

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
(Direktorin: Prof. Dr. P. Ambrosch)
des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Der Einfluss von Cyclooxygenase-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten von
Patienten mit Plattenepithelkarzinomen
der Luft- und oberen Speisewege

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Julia Bremer
aus Hamburg
Kiel 2012

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. Hoffmann

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. Weichenthal

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2013

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 21.01.2013

gez. Prof. Dr. Dr. Cascorbi

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Fragestellung	4
3. Methoden.....	5
3.1 Patienten	5
3.2 Methoden.....	5
3.2.1 Datenerhebung	5
3.2.2 Tumordokumentation in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.....	5
3.2.3 Datenbank.....	6
3.2.4 Statistische Auswertung	6
4. Ergebnisse	8
4.1 Das Patientenkollektiv.....	8
4.2 COX-Inhibitor-Medikation	8
4.3 TNM-Klassifikation und Angaben zur Histologie	9
4.4 Rezidive.....	11
4.5 5-Jahresüberlebensraten der unterschiedlichen Tumorlokalisationen in Abhängigkeit der Tumor- und Nodalkategorie	11
4.6 Rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten	12
4.6.1 Rezidivfreie Überlebenszeiten betroffener Patienten in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation	12
4.6.2 Einfluss der TNM-Kategorien auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives	13
4.7 Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation	15
4.7.1 Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation auf die Überlebenszeiten betroffener Patienten	15
4.7.1.1 Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation auf die TNM-Kategorien	20
4.7.2 Einfluss der Dauer der COX-Inhibitor-Medikation auf die Überlebenszeiten der Patienten mit positiver COX-Anamnese	21
4.7.3 Einfluss der ASS-Dosierungen auf die Überlebenszeiten der Patienten mit positiver COX-Anamnese	23
5. Diskussion	25
5.1 Die Cyclooxygenasen.....	25
5.1.1 Die Prostaglandine	26

5.2 COX-Inhibitoren	28
5.2.1 Unselektive COX-Inhibitoren	28
5.2.2 Selektive COX-2-Inhibitoren	28
5.3 Die Bedeutung von COX-2 in der Karzinogenese	29
5.4 Die Rolle der COX-Inhibitoren in Tierversuchsmodellen zur Karzinogenese	32
5.5 Die Rolle der COX-Inhibitoren in klinischen Untersuchungen zur Karzinogenese am Menschen	33
5.5.1 Präventive Wirkung der COX-Inhibitoren auf die Inzidenz von Malignomen.....	33
5.5.2 Die therapeutische Wirkung von COX-Inhibitoren auf bestehende Malignome	35
5.5.2.1 Der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives	36
5.5.2.2 Der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten von Patienten in Abhängigkeit unterschiedlicher Primärtumorlokalisationen.....	37
5.5.2.3 Der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die TNM-Kategorien	40
5.5.2.4 Der Einfluss der Dauer der COX-Inhibitor-Einnahme auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten.....	40
5.5.2.5 Der Einfluss der ASS-Dosis auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten	41
5.6 Kritische Aspekte und Stärken der vorliegenden Arbeit.....	42
6. Zusammenfassung	44
7. Literaturverzeichnis.....	46
8. Anhang	62
Danksagung.....	66
Curriculum vitae.....	67

Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

ASS: Acetylsalicylsäure

bzw.: beziehungsweise

COX: Cyclooxygenase

IL: Interleukin

mg: Milligramm

MMP: Matrix-Metalloproteasen

NSAR: Nichtsteroidales Antirheumatikum

PG: Prostaglandin

Tab.: Tabelle

TXA₂: Thromboxan A₂

u.a.: unter anderem

z.B.: zum Beispiel

1. Einleitung

Es erkranken jährlich weltweit geschätzt 644 000 Menschen an Malignomen der Luft- und oberen Speisewege. Plattenepithelkarzinome stellen 90% der Tumore dar, seltener handelt es sich um Adenokarzinome, Lymphome oder Sarkome (Alvarenga et al., 2008; Marur und Forastiere, 2008). Die kanzerogenen Substanzen des Alkohols und des Tabakrauches stellen die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen dar (Blot et al., 1988; Schlecht et al., 1999). Humane Papillomviren scheinen zumindest in einer Untergruppe ebenfalls eine wichtige Rolle in der Karzinogenese der Malignome der Luft- und oberen Speisewege zu spielen (Hoffmann et al., 1998; Hoffmann et al., 2004; Hoffmann et al., 2010; Zumbach et al., 2000). Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege hat sich trotz der Fortschritte in der operativen, Radio- und Chemotherapie in den letzten Jahren nicht signifikant verbessert. Kenntnisse über Faktoren und Marker, die Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten haben, gewinnen daher zunehmend an Bedeutung. Einer dieser Faktoren mit potenzieller Auswirkung auf die Genese beziehungsweise (bzw.) Progression solcher Karzinome kann die Cyclooxygenase (COX) darstellen.

Die COX ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Prostaglandinsynthese. Drei Isoenzyme werden unterschieden: die Cyclooxygenase-1 (COX-1), die Cyclooxygenase-2 (COX-2) und die Cyclooxygenase-3 (COX-3), wobei die COX-1 und COX-2 die wichtigsten Isoenzyme darstellen. Die Enzyme sind durch eine ähnliche enzymatische Aktivität gekennzeichnet und katalysieren die gleiche Reaktion, erfüllen jedoch unterschiedliche biologische Funktionen (Botting, 2006). COX-1 wird konstitutiv exprimiert (sogenanntes „*housekeeping gene*“), das heißt dieses Gen wird unabhängig vom Zelltyp, Zellstadium und äußeren Einflüssen in nahezu konstanter Konzentration in Geweben wie Niere, Lunge, Magen, Duodenum, Jejunum und Kolon exprimiert und erfüllt physiologische Funktionen im Körper (Williams et al., 1999). COX-2 ist mit Ausnahme der Niere und des zentralen Nervensystems im gesunden Gewebe kaum nachweisbar (Williams et al., 1999), kann jedoch schnell zum Beispiel (z.B.) in entzündeten Geweben und in Neoplasien exprimiert werden (Koki und Masferrer, 2002; Soo et al., 2005). Mediatoren, die zu einer Induktion der COX-2-Expression führen, sind unter anderem (u.a.) Wachstumsfaktoren, Zytokine, bakterielle Lipopolysaccharide, aber auch Karzinogene des Tabakrauchs (Kelley et al., 1997; Soo et al., 2005; Williams et al., 1999). Die COX-3 stellt eine Splicevariante des COX-1-Gens dar und wird vor allem (v.a.) im zerebralen Kortex sowie im Herzen exprimiert (Chandrasekharan et al., 2002). Eine Hauptrolle wird dem COX-2-Enzym bei der Entzündungsreaktion

beigemessen: Inflammatorische Mediatoren führen zu einer Induktion der COX-2-Expression und einer gesteigerten Prostaglandinsynthese und folglich zu einer Dilatation der Gefäße, Exsudation von Flüssigkeit, Diapedese von Phagozyten und der Aktivierung von Nozizeptoren (Masferrer et al., 1994). Der Ablauf dieser Kaskade kann durch COX-Inhibitoren blockiert werden. Inhibitoren der COX lassen sich je nach ihrer Affinität in unselektive COX-Inhibitoren (z.B. Acetylsalicylsäure, ASS) bzw. COX-2-selektive Inhibitoren (z.B. Celecoxib) einteilen. COX-1- und COX-2-Inhibitoren gehören zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (Mitchell et al., 1993). COX-Inhibitoren werden hauptsächlich zur Analgesie, zur Hemmung der Thrombozytenfunktion, als Antipyretikum und/oder als Antiphlogistikum eingesetzt.

Der COX-2-Expression wird aber auch eine Bedeutung in der Karzinogenese beