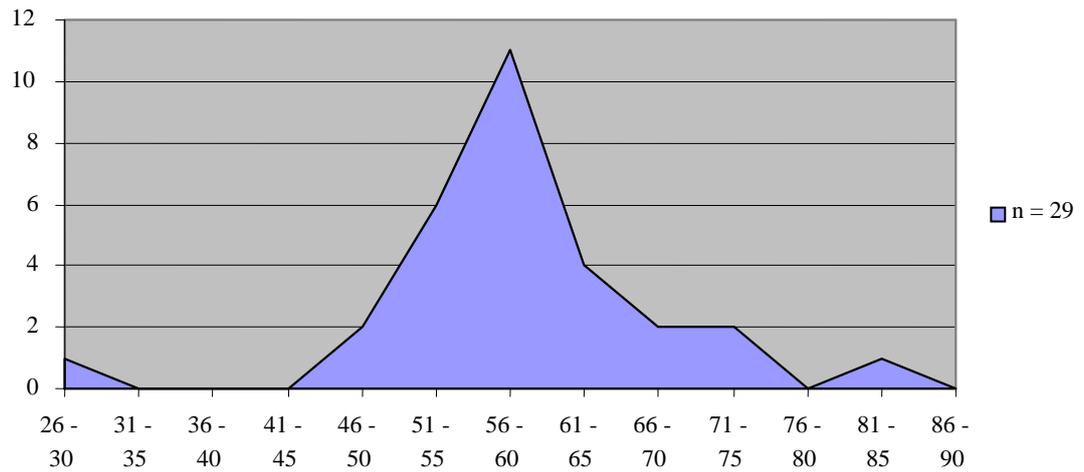
Tabelle1: Geschlechterverteilung

	Häufigkeit	Prozent
Männer	29	65,9
Frauen	15	34,1
Gesamt	44	100,0

Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektives zeigt ein Verhältnis von 2:1 von Männern zu Frauen. Dies bedeutet, dass doppelt so viele Männer wie Frauen von multiplen Karzinomen betroffen sind.

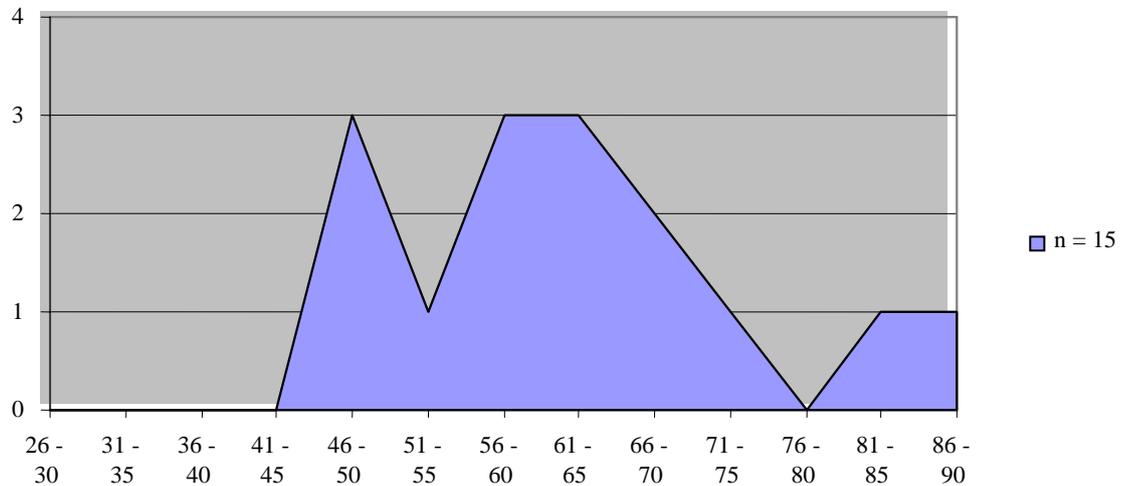
3.1.3 Altersverteilung

Abbildung 2: Altersverteilung Männer



Die Altersverteilung zeigt einen Altersgipfel bei den Männern bezüglich der Erstdiagnose bei 56-60 Jahren. Im Alter zwischen 31 und 45 sowie zwischen dem 76. und 80. Lebensjahr kamen keine Neuerkrankungen hinzu.

Abbildung 3: Altersverteilung Frauen



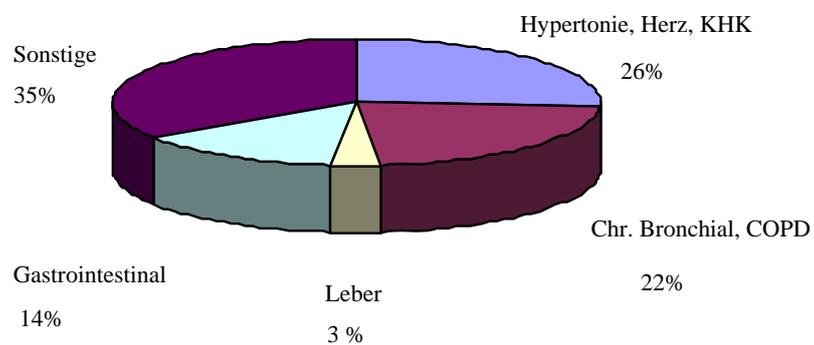
Bei der Altersverteilung der Frauen zeigt sich, dass vor dem 41. Lebensjahr keine Neuerkrankungen auftraten. Hingegen gibt es zwei Altersgipfel; einen zwischen 46 und 50, einen zwischen 56 und 65.

Tabelle 2: Alter bei Diagnose des Primär-, Sekundär- und Tertiärtumors

	Alter bei Primärtumor (J)	Alter bei Sekundärtumor (J)	Alter bei Tertiärtumor (J)
Mittelwert	55,75	60,18	61,93
Standardabweichung	10,899	10,302	13,679
Minimum	25	30	31
Maximum	89	90	83

3.1.4 Allgemeine Erkrankungen

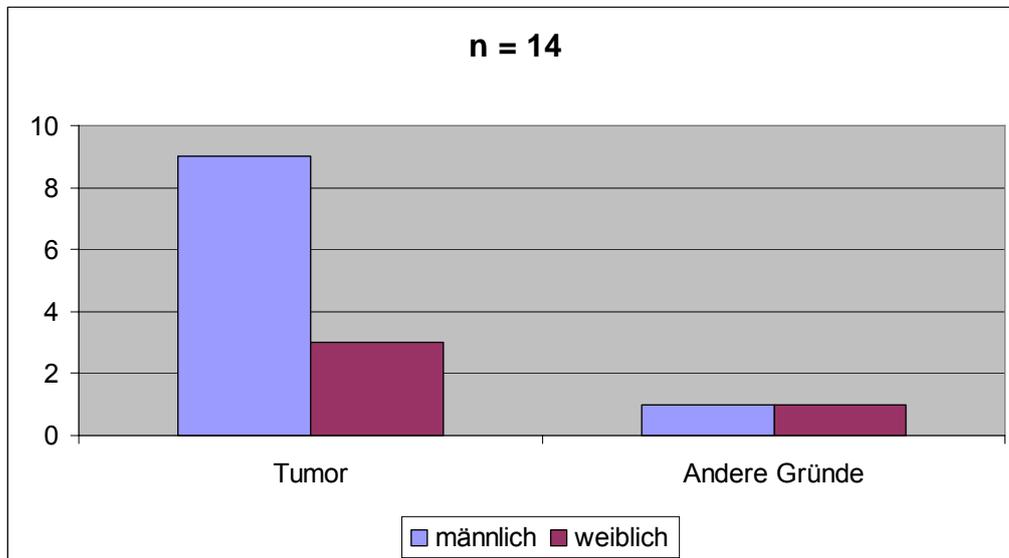
Abbildung 4: Allgemeine Erkrankungen



Aus dem Patientenkollektiv litten 26% der Patienten an Hypertonie und Herzerkrankungen, 22% an chronischen Bronchialerkrankungen, 14% an Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, 3% an Lebererkrankungen und 35% an sonstigen Erkrankungen wie beispielsweise Allergien und psychischen Leiden.

3.1.5 Progression

Abbildung 5: Todesursache



Es sind 14 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben, das entspricht einem Drittel des Gesamtkollektives (31,8%).

Zwölf Patienten erlagen ihrem Tumorleiden (27,3%), zwei verstarben aufgrund einer anderen Erkrankung (4,5%).

Der relative Anteil der Todesfälle durch den Tumor macht 85,7% aus.

Unter den Verstorbenen waren vier Frauen, zehn Männer, das entspricht einem Verhältnis von 1:2,5.

Das durchschnittliche Sterbealter lag bei 61,8 Jahren. Die kürzeste Überlebenszeit betrug 12 Monate und die längste 180 Monate. Daraus errechnet sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 62 Monaten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tabelle 3: Lokalisation der Metastasen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mundhöhle	1	2,3	8,3	8,3
	Halslymph- knoten	8	18,2	66,6	75,0
	Sonstige	3	6,8	25,0	100,0
	Gesamt	12	27,3	100,0	

Tabelle 4: Einfluss des Alters auf die Metastasenhäufigkeit

			Metastase		gesamt
			nein	ja	
Alter	≤ Mittelwert (56J)	Anzahl	17	8	25
		%	68,0%	32,0%	100,0%
	> Mittelwert (56J)	Anzahl	15	4	19
		%	78,9%	21,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	32	12	44
		%	72,7%	27,3%	100,0%

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 5: Einfluss des Nikotinkonsums auf die Metastasenhäufigkeit

			Metastase		Gesamt
			nein	ja	
Nikotin	Nein	Anzahl	13	2	15
		%	86,7%	13,3%	100,0%
	Ja	Anzahl	19	10	29
		%	65,5%	34,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	32	12	44
		%	72,7%	27,3%	100,0%

Bei Patienten, die rauchten, wurden fast dreimal häufiger Metastasen nachgewiesen; dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant (34,5% vs. 13,3%; $p=0,13$).

Tabelle 6: Einfluss des Alkoholkonsums auf die Metastasenhäufigkeit

			Metastase		gesamt
			nein	ja	
Alkohol	Nein	Anzahl	19	1	20
		%	95,0%	5,0%	100,0%
	Ja	Anzahl	13	11	24
		%	54,2%	45,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	32	12	44
		%	72,7%	27,3%	100,0%

Ein Alkoholkonsum war signifikant mit dem Auftreten von Metastasen assoziiert; dabei ging der Alkoholkonsum mit einer neunfach höheren Metastasenhäufigkeit einher (45,8% vs. 5,0%; $p=0,002$).

Tabelle 7: Einfluss der Lokalisation auf die Metastasenhäufigkeit

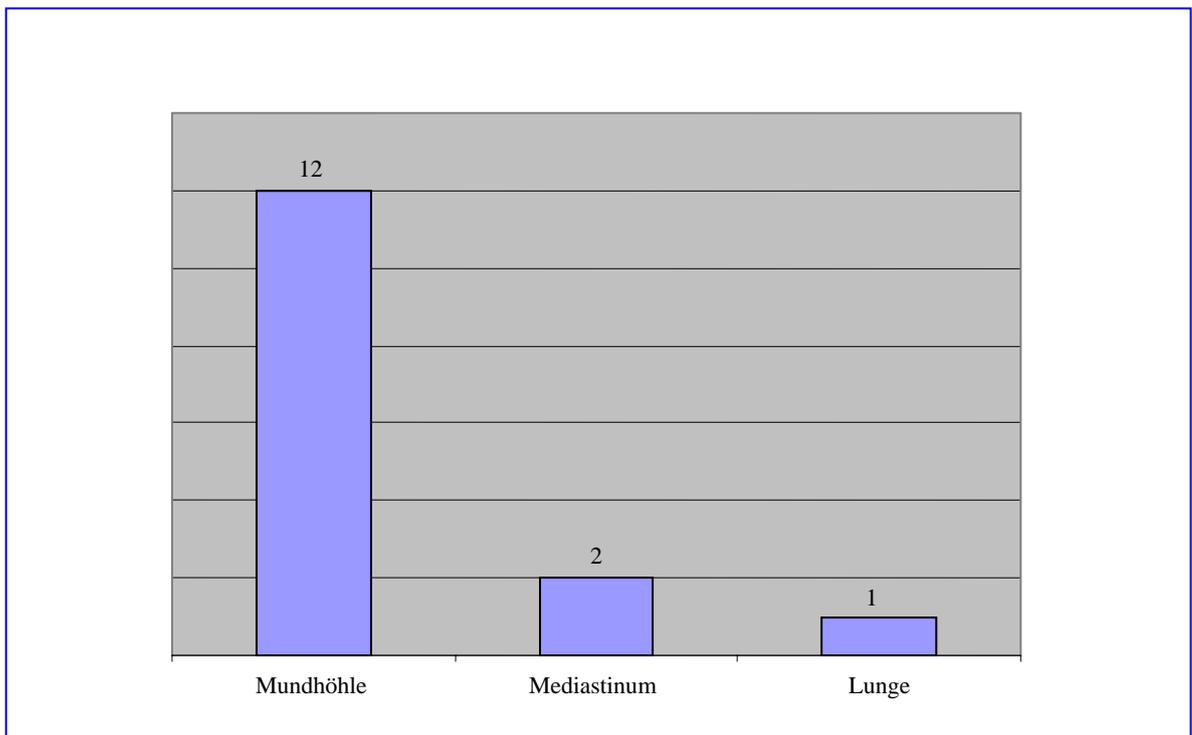
			Metastase		gesamt
			Nein	ja	
Lokalisation	Mund/Zunge	Anzahl	20	6	26
		%	76,9%	23,1%	100,0%
	Sonstige	Anzahl	12	6	18
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	32	12	44
		%	72,7%	27,3%	100,0%

Bei ungünstiger Lokalisation des Primärtumors traten tendenziell häufiger Metastasen auf (33,3% vs. 23,1%; $p=0,34$), die Assoziation war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 8: Lokalisation des Rezidivs

n=15		Häufigkeit	Prozent des Gesamtkollektivs
Gültig	Mundhöhle	12	27,3
	Mediastinum	2	4,5
	Lunge	1	2,3
	Gesamt	15	34,1 von 44 Patienten

Abbildung 6: Rezidivlokalisierung



Etwa ein Drittel der Patienten (n = 15) entwickelten ein Rezidiv, 80% davon in der Mundhöhle.

Tabelle 9: Einfluss des Alters auf die Rezidivhäufigkeit

			Rezidiv		gesamt
			nein	Ja	
Alter	≤ Mittelwert (56J)	Anzahl	15	8	23
		%	65,2%	34,8%	100,0%
	> Mittelwert (56J)	Anzahl	13	6	19
		%	68,4%	31,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	28	14	42
		%	66,7%	33,3%	100,0%

Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit.

Tabelle 10: Einfluss des Nikotins auf die Rezidivhäufigkeit

			Rezidiv		gesamt
			nein	Ja	
Nikotin	Nein	Anzahl	10	4	14
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	Ja	Anzahl	18	10	28
		%	64,3%	35,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	28	14	42
		%	66,7%	33,3%	100,0%

Ein Nikotinkonsum war mit gering erhöhter Rezidivhäufigkeit assoziiert, ohne dass jedoch statistische Signifikanz bestand (35,7% vs. 28,6%; $p=0,46$).

Tabelle 11: Einfluss des Alkoholkonsums auf die Rezidivhäufigkeit

			Rezidiv		gesamt
			nein	Ja	
Alkohol	Nein	Anzahl	13	6	19
		%	68,4%	31,6%	100,0%
	Ja	Anzahl	15	8	23
		%	65,2%	34,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	28	14	42
		%	66,7%	33,3%	100,0%

Der Alkoholkonsum war ohne signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven (34,8% vs. 31,6%; $p=0,55$).

Tabelle 12: Einfluss der Lokalisation auf die Rezidivhäufigkeit

			Rezidiv		gesamt
			nein	Ja	
Lokalisation	Mund/Zunge	Anzahl	18	7	25
		%	72,0%	28,0%	100,0%
	sonstige	Anzahl	10	7	17
		%	58,8%	41,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	28	14	42
		%	66,7%	33,3%	100,0%

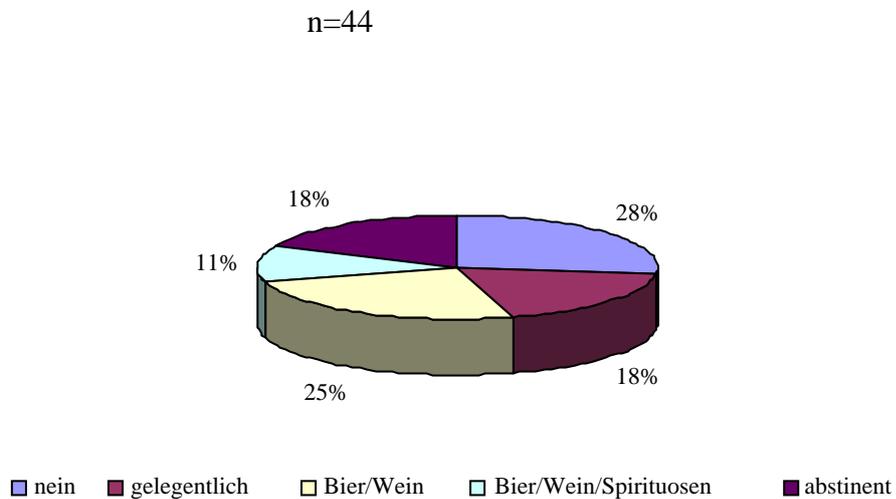
Patienten mit ungünstiger Lokalisation hatten einen deutlichen Trend zum Auftreten eines Rezidives (41,2% vs. 28,0%; $p=0,29$), dieser war jedoch nicht signifikant.

3.1.6 Alkohol- und Tabakkonsum

Tabelle 13: Alkohol- und Tabakkonsum

n = 44	Häufigkeit	Prozent	kumulierte Prozente
Nein	12	27,3	27,3
Gelegentlich	8	18,2	45,5
Bier/Wein	11	25,0	70,5
Bier/Wein/Spirituosen	5	11,4	81,8
Abstinent	8	18,2	100,0
Gesamt	44	100,0	

Abbildung 7: Alkoholkonsum



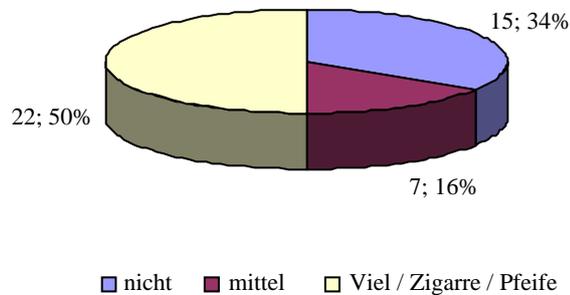
28% der Patienten gaben an, keinen Alkohol zu sich zu nehmen, 18% durchschnittlich eine Ethanolmenge von bis zu 20 g pro Tag, 25% 20-80 g und 11% über 80 g Ethanol.

18% waren nach früherem Alkoholabusus abstinent.

Tabelle 14: Nikotinkonsum

n = 44	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozenze
Nein	15	34,1	34,1
< 20 Zigaretten/die	7	15,9	50,0
≥ 20 Zigaretten oder Pfeife/die	22	50,0	100,0
Gesamt	44	100,0	

Abbildung 8: Nikotinkonsum



34% des Patientenkollektives gaben an, nicht bzw. nicht mehr zu rauchen, 16% berichteten von einem täglichen Tabakkonsum von 8-16 g und 50% von mehr als 16 g.

Tabelle 15: Korrelation zwischen Alkohol- und Tabakkonsum

Alkoholkonsum Tabakkonsum	0	1	2	3	4	Gesamt
0	8 18%	3 7%	2 5%	1 2%	0 0%	14 32%
1	2 5%	1 2%	2 5%	1 2%	2 5%	8 18%
2	3 7%	3 7%	8 18%	3 7%	5 11%	22 50%
Gesamt	13 30%	7 16%	12 28%	5 11%	7 16%	44 100%

Bringt man Alkoholkonsum und Tabakkonsum der erfassten Patienten in Relation zueinander, so zeigt sich eine Häufung derer, die angaben, weder zu rauchen noch zu trinken.

Eine weitere Häufung ist bei den starken Rauchern zu beobachten, die angaben, regelmäßig große Mengen Alkohol und Tabak zu konsumieren.

3.2 Tumordaten

3.2.1 Tumorlokalisation

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die genaue Verteilung der Tumoren auf die unterschiedlichen Lokalisationen. Bei der weiteren Bearbeitung der Daten wurden Mehrfachnennungen sinnvoll zusammengefasst, um eine bessere Auswertung zu ermöglichen.

Tabelle 16: Lokalisation der Primärtumoren

	Häufigkeit	Prozent
Mundboden	11	25,0
Zunge	5	11,4
Mundhöhle	10	22,7
Larynx/Ösophagus	1	2,3
Kopf	2	4,5
Sonstige	4	9,1
Mundboden + Zunge	5	11,4
Mundboden + Mundhöhle	2	4,5
Mundboden + Zunge + Mundhöhle	1	2,3
Zunge + Mundhöhle + Larynx/Ösophagus	1	2,3
Mundhöhle + Pharynx + Kopf	1	2,3
Larynx/Ösophagus + Pharynx	1	2,3
Gesamt	44	100,0

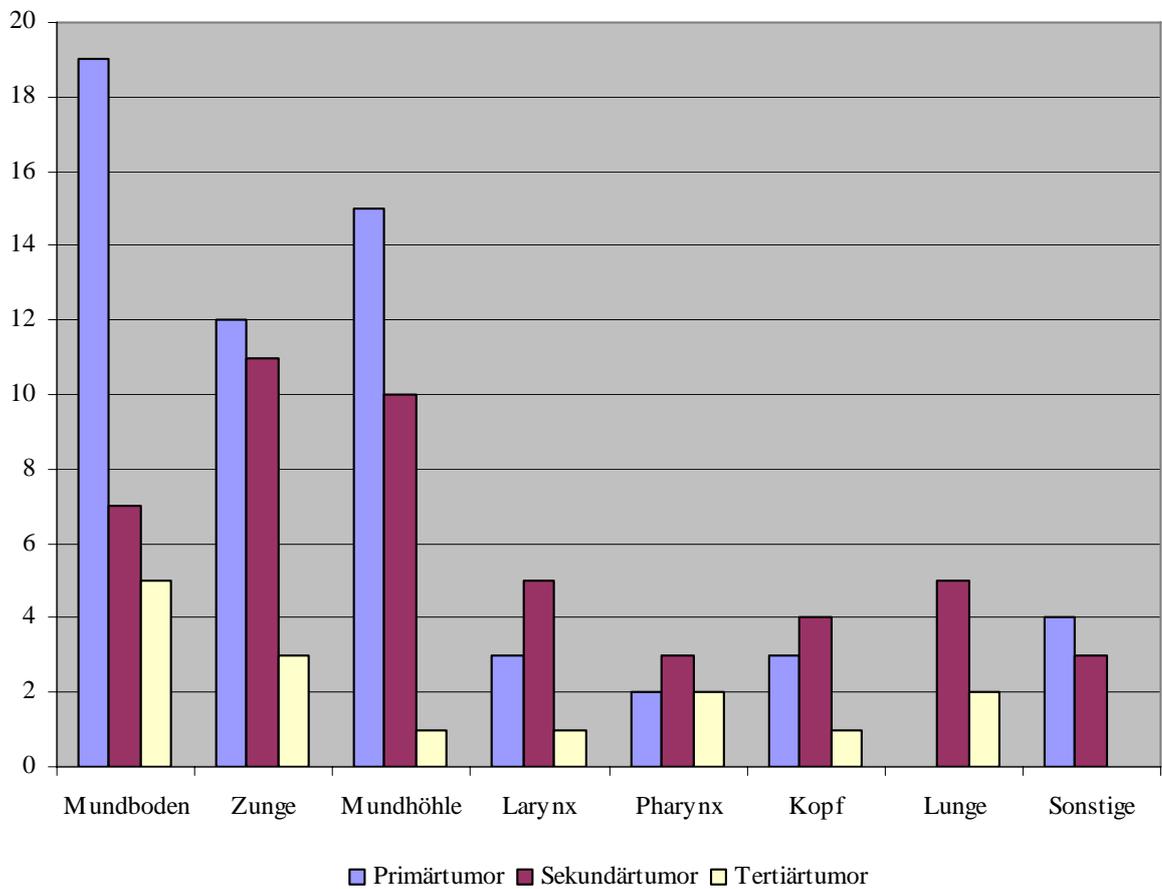
Tabelle 17: Lokalisation der Sekundärtumoren

	Häufigkeit	Prozent
Mundboden	3	6,8
Zunge	7	15,9
Mundhöhle	8	18,2
Larynx/Ösophagus	5	11,4
Pharynx	3	6,8
Kopf	4	9,1
Lunge	5	11,4
Sonstige	3	6,8
Mundboden + Zunge	3	6,8
Mundboden + Mundhöhle	1	2,3
Zunge + Mundhöhle	1	2,3
Gesamt	43	97,7

Tabelle 18: Lokalisation der Tertiärtumoren

	Häufigkeit	Prozent
Mundboden	4	9,1
Zunge	2	4,5
Mundhöhle	1	2,3
Pharynx/Ösophagus	1	2,3
Kopf	1	2,3
Lunge	2	4,5
Mundboden + Zunge	1	2,3
Larynx/Ösoph. + Pharynx	1	2,3
Gesamt	13	29,5

Abbildung 9: Vergleich der Tumorlokalisation



Im Vergleich zeigt sich, dass die meisten Tumoren in der Mundhöhle lokalisiert sind. Bei den Tertiärtumoren fällt eine Verschiebung von der Mundhöhle zu Lunge und Pharynx auf.

Tabelle 19: Vergleich der Tumorlokalisation von Primär-, Sekundär- und Tertiärtumoren

	Primärtumor	Sekundärtumor	Tertiärtumor	Mittelwert
Mundboden	33	15	33	27
Zunge	21	24	20	22
Mundhöhle	26	21	7	18
Larynx	5	10	7	7
Pharynx	3	6	13	7
Kopf	5	8	7	7
Lunge	0	10	13	8
Sonstige	7	6	0	4

(Angaben in %)

Im Vergleich der Tumorlokalisationen aller Tumoren zeigt sich die Häufigkeit in folgender Reihenfolge: Mundboden, Zunge, Mundhöhle, Lunge, Larynx, Pharynx, Kopf und sonstige Lokalisationen.

Tabelle 20: Lokalisation der Folgekarzinome

	Bronchialtrakt n = 34	Digestivtrakt n = 54
Gesamt		
Tabak 0	13	67
Tabak 1	14	57
Tabak 2	55	45
Alkohol 0	50	33
Alkohol 1	13	87
Alkohol 2	45	36
Alkohol 3	60	40
Alkohol 4	87	13

(Angaben in %)

Fasst man die dem Indextumor folgenden Tumore zusammen, so zeigt sich teilweise eine Lokalisationsfolge im Bronchial- und Digestivtrakt. Diese wurde in

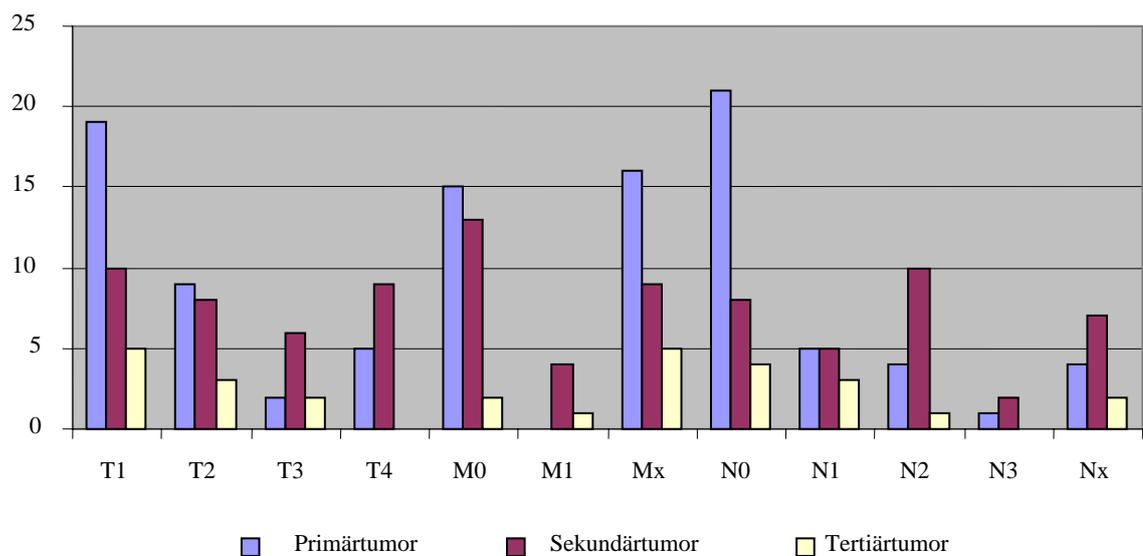
Abhängigkeit von Alkohol- und Tabakkonsum gesetzt. Dabei ist zu beobachten, dass die Lokalisationstendenz im Bronchialtrakt mit zunehmendem Tabakkonsum deutlich steigt.

Diese steigt auch bei sehr starken bzw. ehemals sehr starken Alkoholkonsum. Dieses Phänomen ist damit zu erklären, dass die meisten ‚Vieltrinker‘ auch starke Raucher sind.

3.2.2 TNM-Status

Abbildung 10: TMN im Vergleich von Primär-, Sekundär- und Tertiärtumoren

Angaben in n



Vergleicht man die TNM-Stadien von Primär-, Sekundär- und Tertiärtumoren, so fällt auf, dass das T1-Stadium bei Primärtumoren deutlich überwiegt, die Verteilung auf T2, T3 und T4 ist ausgewogen.

Bei Sekundärtumoren sind die Karzinome auf T1, T2, T3 und T4 gleichmäßig verteilt. Tertiärtumore des Stadiums T4 treten nicht auf, T1 wurde häufiger diagnostiziert als T2 und T3. Bei Primär-, Sekundär- und Tertiärtumor ist M0 etwa

gleich vertreten. M1 wird bei keinem Indextumor diagnostiziert, bei den Sekundärtumoren in vier Fällen, bei den Tertiärtumoren in einem Fall.

Bei der Betrachtung des Lymphknotenstatus fällt auf, dass 50% aller Indextumoren ohne Befall sind, die übrige Verteilung ist gleichmäßig.

Bei den Sekundärtumoren schwankt die Verteilung zwischen zwei und zehn Fällen. Bei den Tertiärtumoren wurde N3 in keinem Fall diagnostiziert, die übrige Verteilung ist gleichmäßig.

3.2.3 Tumorstadium

Tabelle 21: Primärtumor

Stadium	Häufigkeit	Prozente
1	16	47,1
2	5	14,7
3	4	11,8
4	9	26,5
gesamt	34	100,0

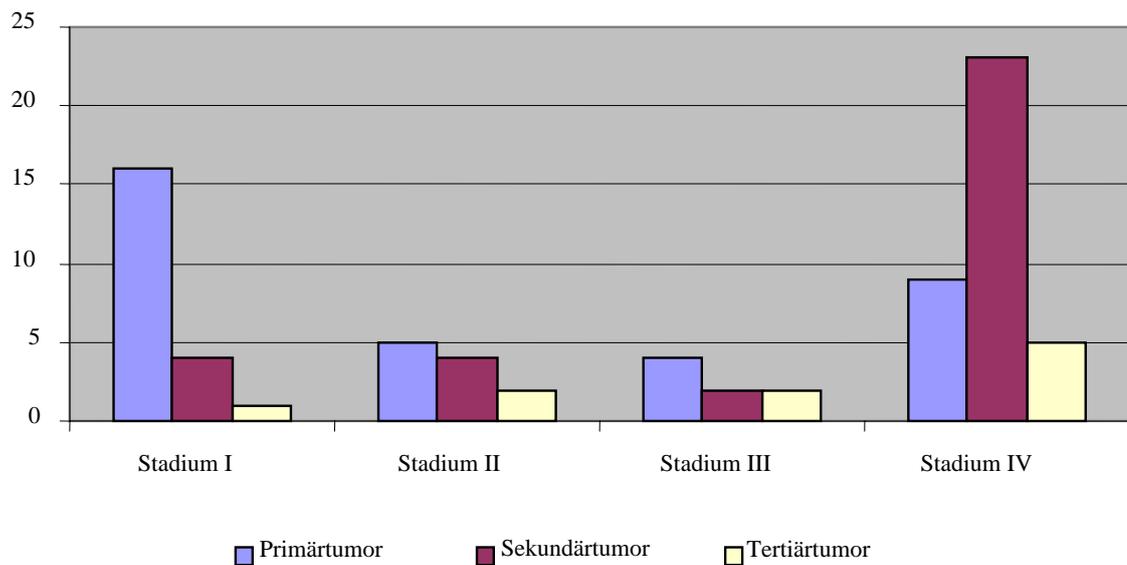
Tabelle 22: Sekundärtumor

Stadium	Häufigkeit	Prozente
1	4	12,1
2	4	12,1
3	2	6,1
4	23	69,7
gesamt	33	100,0

Tabelle 23: Tertiärtumor

Stadium	Häufigkeit	Prozente
1	1	10,0
2	2	20,0
3	2	20,0
4	5	50,0
gesamt	10	100,0

Abbildung 11: Vergleich der Tumorstadien von Primär-, Sekundär-, Tertiärtumoren



Fasst man die tabellarisch dargestellten Tumorstadien zusammen, so zeigt sich im Vergleich, dass die Primärtumoren zu 47% dem Stadium I angehören, zu 26% dem Stadium IV, zu 15% dem Stadium II und zu 12% dem Stadium III. 70% der Sekundärtumoren und 50% der Tertiärtumoren fallen ins Stadium IV, die übrige Verteilung ist gleichmäßig.

3.2.4 Histologischer Grad

Tabelle 24: Primärtumor

Stadium	Häufigkeit	Prozente
G1	2	8,7
G2	14	60,9
G3	3	13,0
G2-3	4	17,4
Gesamt	23	100,0

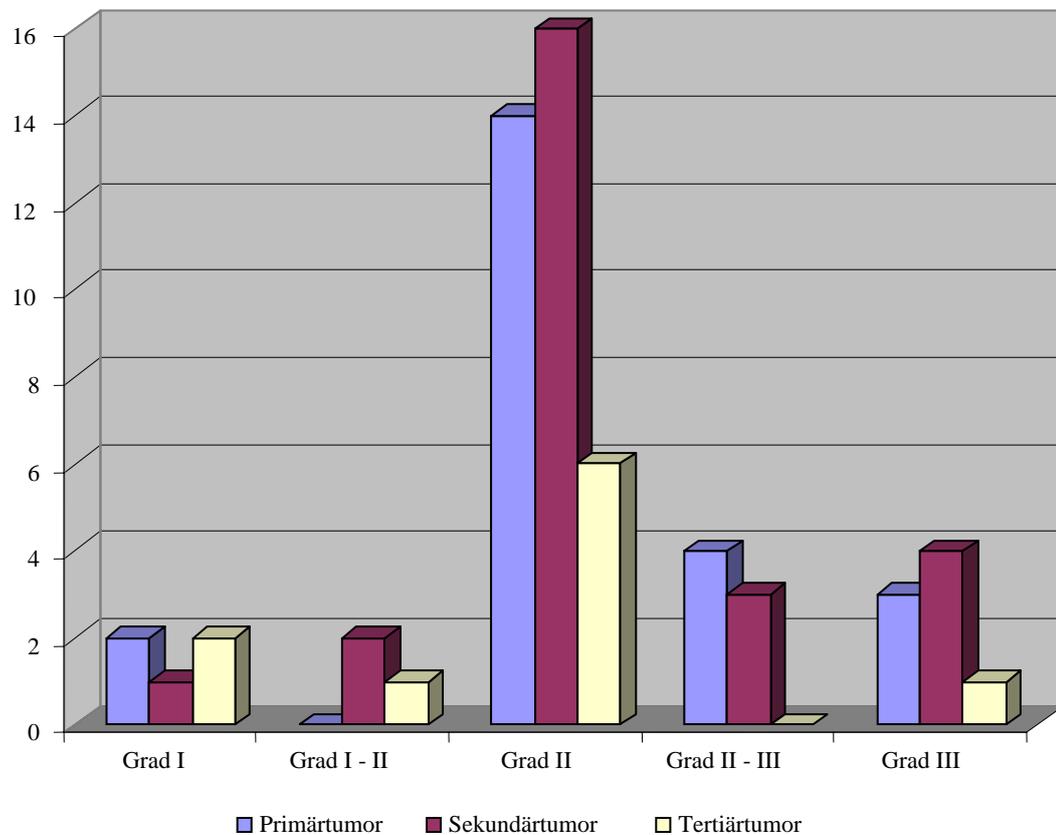
Tabelle 25: Sekundärtumor

Stadium	Häufigkeit	Prozente
G1	1	3,8
G2	16	61,5
G3	4	15,4
G2-3	3	11,5
G1-2	2	7,7
Gesamt	26	100,0

Tabelle 26: Tertiärtumor

Stadium	Häufigkeit	Prozente
G1	2	20,0
G2	6	60,0
G3	1	10,0
G1-2	1	10,0
Gesamt	10	100,0

Abbildung 12: Vergleich des histologischen Grads



Im Vergleich des histologischen Grads fällt das deutliche Überwiegen von Grad II bei Primär-, Sekundär- und Tertiärtumoren auf.

3.2.5 Histologische Diagnose

Tabelle 27: Primärtumor

histologische Diagnose	Häufigkeit	Prozente
PEC (= <i>Plattenepithelkarzinom</i>)	36	85,7
Andere	6	14,3
Gesamt	42	100,0

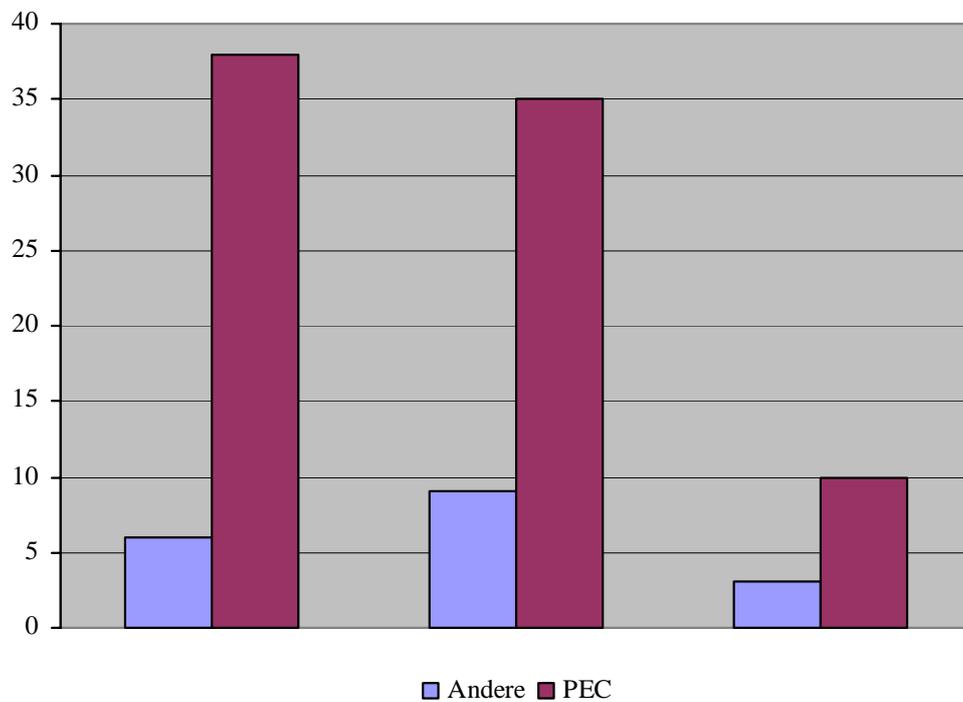
Tabelle 28: Sekundärtumor

histologische Diagnose	Häufigkeit	Prozente
PEC (= <i>Plattenepithelkarzinom</i>)	34	79,1
andere	9	20,9
Gesamt	43	100,0

Tabelle 29: Tertiärtumor

histologische Diagnose	Häufigkeit	Prozente
PEC (<i>Plattenepithelkarzinom</i>)	10	76,9
Andere	3	23,1
Gesamt	13	100,0

Abbildung 13: Vergleich der histologischen Diagnosen



Vergleicht man die histologischen Diagnosen der Tumoren miteinander, so zeigt sich, dass sowohl bei den Primär- als auch bei den Sekundär- und Tertiärtumoren die Plattenepithelkarzinome deutlich überwiegen. Bei den anderen histologischen Diagnosen handelt es sich um adenoid-zystische Karzinome und pleomorphe Adenome.

3.3 Vergleich Patienten ohne/mit Tertiärtumor

Tabelle 30: Patientencharakteristika in den Gruppen ohne und mit Tertiärtumor

	Gruppe I nur Sekundärtumor	Gruppe II mit Tertiärtumor	
Alter bei Erstdiagnose			
Männlich	64	72	Jahre
Weiblich	36	28	Jahre
Gesamt	55,7	53,1	Jahre
Gesamtüberleben	48,6	94	Monate

Das Patientenkollektiv wurde nach Patienten, die nur zwei Tumoren entwickelten (Gruppe I) und nach Patienten, bei denen auch ein Drittkarzinom auftrat (Gruppe II) unterteilt.

Das Durchschnittsalter der Männer aus Gruppe I bei Erstdiagnose betrug 64 Jahre, aus Gruppe II 72 Jahre.

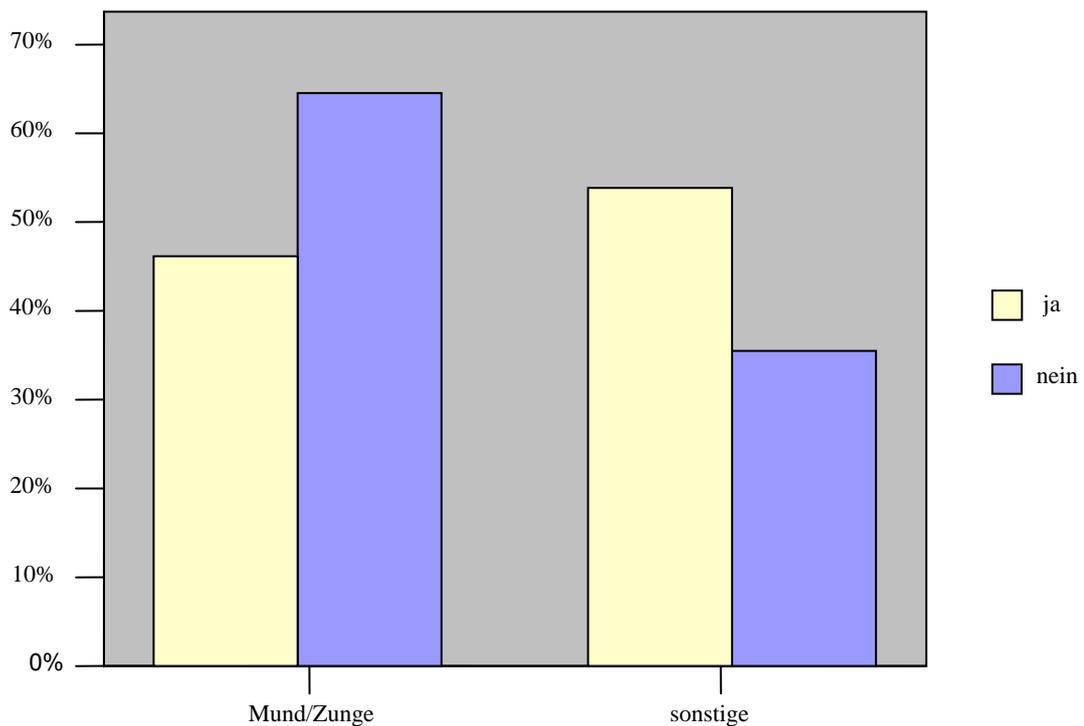
Die Frauen aus Gruppe I waren bei Erstdiagnose durchschnittlich 36 Jahre alt, aus Gruppe II 28 Jahre. Daraus gibt sich ein Gesamtdurchschnitt von 53,1 bzw. 55,7 Jahren.

Das Gesamtüberleben belief sich in Gruppe I im Mittel auf 48,6 Monate (min. 5 - max. 155) und in Gruppe II im Mittel auf 94 Monate (min. 16 – max. 180).

Tabelle 31: Auftreten von Tertiärtumoren bei verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors

			Lokalisation		gesamt
			Mund/Zunge	sonstige	
Tertiär- tumor	Gruppe I	Anzahl	20	11	31
	Gruppe II	Anzahl	6	7	13
			46,2%	53,8%	100,0%
		%	59,1%	40,9%	100,0%

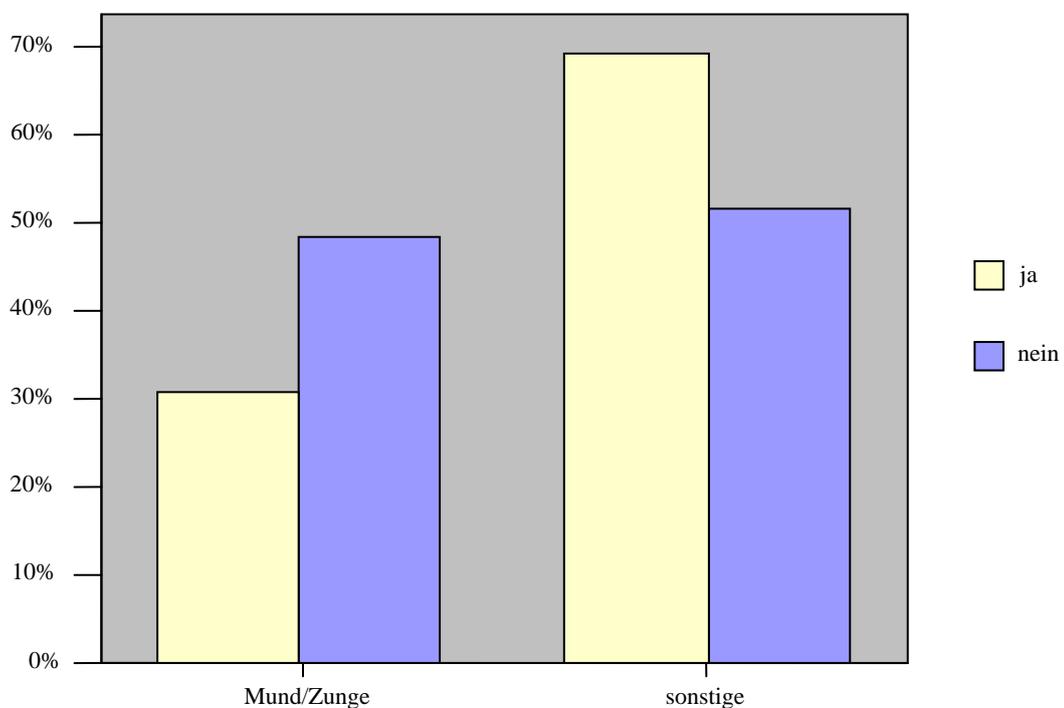
Abbildung 14: Auftreten eines Tertiärtumors in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors



Bei 13 Patienten (29,5%) wurde ein Tertiärtumor diagnostiziert. Es wurde dabei die Inzidenz von Tertiärtumoren bei Patienten mit dem Primärtumor im Mund-

oder Zungenbereich mit denen, die den Primärtumor im Bereich des Larynx, Pharynx, der Lunge, des Kopfes oder in mehreren Lokalisationen hatten, verglichen. Dabei lässt sich eine niedrigere Inzidenz von Tertiärtumoren bei Patienten nachweisen, die den Primärtumor im Bereich des Mundes bzw. der Zunge hatten (46,2% vs. 53,8%; Chi-Quadrat-Test; $p = 0,21$), die Assoziation jedoch war nicht signifikant.

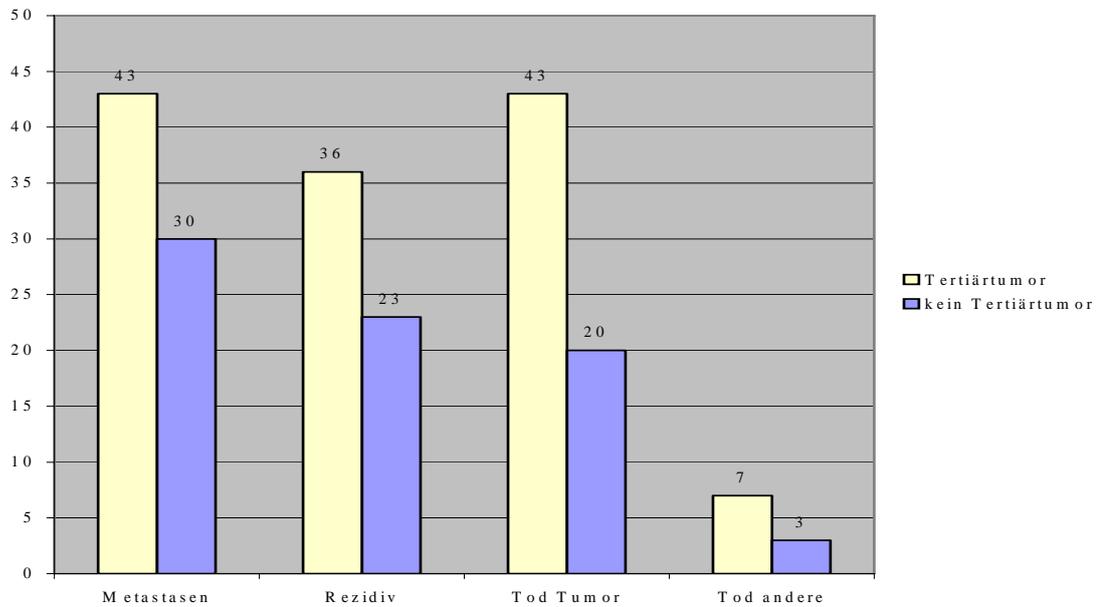
Abbildung 15: Auftreten eines Tertiärtumors in Abhängigkeit von der Lokalisation des Sekundärtumors



Bei Patienten mit einem Sekundärtumor an ungünstigeren Lokalisationen (Larynx, Ösophagus, Pharynx, Lunge oder Kopf), wurden mehr als doppelt so häufig Tertiärtumore diagnostiziert (69,2% vs. 30,8%), wobei jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen wurde (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,23$)

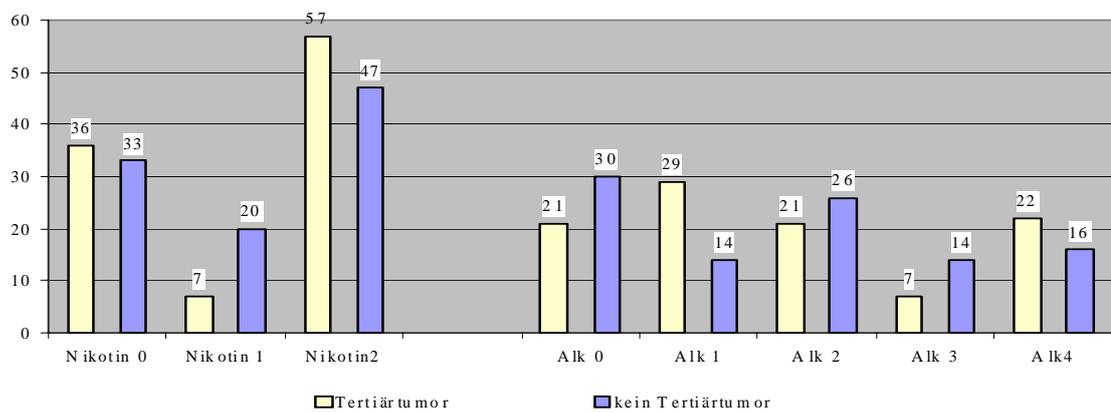
Abbildung 16: Progression

Angaben in Prozent



Im Vergleich von der Patientengruppe mit Tertiärtumor zu der Patientengruppe ohne Tertiärtumor bezüglich der Tumorprogression erkennt man, dass die Häufigkeit der Metastasen, der Rezidive und der Todesursache ‚Tumor‘ bei den Patienten mit Tertiärtumor deutlich überwiegt.

Abbildung 17: Vergleich der Patientengruppen mit/ohne Tertiärtumor für Nikotin und Alkohol (Angaben in Prozent)



Nikotin: 0 = nein 1= 10-20 Zigaretten/d 2 = ≥ 20 Zigaretten/d oder Zigarillo/Pfeife/d
 Alkohol: 0 = nein 1 = gelegentlich 2 = Bier/Wein 3 = Bier/Wein/Spirituosen 4 = abstinent

Bei der Betrachtung von Alkohol- und Nikotinkonsum im Vergleich von der Patientengruppe ohne Tertiärtumor mit der Patientengruppe mit Tertiärtumor fällt lediglich auf, dass in beiden Gruppen die ‚Vielraucher‘ (≥ 20 Zigaretten/d oder Zigarillo/Pfeife/d) deutlich (57% bzw. 47%) überwiegen.

Tabelle 32: Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Auftreten eines Tertiärtumors

			Tertiärtumor		Gesamt
			nein	ja	
Nikotin	nein	Anzahl	11	4	15
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	Ja	Anzahl	20	9	29
		%	69,0%	31,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	31	13	44
		%	70,5%	29,5%	100,0%

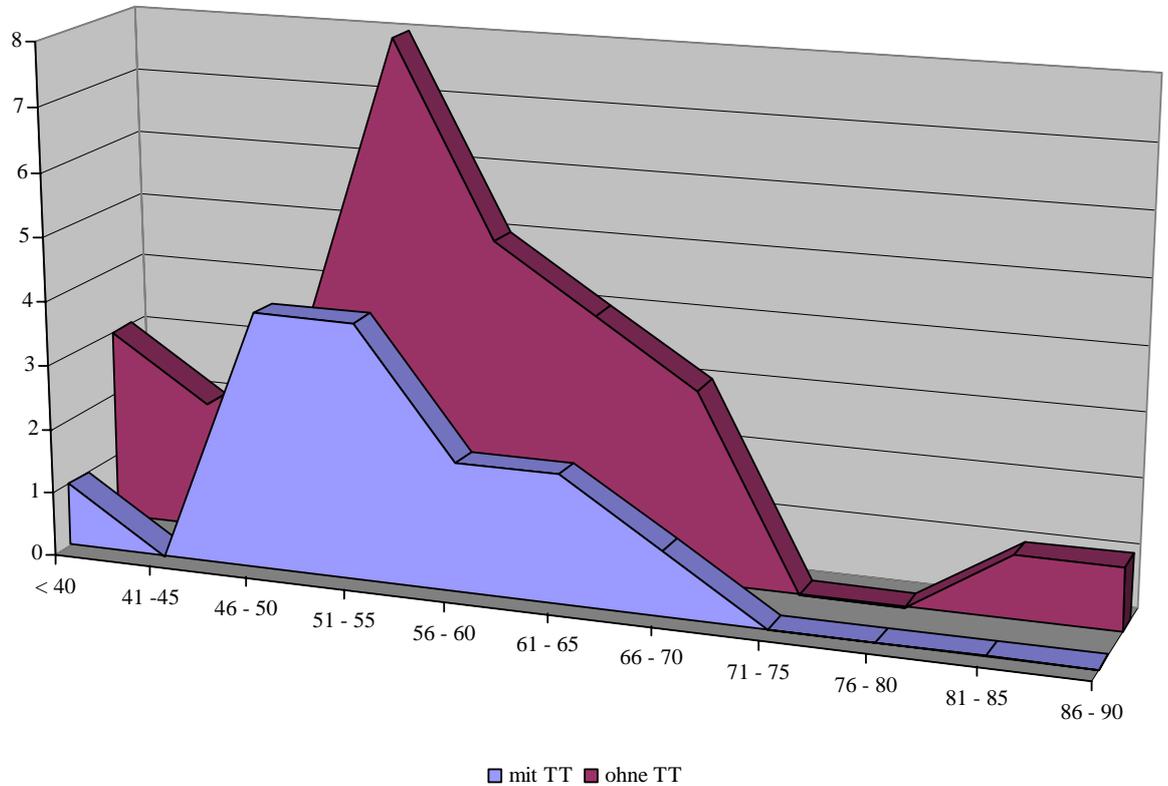
Es lässt sich kein signifikanter Einfluss des Nikotinkonsums auf das Entstehen eines Tertiärtumors erkennen (31,0% vs. 26,7%; $p = 0,53$).

Tabelle 33: Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Auftreten eines Tertiärtumors

			Tertiärtumor		Gesamt
			nein	ja	
Alkohol	nein	Anzahl	15	5	20
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Ja	Anzahl	16	8	24
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	31	13	44
		%	70,5%	29,5%	100,0%

In unserem Kollektiv hatte der Alkoholkonsum keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Tertiärtumors (33,3% vs. 25,0%; $p = 0,4$).

Abbildung 18: Altersverteilung der Patienten mit/ohne Tertiärtumor bei der Erstdiagnose

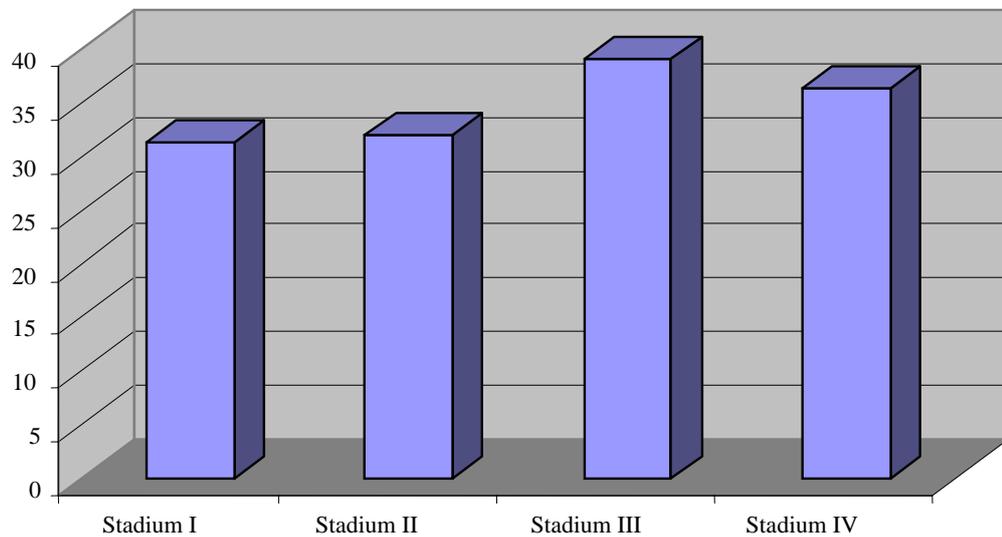


Vergleicht man das Alter der Patienten bei Erstdiagnose, so zeigt sich, dass die Patienten, die im Alter zwischen 80 und 90 Jahren erkrankten, keinen Tertiärtumor entwickelten. Dieses Phänomen ist wohl mit der natürlichen verbleibenden Lebenszeit bei einer Erstdiagnose in hohem Alter zu erklären.

3.4 Latenzzeiten

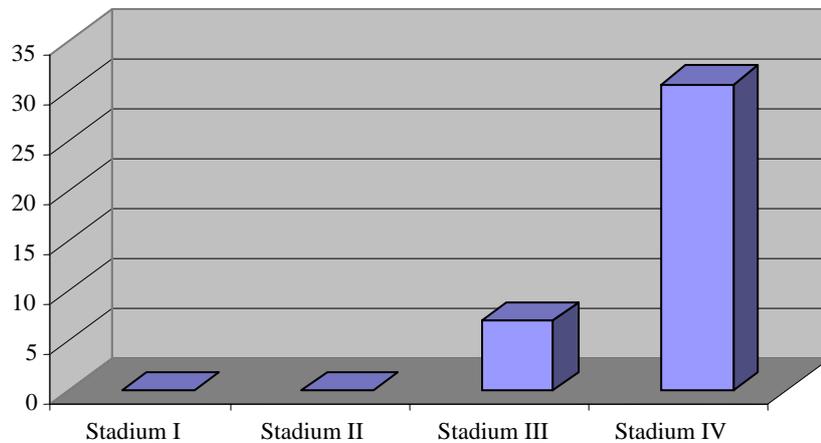
3.4.1 Abhängig vom Stadium

Abbildung 19: Latenzzeit zwischen Primär- und Sekundärtumor in Monaten



Unterschiede der Latenzzeiten zwischen Primär- und Sekundärtumor bezogen auf das Stadium des Primärtumors sind nicht zu erkennen. Die tumorfreie Zeit betrug zwischen 30 und 36 Monaten.

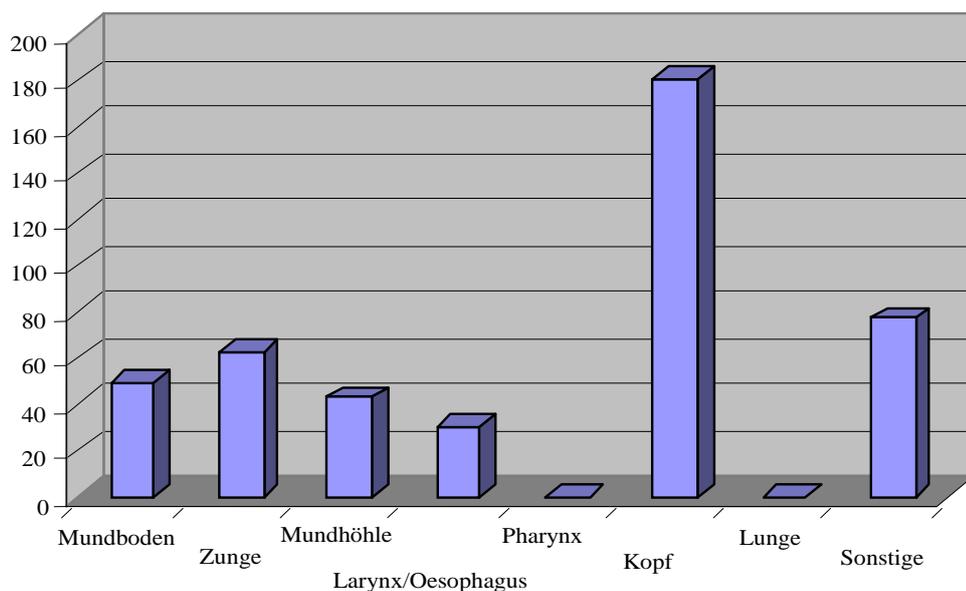
Abbildung 20: Latenzzeit zwischen Sekundär- und Tertiärtumor in Monaten



Nach Sekundärtumoren des Tumorstadiums I und II traten keine Tertiärtumoren auf. Bei Tumoren des Stadium III entwickelte sich nach durchschnittlich 7 Monaten Latenzzeit ein weiterer Tumor, bei Tumoren des Stadium IV nach 31 Monaten.

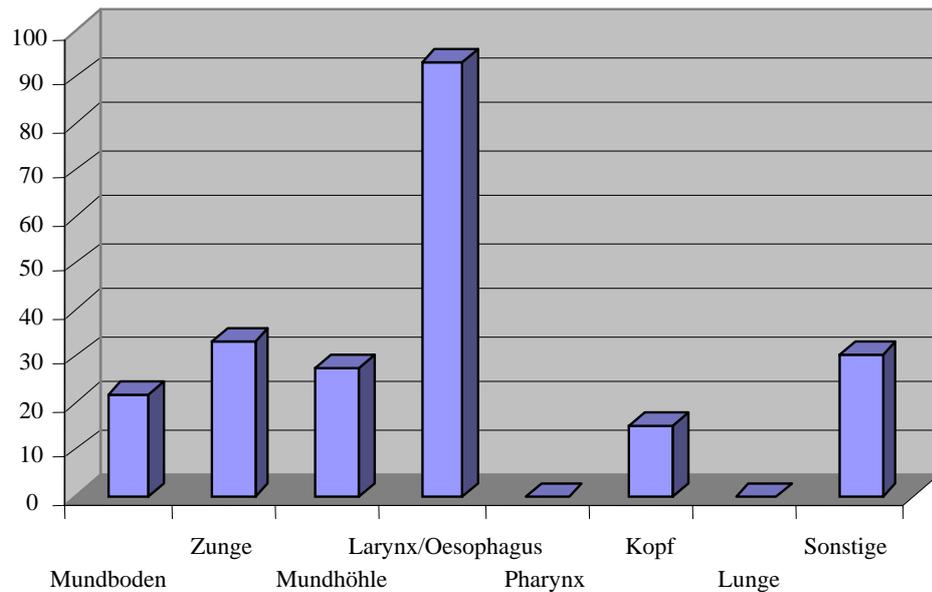
3.4.2 Abhängigkeit von Tumorlokalisation

Abbildung 21: Latenzzeit zwischen Primär- und Sekundärtumor in Monaten



Die durchschnittliche Latenzzeit betrug 63,5 Monate. Bezüglich der Lokalisation des Primärtumors kam es bei Pharynx Tumoren bereits nach 0,8 Monaten zu weiteren Tumoren, bei Karzinomen im Kopfbereich erst nach 181 Monaten.

Abbildung 22: Latenzzeit zwischen Sekundär- und Tertiärtumor in Monaten



Die Latenzzeit zwischen Sekundär- und Tertiärtumor betrug im Durchschnitt 27,7 Monate.

Nach Zweitkarzinomen in Lunge und Pharynx folgten keine weiteren Tumoren.

Nach Sekundärtumoren im Larynx/Ösophagus entwickelten sich erst nach 93,5 Monaten Tertiärtumoren.

3.4.3 Abhängigkeit von Alkohol- und Tabakkonsum

Tabelle 34: Abhängigkeit von Alkohol- und Tabakkonsum

		Alter bei Erst-diagnose	Gesamt-überleben	Latenzzeit nach 1.Tumor	Latenzzeit nach 2.Tumor	Latenzzeit nach 3.Tumor	Anzahl Tertiärtumor
Tabak	0	57	117	70	37	31	5
	1	51	81	59	20	13	1
	2	53	93	64	24	13	8
Alkohol	0	56	120	84	40	37	3
	1	54	99	46	40	25	4
	2	53	79	57	19	8	3
	3	58	105	84	18	11	1
	4	50	100	54	36	8	3

0 = kein Tabakkonsum

1 = ≤ 16 g Tabak täglich

2 = ≥ 16 g Tabak täglich

0 = kein Alkoholkonsum

1 = gelegentlicher Alkoholkonsum ≤ 20 g Ethanol

2 = 20 – 80 g Ethanol täglich/regelmäßig

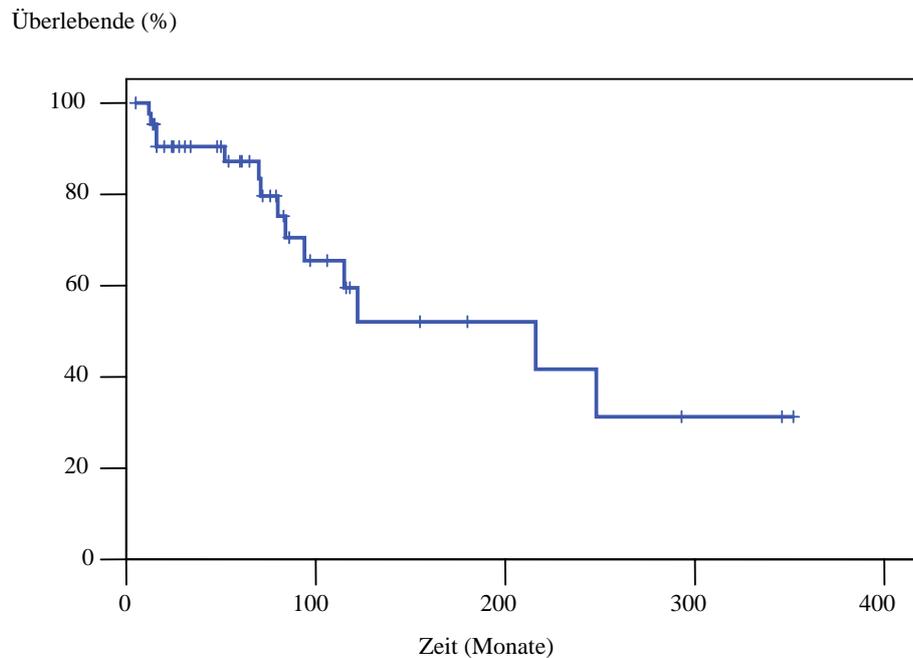
3 = ≥ 80 g Ethanol täglich/regelmäßig

4 = abstinent nach Alkoholabusus

Beim Vergleich der Intensität von Alkohol- und Tabakkonsum fällt vor allem auf, dass diejenigen Patienten ohne Abusus das längste Gesamtüberleben in Monaten aufweisen. Weiter ist eine auffallend verkürzte tumorfreie Zeit nach der Diagnose eines Tertiärtumors bei verstärktem Konsum von Alkohol und Tabak zu beobachten. Zudem traten 60% der diagnostizierten Tertiärtumoren bei sehr starken Rauchern auf.

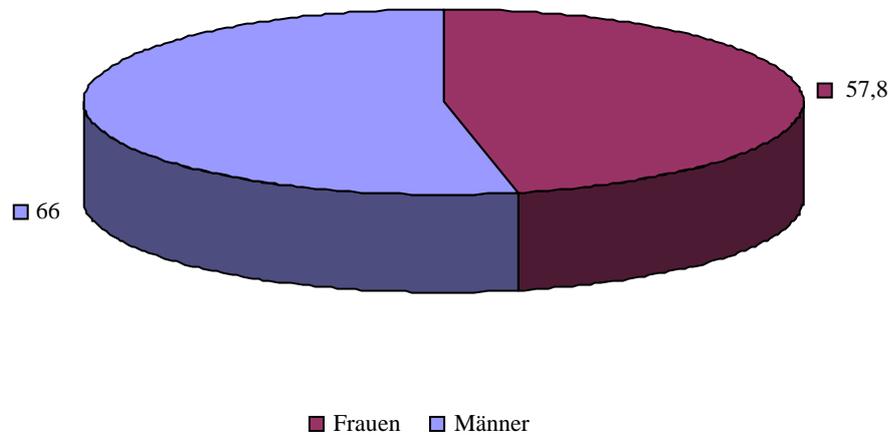
3.5 Prognosefaktoren und Mortalität

Abbildung 23: Gesamtmortalität



Die Gesamtmortalität beträgt 31,8% (n = 14). Insgesamt sind 12 Patienten (= 27,3%) an den Folgen des Tumors und zwei Patienten (= 4,5%) aus anderen Gründen verstorben. Die genaue Todesursache war dem Krankenblatt nicht zu entnehmen. Der relative Anteil der Todesfälle durch den Tumor macht 85,7% aus.

Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose



Männer lebten nach Erstdiagnose im Mittel 66 Monate, Frauen 57,8 Monate.

Abbildung 25: Geschlechtsabhängige Mortalität

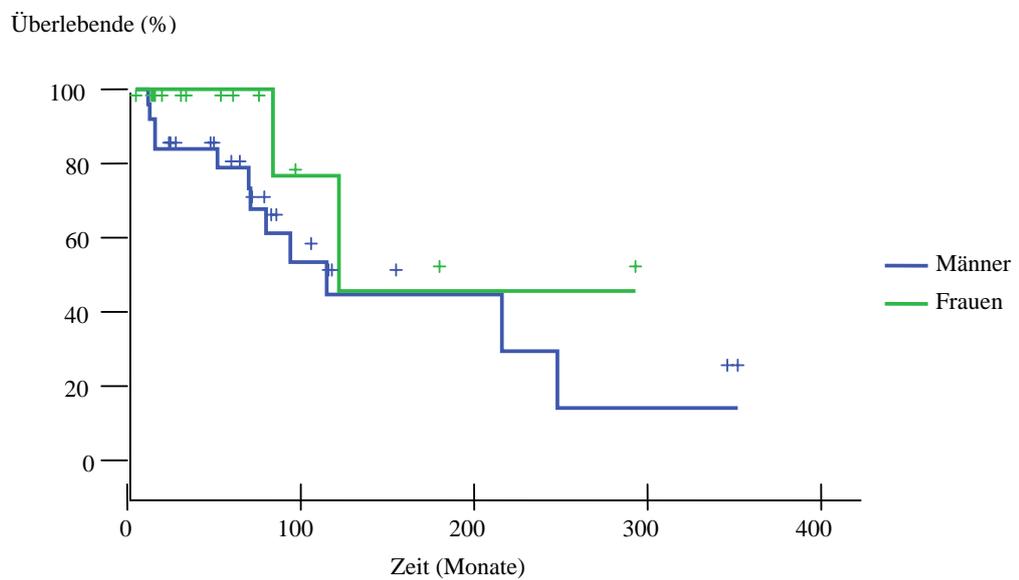


Tabelle 35: Mortalität in Abhängigkeit des M-Stadiums

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
Männer	12/29	41,38	0,289
Frauen	2/15	13,33	0,171

Frauen hatten einen deutlichen Trend zu einer geringeren Mortalität als Männer, ohne dass sich jedoch eine Signifikanz nachweisen ließ.

Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und der Gesamtüberlebenszeit, tumorfreie Intervalle

Abbildung 26: Altersabhängige Mortalität

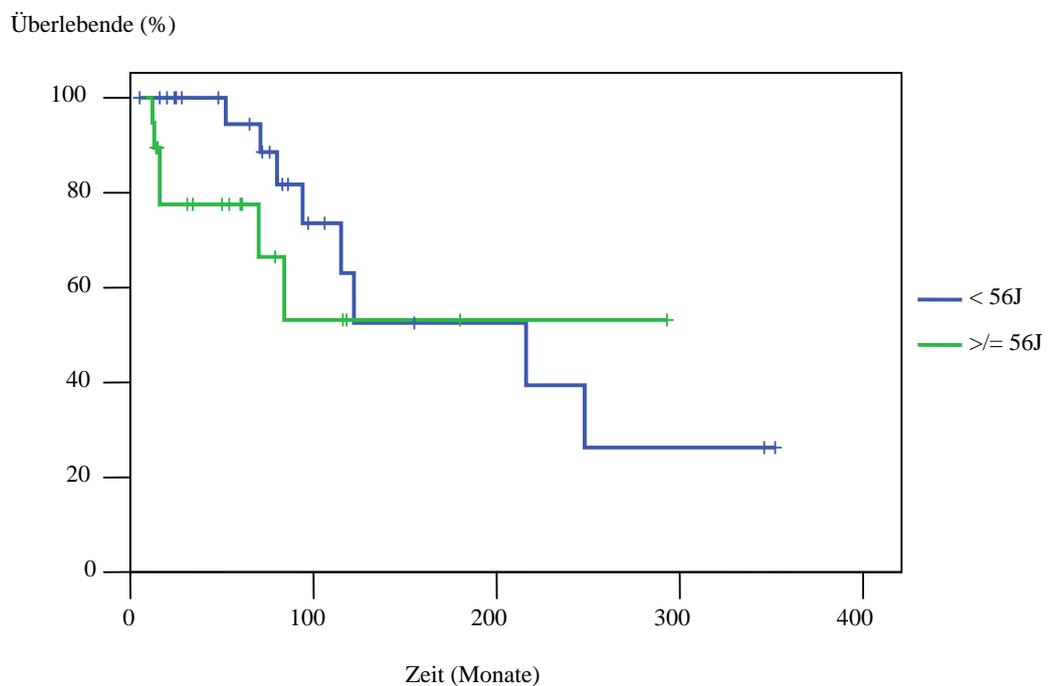
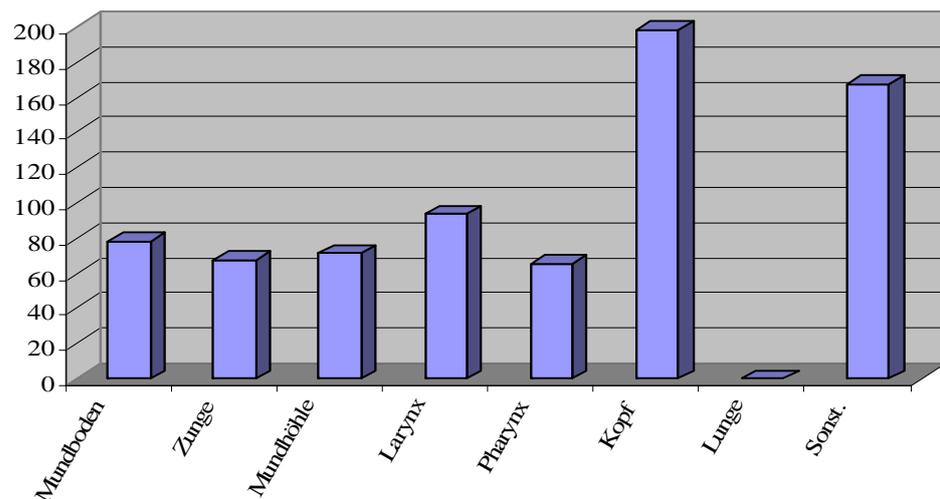


Tabelle 36: Altersabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
< 56 Jahre	8/25	32,0	0,428
≥ 56 Jahre	6/19	31,6	0,299

In unserem Kollektiv ließ sich keine Assoziation zwischen dem Alter und der Mortalität nachweisen.

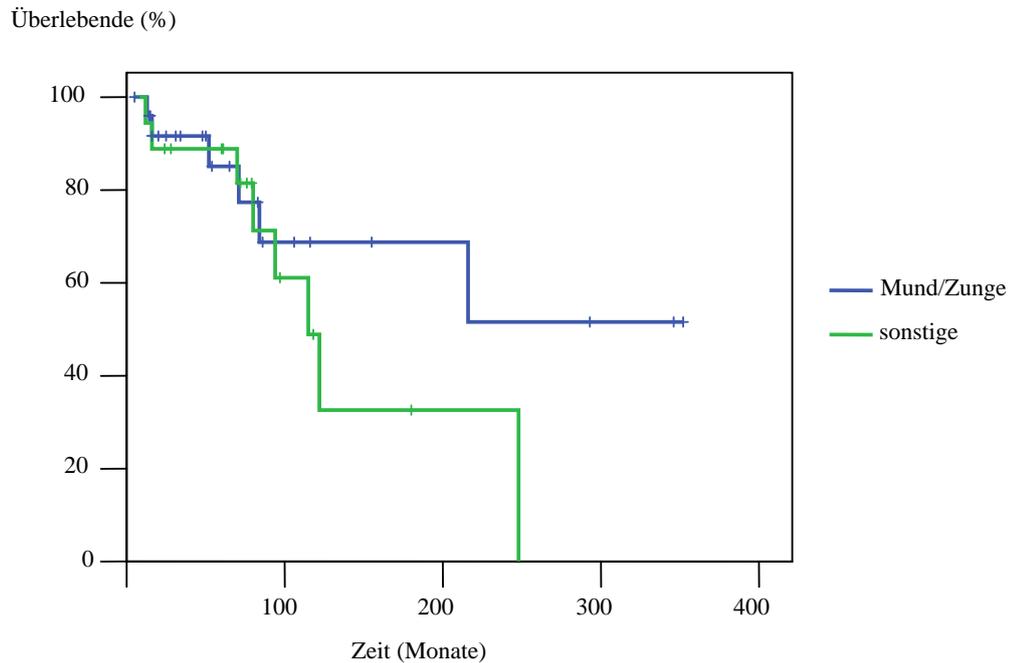
Abbildung 27: Durchschnittliches Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors



Patienten mit einem Primärtumor im Pharynxbereich hatten die kürzeste Überlebenszeit (65,5 Monate).

Patienten mit einem Primärtumor im extraoralen Kopfbereich und in sonstiger Lokalisation hatten die längste Überlebenszeit (198; 167,5 Monate).

Abbildung 28: Lokalisationsabhängige Mortalität

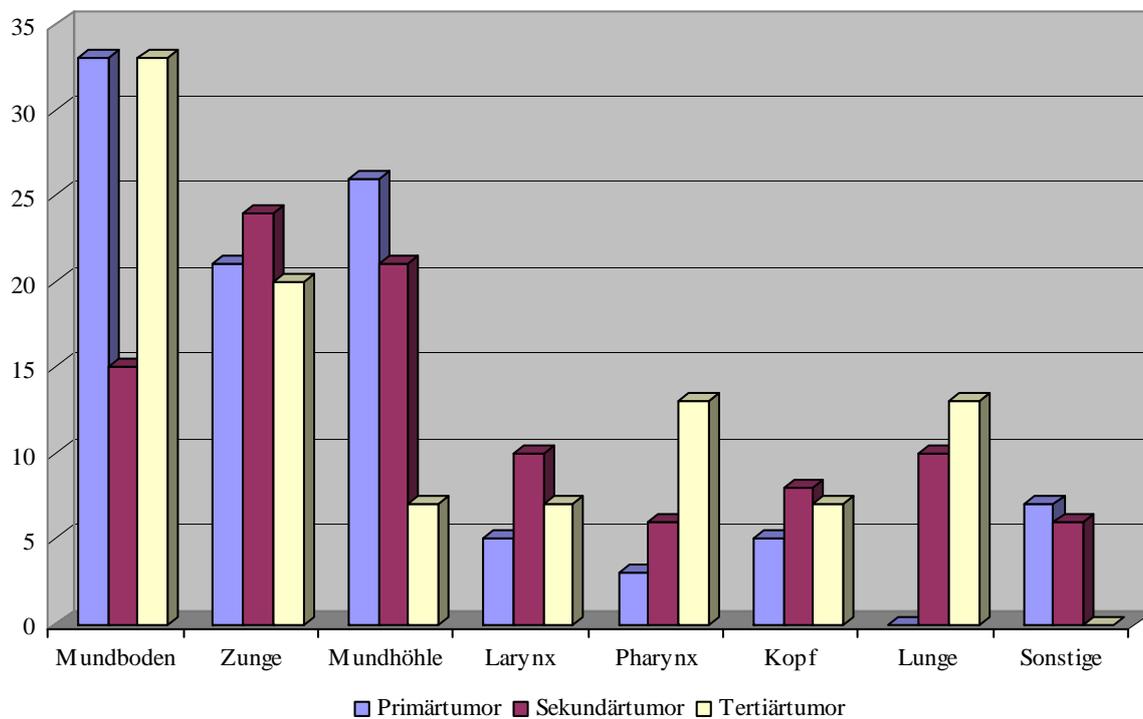


Unterteilt man die Lokalisation des Primärtumors in eine Gruppe mit der Lokalisation im Mund- und Zungenbereich und in eine zweite Gruppe mit Tumoren anderer Lokalisationen bzw. Lokalisationen an mehreren Orten („sonstige“), zeigt sich, dass die zweite Gruppe einen nicht-signifikanten Trend zu einer höheren Sterberate hatte.

Tabelle 37: Lokalisationsabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
Mund/Zunge	6/26	23,08	0,159
Sonstige	8/18	44,44	0,117

Abbildung 29: Überleben bzw. tumorfreie Zeit im Vergleich in Monaten



Im Vergleich der einzelnen Lokalisationen bezüglich des tumorfreien Intervalls nach Diagnose zeigen sich deutliche Unterschiede. Es ist eine Abnahme der Latenzzeit von ‚oben nach unten‘ und von ‚vorne nach hinten‘ erkennbar.

Mortalität in Abhängigkeit der einzelnen Stadien (Die ausgewerteten Daten beziehen sich auf den Primärtumor)

Abbildung 30: T-Stadienabhängige Mortalität

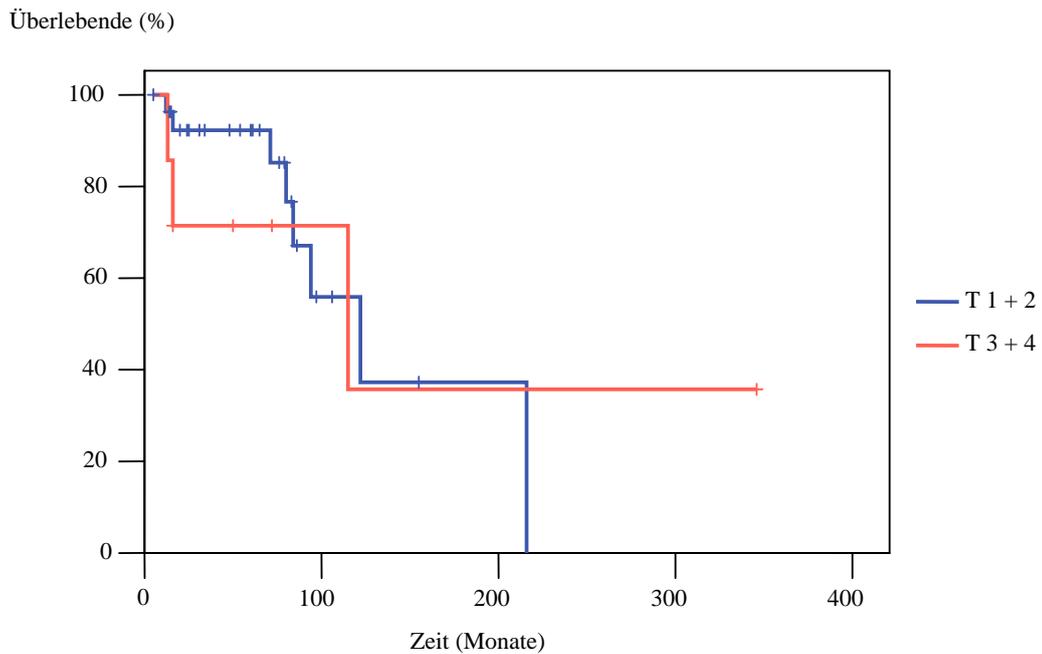


Tabelle 38: T-Stadienabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
T 1+2	8/28	28,57	0,246
T 3+4	3/ 7	42,86	0,679

Patienten mit den Tumorstadien T 1+2 hatten einen Trend zu einer niedrigeren Sterblichkeit (28,57% vs. 42,86%), dieser war jedoch statistisch nicht signifikant.

Abbildung 31: N-Stadienabhängige Mortalität

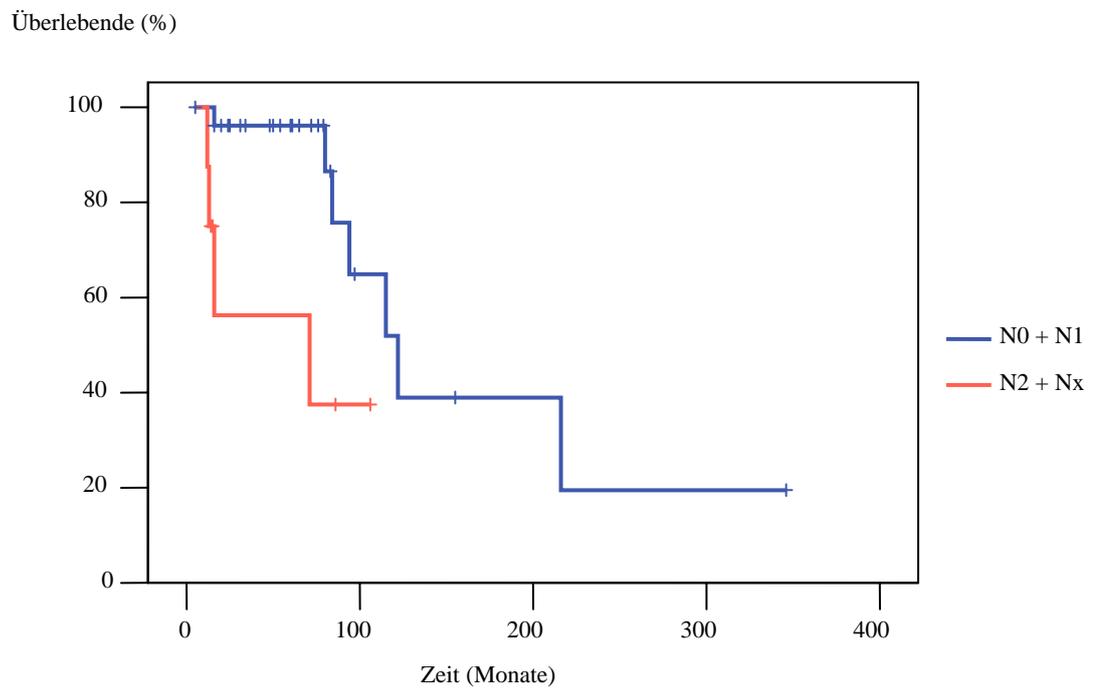


Tabelle 39: N-Stadienabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
N 0 + 1	7/27	25,93	p=0,01
N2	12	50,00	p=0,01

Der Nachweis des Stadiums N2 war mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert (50% vs. 25,93%; p = 0,01).

Abbildung 32: M-Stadienabhängige Mortalität

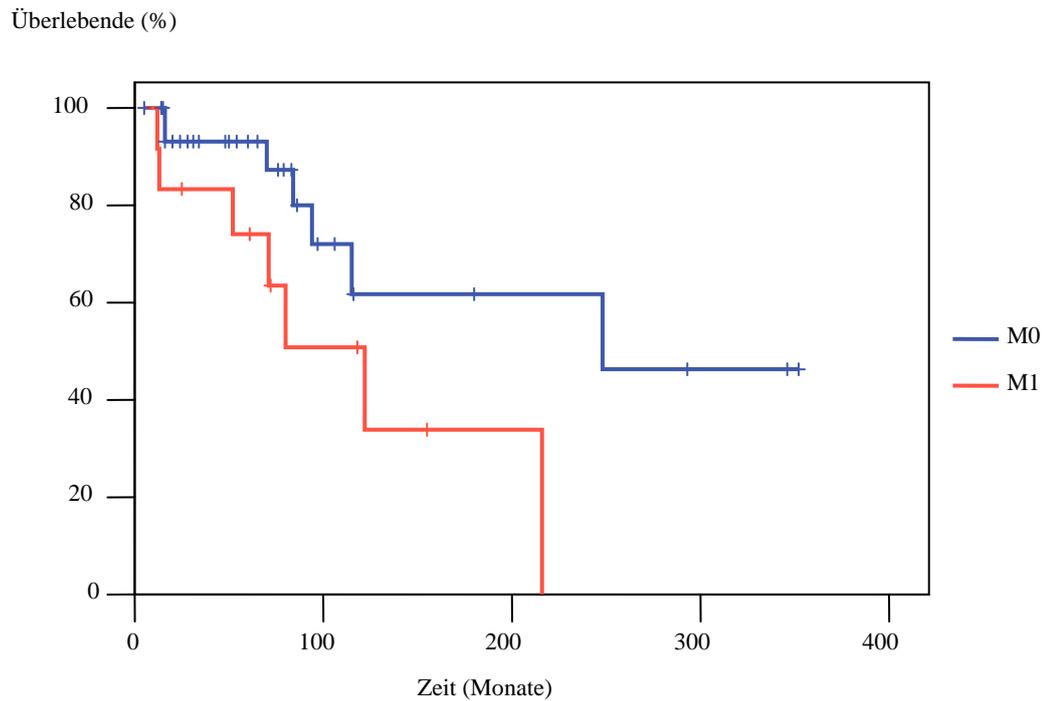


Tabelle 40: M-Stadienabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
M0	7/32	21,88	< 0,05
M1	6/12	50,00	< 0,05

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität bei Patienten mit und ohne Fernmetastasen. Patienten mit Metastasen hatten eine mehr als doppelt so hohe Mortalität wie Patienten ohne Metastasen.

Abbildung 33: Tumorstadienabhängige Mortalität

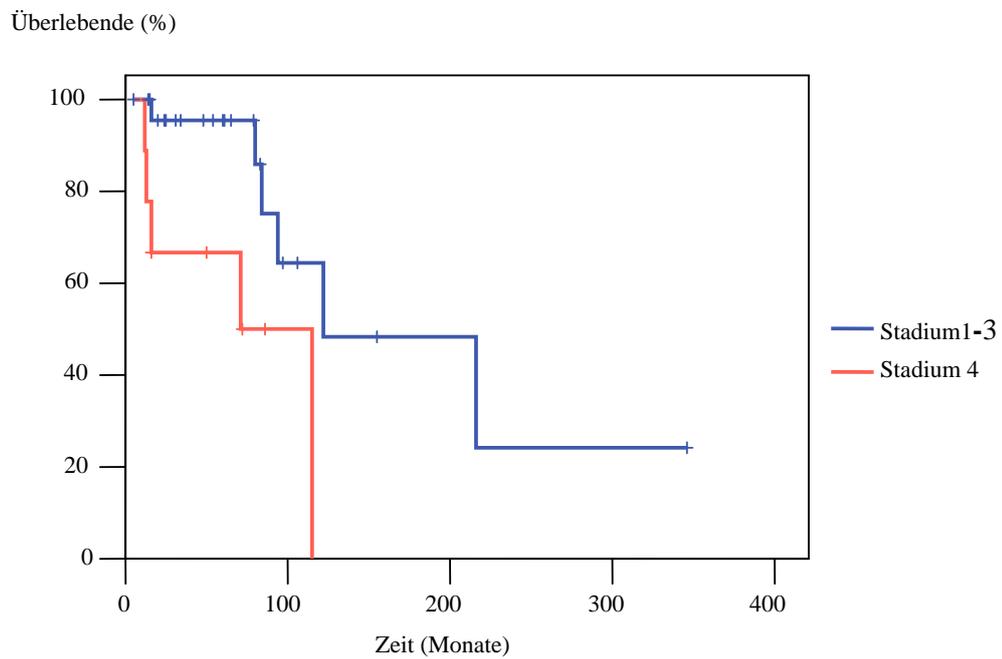
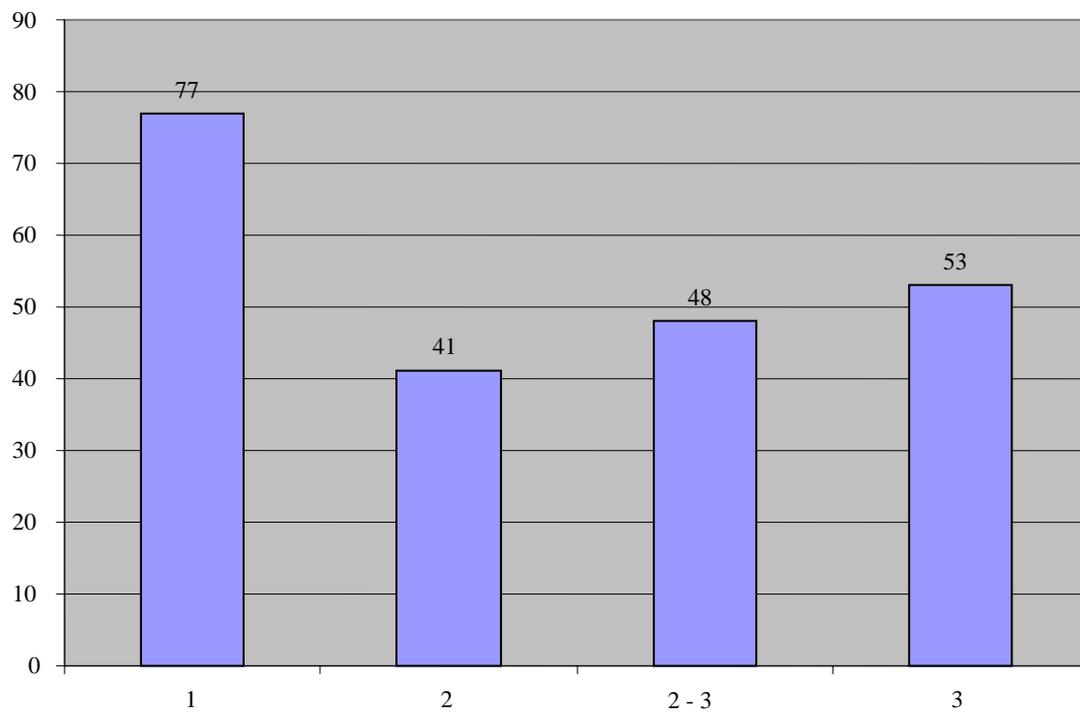


Tabelle 41: Tumorstadienabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
Stadium 1-3	6/25	24,0	p=0,01
Stadium 4	5/ 9	55,6	p=0,01

Patienten mit dem Tumorstadium 4 hatten im Vergleich zu denen mit den Stadien 1-3 eine signifikant höhere Mortalität (55,6% vs. 24,0%; p = 0,01).

Abbildung 34: Gradabhängiges Gesamtüberleben



Das durchschnittliche Gesamtüberleben, ausgehend vom histologischen Grad des Indextumors, betrug 77 Monate bei Grad I und war damit am längsten.

Bei den übrigen Einstufungen waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

Abbildung 35: Gradabhängige Mortalität, Einzeldarstellung

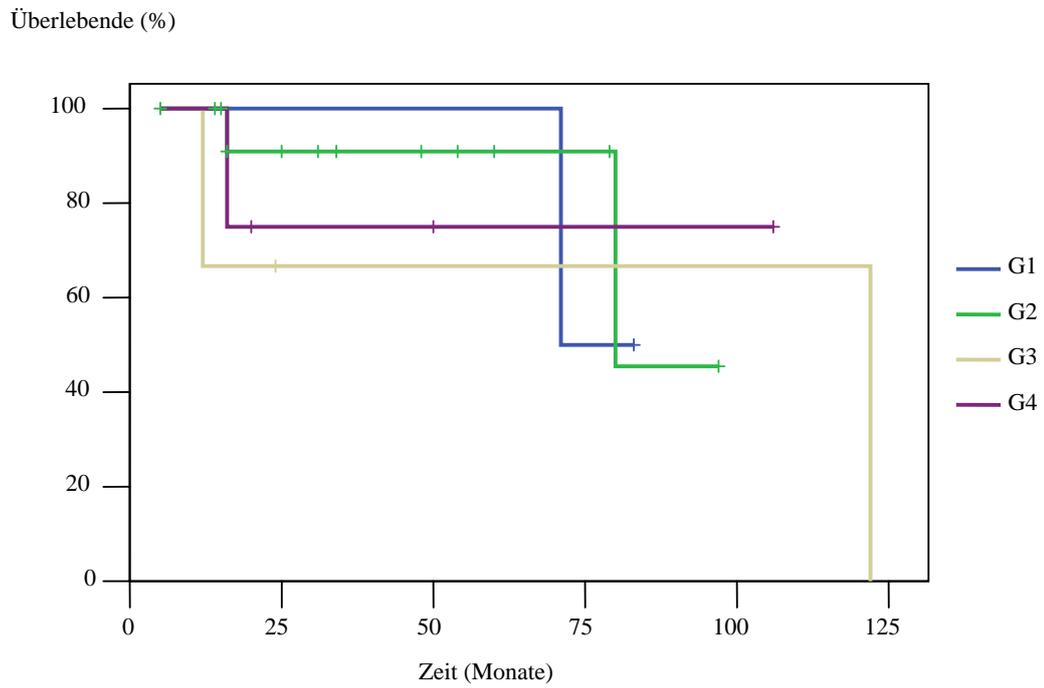


Abbildung 36: Gradabhängige Mortalität, zusammenfassende Darstellung

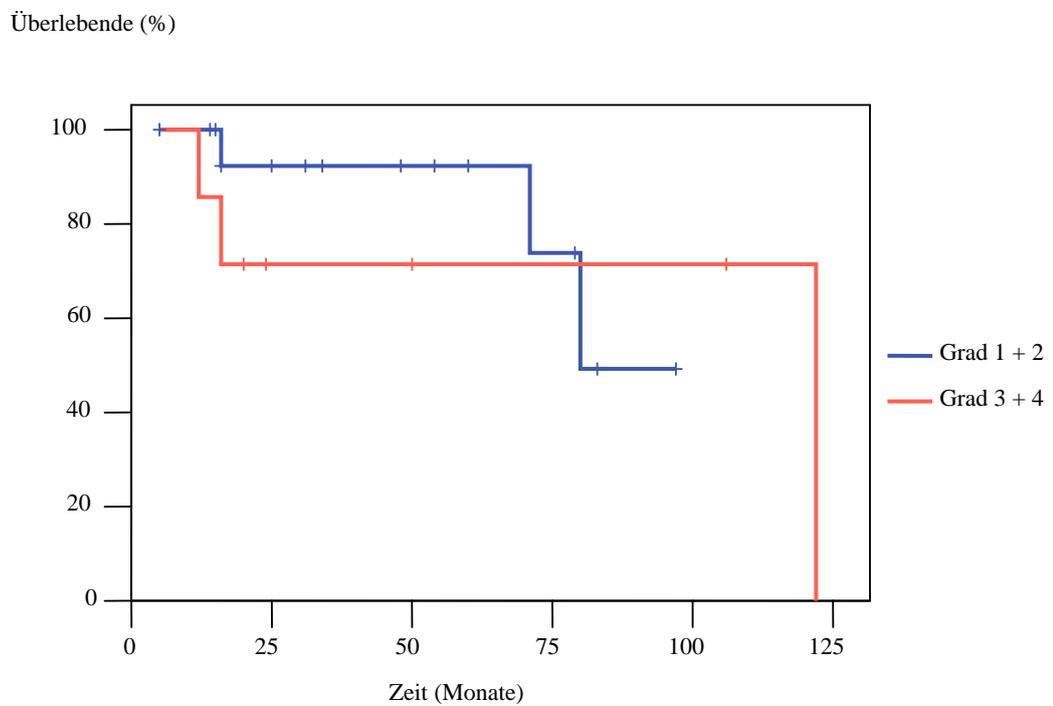


Tabelle 42: Gradabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
Grad 1+2	3/16	18,75	0,169
Grad 3	10	42,86	0,531

Patienten mit einem Malignitätsgrad 1 oder 2 hatten im Vergleich zu denen mit Grad 3 einen deutlichen Trend zu einer niedrigeren Mortalität, wobei jedoch keine statistische Signifikanz nachweisbar war.

Tabelle 43: Diagnoseabhängiges Gesamtüberleben

Histologische Diagnose	Gesamtüberleben ab Erstdiagnose in Monaten
Plattenepithelkarzinom	79
Andere	216

Ausgehend von der Histologie des Indextumors zeigt sich, dass die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit beim Plattenepithelkarzinom die Überlebenszeit dreimal kürzer war als bei anderen Typen. Andere histologische Diagnosen waren adenoid-zystische Karzinome und Basalzellkarzinome.

Assoziation zwischen Alkohol- und Nikotinkonsum zur Gesamtüberlebenszeit, tumorfreiem Intervall, Lokalisation und Tertiärtumor

Abbildung 37: Nikotinabhängige Mortalität

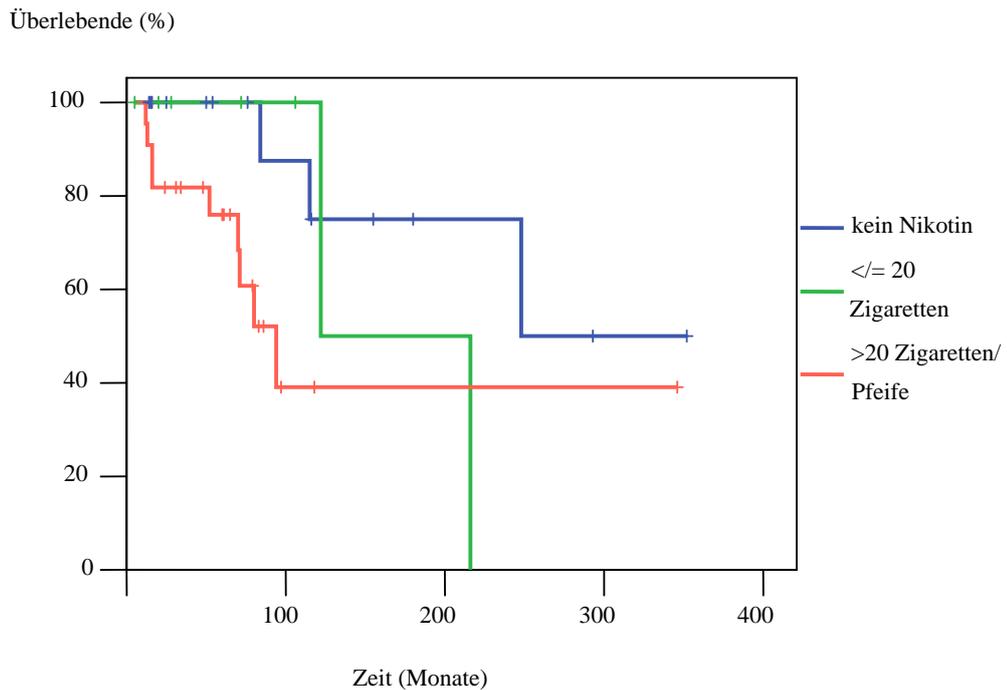


Tabelle 44: Nikotinabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	Cox-Regression
kein Nikotin	3/15	20,0%	p = 0,02
≤ 20 Zigaretten	2/ 7	28,6%	
> 20 Zigaretten/ Pfeife	9/22	40,9%	

Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Nikotinkonsum und der Mortalität. Dabei hatten Patienten ohne Nikotinkonsum die geringste Mortalität,

während Patienten mit mäßigem Nikotinkonsum eine erhöhte und Patienten mit sehr starkem Nikotinkonsum oder Pfeifenabusus die höchste Sterblichkeit hatten.

Abbildung 38: Alkoholabhängige Mortalität

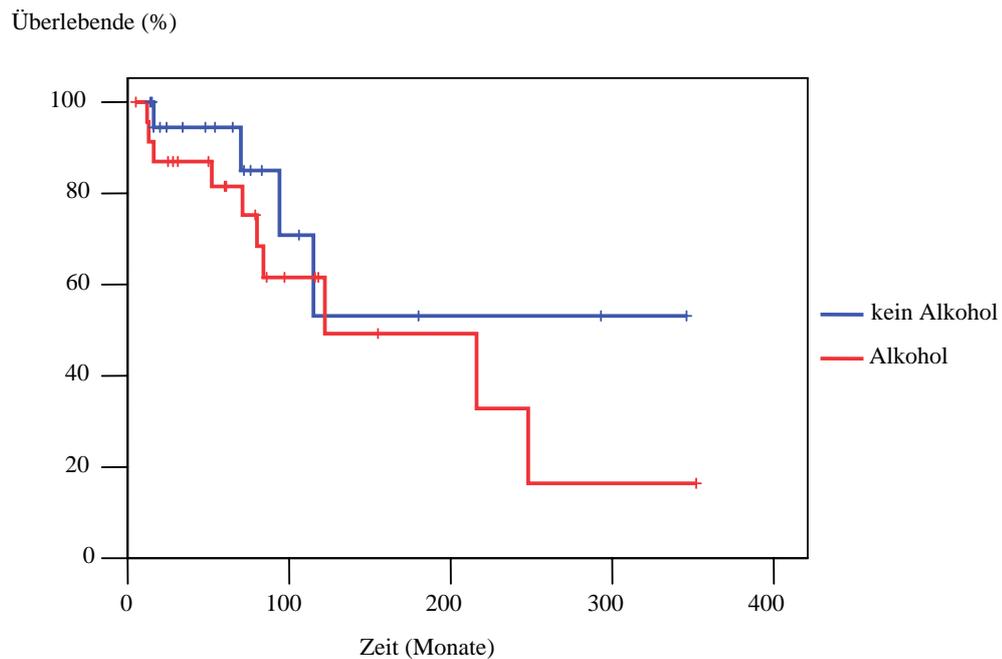


Tabelle 45: Alkoholabhängige Mortalität

	Anzahl Todesfälle (n)	(%)	p-Wert
Alkohol	4/20	20,0	0,102
Kein Alkohol	10/24	41,7	0,372

Alkohol = Felder 1-3; kein Alkohol = Felder 0+4

Patienten mit Alkoholkonsum hatten eine mehr als doppelt so hohe Sterberate wie die Patienten ohne Alkoholkonsum. Es besteht ein deutlicher Trend, jedoch keine statistische Signifikanz.

Tabelle 46: Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Lokalisation des Primärtumors

			Lokalisation		gesamt
			Mund/Zunge	sonstige	
Nikotin	nein	Anzahl	11	4	15
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	Ja	Anzahl	15	14	29
		%	51,7%	48,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	26	18	44
		%	59,1%	40,9%	100,0%

Patienten mit Nikotinkonsum hatten tendenziell häufiger eine ungünstige Tumorlokalisierung als Nichtraucher (48,3% vs. 26,7%; $p = 0,15$), die Assoziation war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 47: Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Lokalisation des Primärtumors

			Lokalisation		Gesamt
			Mund/Zunge	sonstige	
Alkohol	Nein	Anzahl	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Ja	Anzahl	14	10	24
		%	58,3%	41,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	26	18	44
		%	59,1%	40,9%	100,0%

In unserem Kollektiv hatte der Alkoholkonsum keinen Einfluss auf das Auftreten des Primärtumors in einer ungünstigen Lokalisation (41,7% vs. 40,0%; $p = 0,58$), die Assoziation war nicht signifikant.

Tabelle 48: Untersuchung der Determinanten für Mortalität

		Log-Rank	Df	p-Wert
Variablen	Sex	1,870	1	0,171
	Nikotin	3,673	1	0,055
	Alkohol	0,015	1	0,901
	Metastase	6,785	1	0,009
	Rezidiv	1,125	1	0,289
	M	1,125	1	0,289
	Grad	0,468	1	0,494
	Alter	0,969	1	0,325
	Lokalisation	2,922	1	0,087
	N	0,976	1	0,323
	Gesamtstadium	2,215	1	0,137
	T	0,023	1	0,879
Gesamtstatistik		12,681	12	0,393

Der Nachweis von Metastasen ist ein unabhängiger Risikofaktor für den Tod ($p = 0,009$).

4. Diskussion

Ziel der Grundlagenforschung zur Krebsbekämpfung im Bereich der Mundhöhle sind die Prävention und die Verbesserung der Therapie.

Prospektive Studien dienen der Überprüfung vorher festgelegter Hypothesen und Fragestellungen. Sie können experimentell oder beobachtend angelegt sein. Je nach Studientyp unterscheidet man beispielsweise blinde, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische, multizentrische, aktiv kontrollierte Studien, Cross-Over-Studien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Prä-Post-Studien.

Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin wird versucht, für jedes Therapiekonzept eine möglichst umfassende wissenschaftliche Grundlage zu schaffen, so z. B. durch die Metaanalyse verschiedener randomisierter klinischer Studien.

Retrospektive Studien sind üblicherweise ethisch unbedenklich und weniger kostenintensiv als experimentelle Studien. Sie können allerdings keine anerkannten Beweise liefern, sondern nur Hypothesen generieren bzw. eine empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen liefern. Retrospektive Studien sind fehleranfällig, da man auf alte Unterlagen bzw. die Erinnerung der Patienten angewiesen ist.

Ein Problem bei der Betrachtung und beim Vergleich von Tumordaten ist die geringe Patientenzahl; so kamen für unsere Studie nur 44 Patienten in Betracht. Um statistisch signifikante Aussagen treffen und Rückschlüsse ziehen zu können, ist jedoch ein ausreichend großes Patientenkollektiv notwendig.

Den meisten vorliegenden Studien liegt ein zu kleines Patientengut zugrunde, so dass besonders zur Überlebensstatistik keine verbindlichen Aussagen bezüglich des Erfolges des angewandten Therapiekonzeptes gemacht werden können. Da oft nur geringe prognostische Unterschiede bestehen, können ausschließlich bei möglichst großen und homogenen Patientenkollektiven Verbesserungen in der Therapie beobachtet werden. [49]

Im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes kommen Mehrfachkarzinome am häufigsten vor. Dabei variieren die Angaben in der Literatur über die Inzidenz zwischen 5% - 30%. [7, 43, 47, 76] In unserer Studie stießen wir auf eine Inzidenz von 8,13%.

Die Variabilität ist unter anderem mit verschiedenen Untersuchungsmethoden erklärbar. In retrospektiven Studien ist die Mehrfachkarzinomrate beispielsweise immer geringer als in vergleichbaren prospektiven Studien. [23, 32, 47, 76] Auch die Dauer und Art der Tumornachsorge beeinflusst die Ergebnisse. Teilweise ist die Unterscheidung von Zweitkarzinomen und Lokalrezidiven und Lungenmetastasen schwierig, so dass die Zahlen relativ verfälscht sein können. [70]

Insgesamt ist in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Zweitkarzinomrate zu erkennen. Dieses Phänomen lässt sich unter anderem durch verbesserte Diagnose und Behandlungsmethoden zu erklären, die zu einer längeren Überlebenszeit nach Diagnose des Indextumores erklären. [106]

Im vorliegenden Patientengut waren doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen, das entspricht einem Verhältnis von 2:1. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Beobachtungen von Steiner (1985), Becker, Morgenroth (1986), Fries (1979), die ein Verhältnis von 3:1 fanden. Des Weiteren erhielten Krekeler und Riede (1989) ein Ergebnis von 2:1, Husseiny und Mitarbeiter (2000) kamen auf 1,7:1 und Hoffman und Mitarbeiter (1998) auf 1,5:1.

Betrachtet man diesen Verlauf seit den dreißiger Jahren mit einem Verhältnis von 9,8:1, so kann man von einer Tendenz zur Angleichung der Geschlechterdifferenzen ausgehen. [52] Eine mögliche Erklärung für diese Entwicklung ist der zunehmende Tabakkonsum bei Frauen. [51] Die hier festgestellte Geschlechterverteilung der Neuerkrankungen findet sich auch im Vergleich der Patienten mit Tertiärkarzinom mit denen ohne einen dritten Tumor.

Diese Beobachtung spricht für die Annahme, dass Frauen und Männer bei gleichen Rauch- und Trinkgewohnheiten das gleiche Risiko haben, an Krebs zu

erkranken und Mehrfachkarzinome zu entwickeln. [28] Auch Fries konnte 1979 in einer retrospektiven Studie keinen statistisch verifizierbaren Einfluss des Patientengeschlechts auf die Prognose der Tumorerkrankung feststellen. [35]

Die Ergebnisse bezüglich des Alters bei Erstdiagnose decken sich mit denen anderer Arbeiten mit 53-57,9 Jahren. [71] In unserer Studie konnte kein signifikanter Einfluss des Alters bei Erstdiagnose nachgewiesen werden, weder auf das Gesamtüberleben noch auf die Entwicklung eines Tertiärtumors. Auch Mohr kam 1994 in einer prospektiven Studie innerhalb des DÖSAK zu diesem Ergebnis, ebenso Fries 1979 in einer retrospektiven DÖSAK-Studie. Platz hingegen stellte 1982 eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten über 70 Jahre fest. [35, 71, 84] Ordnung beobachtete 1992 ein signifikant besseres Überleben der über 70-Jährigen verglichen mit jüngeren Patienten. [75]

Fasst man die Lokalisationen von Primär-, Sekundär- und Tertiärtumor zusammen, so ergibt sich in unserem Patientengut die Häufigkeitsverteilung in folgender Reihenfolge: Mundboden, Zunge und Mundhöhle, Larynx, zu gleichen Teilen Pharynx, Kopf, Lunge und sonstige Lokalisationen. Da die Unterteilung der Mundhöhle teilweise unterschiedlich ist, ist es schwierig, die Ergebnisse direkt mit denen anderer Untersuchungen zu vergleichen. Doch hinsichtlich der häufigsten Lokalisationen Mundboden und Zunge bestätigen sich die Ergebnisse in der Literatur, so bei Tischendorf, Wangerin und Schow, Fries, Weber und Mitarbeiter, Reich und Mitarbeiter, Howaldt und Mitarbeiter. [36, 50, 101, 105, 106] Reich und Mitarbeiter dokumentierten bei einem Patientenkollektiv von 288 in 141 Fällen (37,2%) Karzinome im Bereich des Mundbodens und in 80 Fällen (21,1%) Karzinome an der Zunge. Weber beobachtete bei 276 Patienten zu 39% Mundbodentumoren und zu 20% Zungentumoren. Laut Howaldt finden sich im DÖSAK-Tumorregister zu 88% die Karzinome in der Mundhöhle, wobei davon auszugehen ist, dass die Lokalisation Zunge einbezogen wurde. [50] Die von Mühlen ermittelte Reihenfolge bei 116 Patienten Mundboden, Zunge, Oropharynx/Tonsillen, Unterkiefer, Wange und Oberkiefer entspricht weitestgehend den eigenen Ergebnissen. [72] Chen und Mitarbeiter fanden in einer Studie über den Zeitraum von 1935-1985 bei 4.651 Patienten eine Häufigkeitsver-

teilung von 41,8% Zungen- und 25,8% Mundbodenkarzinomen, gefolgt von Gaumen- und Wangenkarzinomen. [52]

Bei Studien mit geringer Fallzahl sind Unterschiede durch zufällige Häufungen erklärbar und Ergebnisse nicht zwingend relevant. Die Tendenz zur Häufung von Tumorerkrankungen im Bereich von Mundboden und Zunge ist jedoch, auch gestützt durch die Ergebnisse von Jinkun Chen, als relevant zu betrachten.

Indextumoren im oberen Aerodigestivtrakt bedingen meist auch Folgetumoren im oberen Aerodigestivtrakt. Erklärungen hierfür liefert die Theorie der Feldkanzerisierung und der multizentrischen Tumorgenese. So beginnt das Karzinom zeitgleich an verschiedenen örtlich abgegrenzten Bereichen zu entstehen. Diese kleineren multifokalen Einzelherde wachsen zu einem größeren Herd zusammen. Innerhalb des teilweise durch Noxen vorgeschädigten Epithels kommt es im Verlauf zu einem lateralen horizontalen Wachstum.

In verschiedenen Studien wurden bereits auf zwei bevorzugte Tumorachsen hingewiesen, die Achse der Speisewege und die Achse der Luftwege. [3, 46, 47, 76, 77] Demnach folgen maligne Entartungen zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit einem Primärtumor auf derselben Achse. Zur digestiven Achse zählt der Weg des Alkohols von der Mundhöhle über Oropharynx und Hypopharynx zum Ösophagus, zur Rauchstraße von der Mundhöhle über Oropharynx und Larynx in die Lunge. In der Gesamtbetrachtung unseres Patientenkollektives folgen 54% der Karzinome dem Digestivweg, 34% dem Luftweg, so dass unsere Studie diese Hypothese unterstützt, ohne aufgrund der geringen Fallzahlen als signifikant betrachtet werden zu können.

Sowohl die Betrachtung des Gesamtüberlebens, gemessen ab der Erstdiagnose, als auch der Latenzzeit zwischen Erst-, Zweit- und Dritt-diagnose haben gezeigt, dass die Lokalisation Pharynx zu einer schlechteren Prognose führt als beispielsweise Zunge. Alle Patienten, deren erster Tumor im Pharynx lokalisiert war, sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Hingegen bedingen Tumoren im extraoralen Kopfbereich und in sonstigen Lokalisationen eine bessere Prog-

nose. Das deckt sich mit den Ergebnissen von Platz von 1982 und 1983, der in einer retrospektiven Studie des DÖSAK eine zunehmende Verschlechterung der Prognose abhängig von der Tumorlokalisation von ‚oben nach unten‘ und von ‚vorne nach hinten‘ beobachten konnte. [84] Die Vermutung der Tumorgenese entlang der bevorzugten Tumorachsen kann die gezielte Nachsorge unterstützen. Da jedoch ausreichend Ausnahmen beobachtet werden, sollte der Fokus bei der Suche nach Folgekarzinomen keinesfalls eingeschränkt werden.

Man geht davon aus, dass dauerhafter Alkohol- und bzw. oder Tabakkonsum für die Genese von Plattenepithelkarzinomen von entscheidender Bedeutung ist.

Die Frequenz von Mehrfachkarzinomen wird durch Tabak- und Alkoholabusus wesentlich gesteigert; beide Noxen gleichzeitig konsumiert wirken überadditiv. [7, 11, 19, 33, 64, 93]

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass der negative Effekt durch Tabak größer ist als der durch Alkohol. Das konnten auch Day und Mitarbeiter feststellen. [19] Allerdings ist es schwierig, die schädliche Wirkung beider Noxen von einander zu trennen, da übermäßiger Alkohol- und Tabakkonsum meist kumulativ miteinander verbunden sind. Außerdem ist unsere Einteilung in drei bzw. fünf Konsumklassen einfach und wenig differenziert, zumal nicht berücksichtigt wurde, ob die Patienten nach Erstdiagnose ihr Konsumverhalten geändert haben. Zudem ist auch die Eigenanamnese bezüglich eben dieses Verhaltens teilweise unvollständig oder in ihrer Richtigkeit fraglich. Die Risikoerhöhung durch Tabakrauch konnte dennoch bestätigt werden. Zum einen dadurch, dass das Alter bei Erstdiagnose bei Patienten, die angaben, keinen Tabak zu konsumieren, mit 57 Jahren deutlich höher war als bei den Rauchern mit 51 bzw. 53 Jahren. Zum anderen traten 60% der diagnostizierten Tertiärkarzinome bei sehr starken Rauchern auf. Zudem verkürzten sich die tumorfreien Zeiten mit zunehmendem Alkohol- und Tabakkonsum deutlich, ebenso die Gesamtüberlebenszeit gemessen nach der Diagnose des Index Tumors.

Bei der Betrachtung des Patientengutes bezüglich der oben beschriebenen Tumorachsen, jedoch unterteilt in die definierten Konsumklassen, fällt eine deutliche Zunahme der Wahrscheinlichkeit des Auftretens innerhalb der Rauchstraße mit steigendem Tabakkonsum auf. Bei den Patienten, die angaben, größere Mengen (20-80g Ethanol täglich) zu trinken bzw. getrunken zu haben, kam es ebenfalls zu einer Häufung der Folgetumoren innerhalb der Rauchstraße, was mit dem bereits erwähnten häufig vergesellschaftetem Konsum beider Suchtmittel zu erklären ist.

Trotz der geringen Fallzahlen und der relativ undifferenzierten Betrachtung des Konsumverhaltens wird doch eine Zunahme des Risikos für das Auftreten und die erhöhte Frequenz von Mehrfachkarzinomen in unserer Studie deutlich.

Die von Day und Mitarbeiter aufgestellte Vermutung, dass der negative Effekt von Tabak größer ist als der von Alkohol wird mit unserer Studie bestätigt. [19]

Die Frage, wie dieses Risiko sich bei verändertem Konsumverhalten verändert, versuchen andere Studien zu beantworten. [8, 19, 93] Day und Mitarbeiter stellten fest, dass das Risiko der erneuten Tumorbildung erst etwa fünf Jahre, nachdem der Patient das Rauchen aufgab, signifikant abnahm. [19] Blot und Mitarbeiter ermittelten eine schnellere Abnahme des Risikos, nach 10 Jahren solle es nicht mehr höher sein als bei Nichtrauchern. [8] Schwartz und Mitarbeiter zeigten eine deutlich verlängerte Überlebenszeit ab der Diagnose des Sekundärtumors, wenn die Patienten das Rauchen vorher aufgaben. [93] Laut Franco ist jedoch die Lokalisation des Indextumors von entscheidender Bedeutung für den Krankheitsverlauf, so dass folgende Studien bezüglich der kanzerogenen Wirkung von Alkohol- und Tabakkonsum differenzierter angelegt werden müssten. [32]

Die für unsere Studie verwendeten Daten wurden retrospektiv erhoben. Bei der prospektiven Betrachtung ist die Inzidenz besonders von synchron auftretenden Zweitkarzinomen meist höher als bei der retrospektiven Betrachtung. [26,47] Auch die Tumornachsorge wirkt sich auf die Inzidenz aus, abhängig von Länge und Wahl der Untersuchungsmethoden.

Ein weiteres Problem, dem sich alle Studien dieser Art stellen müssen, ist die schwierige Unterscheidung zwischen Zweitkarzinom und Lokalrezidiv sowie zwischen Lungenmetastase und pulmonalem Zweitkarzinom.

Beim Vergleich verschiedener Studien über die Inzidenz von Zweitkarzinomen muss bedacht werden, dass verbesserte Therapiemöglichkeiten und vermehrte Therapieerfolge bezüglich der Primärtumoren zu einer erhöhten Inzidenz führen. So kann erklärt werden, dass frühere Studien geringere Werte ermittelten.

Die Angaben, die den Patientenakten entnommen wurden, beruhen teilweise auf Aussagen der Patienten. Eine Objektivität ist somit nicht immer gewährleistet.

Aufgrund der geringen Fallzahlen unserer Studie sind nur relativ repräsentative Aussagen möglich.

Zusammenfassung

Insgesamt lässt sich erkennen, dass aufgrund der herkömmlichen Untersuchungsparameter wie TNM-Stadium, histologischer Grad, Tumorlokalisierung etc. keine signifikante Aussage bezüglich der Prognose von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle zu treffen ist. Das unterstreicht die Wichtigkeit der weiteren Erforschung von potentiellen Biomarkern und der Tumorinvasionsfront.

Literaturverzeichnis

1. Bánkfalvi Á, Krassó M, Buchwalow IB, Vegh A, Felszeghy E, Piffkó J: Gains and losses of adhesion molecules during oral carcinogenesis and tumour progression. *J Pathol.* (2002) Nov; 198 (3): 343-51
2. Bánkfalvi Á, Piffkó J: Prognostic and predictive factors in oral cancer: The role of the invasive tumor front. *J Oral Pathol Med.* 2000 Aug; 29 (7): 291-8
3. Baumann I, Plinkert PK: Die Panendoskopie. *HNO* 44 (1996): 489-91
4. Bedi GC, Westra, WH, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D: Multiple head and neck tumours: evidence for a common clonal origin. *Cancer Research* (1996) Jun 1:2484-7
5. Bettendorf O, Piffkó J, Bánkfalvi Á: Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: Important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol.* (2004) Feb; 40 (2): 110-9
6. Billroth T: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen: ein Handbuch für Studierende und Ärzte. Reimer (1989) Berlin
7. Black RJ, Gluckman JL, Shumrick DA: Multiple primary tumours of the upper aerodigestive tract. *Clin Otolaryngol* 8 (1983): 277-81
8. Blot WJ, Mc Laughlin JK, Winn DM et al.: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48 (1988): 3282-7
9. Braakhuis B, Tabor M, Leemans R, van der Waal I, Snow G, Brakenhoff R: Second Primary Tumors and field cancerization in oral and oral-pharyngeal cancer: Molecular techniques provide new insights and definitions. *Head and Neck* 2002 Feb; 198-206
10. Brandau P, Glanz H: Multizentrische Kanzerisierung in der Mundhöhle und im Oropharynx. *HNO* 37 (1989): 485-9
11. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J: Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 57 (1986): 391-5
12. Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D: Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res.* 1996 Jun 1; 56 (11): 2488-92

13. Carey, TE: Field cancerization: are multiple primary cancers monoclonal or polyclonal. *Ann Med* 28 (1996): 183-8
14. Chung K, Mukhopadhyay T, Kim J, Casson A, Ro J, Goepfert H, Hong W, Roth J: Discordant p53 Gene Mutations in Primary Head and Neck Cancers and Corresponding Second Primary Cancers of the Upper Aerodigestive Tract. *Cancer Research* 53 (1993); 1676-1683
15. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A: Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 1999 Mar; 35 (2): 157-63
16. Cooper J S, Pajak TF, Rubin P: Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 17 (1989): 449-56
17. Crosher R, McIlroy R: The incidence of other primary tumours in patients with oral cancer in Scotland. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 1998 Feb; 36 (1): 58-62
18. Day GL, Blot WJ: Second primary tumours in patients with oral cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1, 70 (1): 14-9
19. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Sarkar S, Schoenberg JB: Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl cancer Inst.* 1994 Jan 19; 86 (2): 131-7
20. Day GL, Blot WJ, Shore RE, Schoenberg JB, Kohler BA, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Austin DF, McLaughlin JK: Second cancers following oral and pharyngeal cancer: patients' characteristics and survival patterns. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1994 Nov;30B(6):381-6
21. De Vries N: Second primary tumours in laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 46 (1992): 153-9
22. De Vries N, Drexhage HA, De Waal LP: Human leukocyte antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumours (1991)
23. De Vries N, Gluckman JL: Multiple Primary Tumors in the Head and Neck. Thieme Stuttgart New York (1990): 1-29
24. De Vries N, Snow GB: Prevention of second primary cancers in head and neck cancer patients: new perspectives. *Am J Otolaryngol* 9 (1988): 151-4
25. Dhooge IJ, Albers FW: Multiple primary tumours in head and neck cancer: etiology and incidence. *J Belge Radiol* 77 (1994): 55-9

26. Dhooge IJ, De Vos M, Albers FW, et al.: Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumours in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253 (1996): 319-24
27. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB: Multiple primary malignant tumours in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 108 (1998): 25
28. Doll R, Gray R, Hafner B, Peto R: Mortality in Relation to Smoking: 22 Years' Observation on Female British Doctors. *Brit Med J* 280 (1980): 967
29. Donath K, Günzl H-J, Wittig B, Laaß M: Lokalisation und Häufigkeit von Mehrfachkarzinomen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir* 16 (1992): 76-8
30. Erbar P: Onkologie: Einführung in Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren. Schattauer Verlag (1994)
31. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP: Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1; 19 (5): 1358-62
32. Franco EL: Multiple cancers of the upper aerodigestive tract: the challenge of risk factor identification. *Cancer Lett* 60 (1991): 1-8
33. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL: Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 44 (1991): 615-24
34. Friedmann M, Toriumi DM, Strorigl T: Effects of the therapeutic radiation on the development of multiple primary tumours of the head and the neck. *Head Neck Surg* 10 (1988): 48-51
35. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Geschlecht und Alter des Patienten. *Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir* 3 (1979): 127-32
36. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors. *Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir* 1 (1977): 127-44
37. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. *Derzeitiger*

Stand der retrospektiven Untersuchung im Rahmen des DÖSAK. Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir 3 (1979): 50-4

38. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Intensität der regionären Metastasierung. Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir 3 (1979): 193-200
39. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Differenzierungsgrad des Primärtumor. Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir 2 (1987): 144-8
40. Fries R, Platz H, Wagner RR, Stickler A, Grabner H, Kränzl B, Krekeler B, Kriens O, Leijhanec J, Mehnert H, Scharf F, Schroll K, Schulz P, Waldhart E, Wepner F, Zisser G: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation des Primärtumors C'Organe' der Mundhöhle). Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir 2 (1987): 63-75
41. Gallo O, Bianchi S: p53 Expression: a Potential Biomarker for Risk of Multiple Primary Malignancies in the Upper Aerodigestive Tract. Oral Oncol, Eur J Cancer 1995: 53-57
42. Gallo O, Bianchi S, Giovannucci-Uzzielli ML, Santoro R, Lenzi S, Salimbeni C, Abbruzzese M, Alajmo E: P53 oncoprotein overexpression correlates with mutagen-induced chromosome fragility in head and neck cancer patients with multiple malignancies. British Journal of cancer (1995) 71, 1008-1012
43. Gluckmann JL, Crissamn JD: Survival rates in 528 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope 93 (1983): 71-4
44. Grant WE, Hopper C, Speight PM, MacRobert AJ, Bown SG: Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerisation' of the oral cavity. J Laryngol Otol. 1993 Dec; 107 (12): 1140-5
45. Grätz KW, Makek M: Fernmetastasen und Zweitkarzinome bei Mundhöhlenkarzinomen. Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir 14 (1990): 5-11
46. Grevers G: Mehrfachkarzinome. In: Naumann H, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg.), Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis II, 509-11, Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992

47. Haughey BH, Arfken CL, Gates GA, Harvey J: Meta-analysis of second malignant tumours in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101 (1992): 105-12
48. Hong WK, Lippman SM, Itri LM: Prevention of second primary tumours with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323 (1990): 795-801
49. Howaldt HP, Bitter K: Fortschritte und Schwerpunkte der Geschwulstbehandlung in der Mund-Kiefer-Gesichtsbehandlung. Sonderband anlässlich des 40-jährigen Jubiläums der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Thieme, Stuttgart New York (1992): 61-7
50. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M: Ergebnisse aus dem DÖSAK – Tumorregister Mund-Kiefer-GesichtsChir 4 (2000): 216-25
51. Hsari M, Luce D, Point D: Risk factors for simultaneous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 11 (1989): 426-3
52. Jinkun Chen Katz RV, Krutchkoff DJ: Intraoral Squamous Cell Carcinoma Epidemiologic Patterns in Connecticut from 1935-1985. *Cancer* 66 (1990): 1288-96
53. Jones A, Morar P, Phillips D, Field J, Husband D, Helliwell T: Second Primary Tumors in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck* (1994); 1343-1353
54. Jovanovic A, Van der Tol IGH, Kostense PJ: Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B (1994): 225-9
55. Jovanovic A, van der Tol IG, Schulten EA, Kostense PJ, de Vries N, Snow GB, van der Waal I: Risk of multiple primary tumours following oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1994 Feb 1; 56 (3): 320-3
56. Kleinsasser O: Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. Georg Thieme, Stuttgart New York (1987)
57. Kramer FJ, Janssen M: Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinic Oral Investigation* 2004 Jun; 8 (2): 56-62
58. Krekeler GR, Riede UN: Digestorisches System: Mundhöhle. Allgemeine und spezielle Pathologie. Hrsg.: UN Rieed, HE Schäfer, H Wehner. Thieme, Stuttgart New York (1989): 602-3
59. Lamprecht J, Lamprecht A, Morgenstern C: Mehrfachtumoren im oberen Aerodigestivtract – eine retrospektive Studie. *Laryng Rhinol Otol* 62 (1983): 499-501

60. Larson JT, Adams GL, Fattah HA: Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngology – head and neck surgery* 103 (1990): 15-24
61. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK: Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989): 467-76
62. Lippman SM, Hong WK: Second malignant tumours in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (1989): 691-4
63. Macfarlane GJ, McCredie M, Pompe-Kirne V: Second cancers occurring after cancers of the mouth and pharynx: data from three population-based registries in Australia, Scotland and Slovenia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B (1995): 315-9
64. Maier H, Dietz A, Gewelke U: Tabak- und alkoholassoziertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes. *Laryngo-Rhino-Otol* 69 (1990): 505-11
65. Maier H, Sennewald E, Dietz A, Fischer G, Gewelke U, Heller W-D, Kura N, Zöller J. In: Risiko für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, Sankt Augustin (1992). Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) (Hrsg)
66. Masaki N, Hashimoto T, Hiroshi I: Multiple primary malignancies in patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 17 (1987): 303-7
67. Marshall IR, Graham S, Haughey BP et al.: Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 28B (1992): 9-15
68. McCoy GD, Wynder EL: Etiological and preventive implications in alcohol carcinogenesis. *Cancer Res* 39 (1979): 2844-50
69. McGarry GW, Mackenzie K, Periasamy P: Multiple primary malignant tumours in patients with head and neck cancer: the implications for follow-up. *Clin Otolaryngol* 17 (1992): 558-62
70. Mohadjer C, Dietz A, Maier H, Weidauer H: Fernmetastasierung und Zweitkarzinomhäufigkeit von Patienten mit Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen. *HNO* 44 (1996): 134-9
71. Mohr C: Bericht über die 27. Jahrestagung des DÖSAK. *Mund-Kiefer-GesichtsChir* 1 (1997): 125-6
72. Mühlen M: Rezidivhäufigkeit und Normal Standard Dose bei kombiniert chirurgisch und strahlentherapeutisch behandelten Patienten mit Platten-

- epithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx. Med Diss, Ruhr-Universität Bochum (1985)
73. Ogden GR: Second malignant tumours in head and neck cancer. *BMJ* 302 (1991): 193-4
 74. Ogden GR: Field cancerisation in the head and the neck. *Oral Diseases* 1998 Mar; 4 (1): 1-3
 75. Ordnung R: Der Einfluss des Alters auf das Überleben von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, Ergebnisse aus den Jahren 1981-1991. Med Diss, Würzburg (1992)
 76. Panosetti E, Arnold W, Müller W: Lokalisation und Frequenz von Mehrfachkarzinomen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes. *Laryngo-Rhino-Otol* 69 (1990). 449-53
 77. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM: Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope* 99 (1989): 1267-73
 78. Pape H-D, Ganzer U, Schmitt G (Hrsg): *Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx*, Springer, Berlin Heidelberg New York (1993)
 79. Parker RG, Enstrom JE: Second primary cancers of the head and neck following treatment of initial primary head and neck cancers. *Int J Radiation Oncology Biol phys* 14 (1988): 561-4
 80. Parker JT, Hill JH: Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope* 98 (1988): 147-9
 81. Patridge M, Emilion G, Pateromichelakis S, Phillips E, Langdon J: Field cancerisation of the oral cavity: comparison of the spectrum of molecular alterations in cases presenting with both dysplastic and malignant lesions. *Oral Oncology* 1997 Sep; 33 (5):332-7
 82. Piffkó J, Bánkfalvi Á, Joos U, Ofner D, Krassort M, Schmid KW: Immunophenotypic analysis of normal mucosa and squamos cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer Detect Prev.* (1999); 23 (1): 45-56
 83. Piffkó J, Bánkfalvi Á, Troy K, Fuzesi L, Bryne M, Ofner D, Kusch F, Joos U, Schmid KW: Molecular assessment of p53 abnormalities at the invasive front of oral squamos cell carcinomas. *Head Neck.* 1998 Jan; 20 (1): 8-15
 84. Platz H, Fries R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner R: Retrospektive DÖSAK – Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren zum Zeitpunkt der Erstaufnahme des Patienten. *Dtsch Z Mund-Kiefer-GesichtsChir* 6 (1982): 185-96

85. Popella C, Bodeker R, Glanz H, Kohl S: Multiple carcinomas in the upper aerodigestive tract. *Laryngorhinootologie* 1999 Dec; 78 (12): 671-8
86. Poppendiek J: Zur Häufigkeit von Mehrfachtumoren im oberen Aerodigestivtrakt. Routinemäßige Panendoskopie? *HNO* 35 (1987): 19-23
87. Poppendiek J, Schrader M: Improved diagnosis of second carcinomas by routine panendoscopy. *Adv Otorhinolaryngol* 39 (1988): 111-9
88. Reich RH, Wegener G, Hausamen JE, Knobbe H: 10-Jahres-Studie zum Rezidivverhalten und Überleben nach ablativer Chirurgie von nicht vorbehandelten Mundhöhlenkarzinomen. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Jahrbuch, Band XXXVII, (1991): 30-3*
89. Reichert PA, Kirchheim A, Löchte KH: Tabak und Mundgesundheit. *Mund-Kiefer-GesichtsChir* 4 (2000): 45-9
90. Remmele W: Pathologie, Springer, Berlin Heidelberg New York, 2. neu bearb. Aufl., Bd. 2, Verdauungstrakt (1996), Kap. 1, Mundhöhle 4-26; Bösartige Tumore, Plattenepithelkarzinom 22-26, bearbeitet von Morgenroth K
91. Robinson E, Neugut AI, Murray T, Rennert G: A comparison of the clinical characteristics of first and second primary head and neck cancers. A population-based study. *Cancer* 68 (1991): 189-92
92. Schwager K, Nebel A, Baier G, Hoppe F: Second primary carcinomas in the upper aerodigestive tract in different locations and age groups. *Laryngorhinootologie*. 2000 Oct; 79 (10): 599-603
93. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN: Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 74 (1994): 1933-8
94. Schwenzer N, Reuther J: Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. In: Schwenzer N (Hrsg): *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Thieme, Stuttgart New York, (1992): 1-130
95. Senn HJ, Drings P, Glaus A, Jungi WF, Pralle HB, Sauer R, Schlag PM: Tumoren der Mudhöhle. In: Largadier F, Sturm A, Wicki O (Hrsg): *Checklisten der aktuellen Medizin: Onkologie*. Thieme, Stuttgart New York (1998): 310-2, 324
96. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM: Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112 (1986): 1172-9
97. Slaughter DP: Field cancerisation in oral stratified epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6 (1953): 963-8

98. Squier CA, Cox P, Hall BK: Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol* 15 (1986): 276-9
99. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, van der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJM: Multiple head and neck tumours frequently originate from a single preneoplastic lesion. *American Journal of Pathology*, 2002 Sep, Vol. 161, No. 3, 1051-60
100. Thomson PJ: Field change and oral cancer: new evidence for wide spread carcinogenesis. *Int J Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 31: 262-266
101. Tischendorf L: Wandel der Prognose beim operativ behandelten Karzinom der Mundschleimhaut im Zeitverlauf. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Jahrbuch XXXVII* (1992): 48-50
102. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ: Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet.* 1981 Sep 12; 2 (8246):547-9
103. Todd R, Donoff R, Wong D: The molecular biology of oral carcinogenesis: toward a tumour progression model. *J Oral Maxillofac. Surg.* (1997); 55: 613-623
104. UICC (1987): *Klassifikation der malignen Tumoren.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
105. Wangerin K, Schow J: Multiple primäre maligne Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich und oberen Aerodigestivtrakt. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Jahrbuch XXXVII*: 65-8
106. Weber W, Reuther J, Mühling R, Ordnung R, Michel CH: Statistische Erhebung bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Krankengut 1981-1990. *Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Jahrbuch, Band XXXVII* (1991) 33-6
107. Worsham M, Wolman S, Carey T, Zarbo R, Benninger M, van Dyke D: Common Clonal Origin of Synchronous Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Hum Pathol.* 1995; 26: 251-261
108. Zoller JE, Scheer M: Current status and prospects of chemoprevention in oral sqamous epithelial carcinomas and precancerous lesions. *Mund-Kiefer-GesichtsChir* 2000 May; 4 Suppl 1:160-8

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Piffkó für die Überlassung des interessanten Themas. Weiterhin gedankt sei Frau Professor Bánkfalvi für ihre Hilfestellung, Korrekturen und Anregungen.

Mein Dank gilt außerdem meinen Eltern für ihre grenzenlose Liebe, ihr Vertrauen und ihre Unterstützung, ganz besonders meiner geliebten Mutter.

Ich danke meinem Vater für alles, was er in seinem Leben für mich getan hat, für alle Zeit, die er mit mir verbracht hat, für alles, was er mir mit auf meinen Lebensweg gegeben hat.

Lebenslauf

ANHANG

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Tumorformel	15
Abbildung 2:	Altersverteilung Männer	18
Abbildung 3:	Altersverteilung Frauen.....	18
Abbildung 4:	Allgemeine Erkrankungen.....	19
Abbildung 5:	Todesursache	20
Abbildung 6:	Rezidivlokalisierung	24
Abbildung 7:	Alkoholkonsum	27
Abbildung 8:	Nikotinkonsum	28
Abbildung 9:	Vergleich der Tumorlokalisierung.....	31
Abbildung 10:	TMN im Vergleich von Primär-, Sekundär- und Tertiärtumoren.....	33
Abbildung 11:	Vergleich der Tumorstadien von Primär-, Sekundär-, Tertiärtumoren	35
Abbildung 12:	Vergleich des histologischen Grads.....	37
Abbildung 13:	Vergleich der histologischen Diagnosen.....	38
Abbildung 14:	Auftreten eines Tertiärtumors in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors.....	40
Abbildung 15:	Auftreten eines Tertiärtumors in Abhängigkeit von der Lokalisation des Sekundärtumors.....	41
Abbildung 16:	Progression.....	42
Abbildung 17:	Vergleich der Patientengruppe mit/ohne Tertiärtumor für Nikotin und Alkohol (Angaben in Prozent)	43
Abbildung 18:	Altersverteilung der Patienten mit/ohne Tertiärtumor bei der Erstdiagnose	45

Abbildung 19: Latenzzeit zwischen Primär- und Sekundärtumor in Monaten	46
Abbildung 20: Latenzzeit zwischen Sekundär- und Tertiärtumor in Monaten	47
Abbildung 21: Latenzzeit zwischen Primär- und Sekundärtumor in Monaten	47
Abbildung 22: Latenzzeit zwischen Sekundär- und Tertiärtumor in Monaten	48
Abbildung 23: Gesamtmortalität	50
Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose.....	51
Abbildung 25: Geschlechtsabhängige Mortalität.....	51
Abbildung 26: Altersabhängige Mortalität	52
Abbildung 27: Durchschnittliches Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors.....	53
Abbildung 28: Lokalisationsabhängige Mortalität.....	54
Abbildung 29: Überleben bzw. tumorfreie Zeit im Vergleich in Monaten.....	55
Abbildung 30: T-Stadienabhängige Mortalität.....	56
Abbildung 31: N-Stadienabhängige Mortalität	57
Abbildung 32: M-Stadienabhängige Mortalität	58
Abbildung 33: Tumorstadienabhängige Mortalität	59
Abbildung 34: Gradabhängiges Gesamtüberleben	60
Abbildung 35: Gradabhängige Mortalität, Einzeldarstellung	61
Abbildung 36: Gradabhängige Mortalität, zusammenfassende Darstellung.....	61
Abbildung 37: Nikotinabhängige Mortalität	63
Abbildung 38: Alkoholabhängige Mortalität.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geschlechterverteilung	17
Tabelle 2:	Alter bei Diagnose des Primär-, Sekundär- und Tertiärtumors.....	19
Tabelle 3:	Lokalisation der Metastasen	21
Tabelle 4:	Einfluss des Alters auf die Metastasenhäufigkeit.....	21
Tabelle 5:	Einfluss des Nikotinkonsums auf die Metastasenhäufigkeit....	22
Tabelle 6:	Einfluss des Alkoholkonsums auf die Metastasenhäufigkeit ...	22
Tabelle 7:	Einfluss der Lokalisation auf die Metastasenhäufigkeit.....	23
Tabelle 8:	Lokalisation des Rezidivs.....	23
Tabelle 9:	Einfluss des Alters auf die Rezidivhäufigkeit.....	24
Tabelle 10:	Einfluss des Nikotins auf die Rezidivhäufigkeit	25
Tabelle 11:	Einfluss des Alkoholkonsums auf die Rezidivhäufigkeit.....	25
Tabelle 12:	Einfluss der Lokalisation auf die Rezidivhäufigkeit	26
Tabelle 13:	Alkohol- und Nikotinkonsum	26
Tabelle 14:	Nicotinkonsum	27
Tabelle 15:	Korrelation zwischen Alkohol- und Tabakkonsum	28
Tabelle 16:	Lokalisation der Primärtumoren	29
Tabelle 17:	Lokalisation der Sekundärtumoren	30
Tabelle 18:	Lokalisation der Tertiärtumoren	30
Tabelle 19:	Vergleich der Tumorlokalisation von Primär-, Sekundär- und Tertiärtumoren	32
Tabelle 20:	Lokalisation der Folgekarzinome	32
Tabelle 21:	Tumorstadium Primärtumor	34
Tabelle 22:	Tumorstadium Sekundärtumor	34
Tabelle 23:	Tumorstadium Tertiärtumor	35
Tabelle 24:	Histologischer Grad Primärtumor.....	36

Tabelle 25:	Histologischer Grad Sekundärtumor.....	36
Tabelle 26:	Histologischer Grad Tertiärtumor.....	36
Tabelle 27:	Histologische Diagnose Primärtumor.....	37
Tabelle 28:	Histologische Diagnose Sekundärtumor.....	38
Tabelle 29:	Histologische Diagnose Tertiärtumor.....	38
Tabelle 30:	Patientencharakteristika in den Gruppen ohne und mit Tertiärtumor	39
Tabelle 31:	Tertiärtumoren bei verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors.....	40
Tabelle 32:	Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Tertiärtumoren.....	43
Tabelle 33:	Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Tertiärtumoren.....	44
Tabelle 34:	Abhängigkeit von Alkohol- und Tabakkonsum.....	49
Tabelle 35:	Mortalität in Abhängigkeit des M-Stadiums.....	52
Tabelle 36:	Altersabhängige Mortalität	53
Tabelle 37:	Lokalisationsabhängige Mortalität.....	54
Tabelle 38:	T-Stadienabhängige Mortalität.....	56
Tabelle 39:	N-Stadienabhängige Mortalität	57
Tabelle 40:	M-Stadienabhängige Mortalität	58
Tabelle 41:	Tumorstadiumabhängige Mortalität	59
Tabelle 42:	Gradabhängige Mortalität	62
Tabelle 43:	Diagnoseabhängiges Gesamtüberleben.....	62
Tabelle 44:	Nikotinabhängige Mortalität	63
Tabelle 45:	Alkoholabhängige Mortalität.....	64
Tabelle 46:	Assoziation zwischen Nikotinkonsum und Lokalisation des Primärtumors	65
Tabelle 47:	Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Lokalisation des Primärtumors	65
Tabelle 48:	Untersuchung der Determinanten für Mortalität	66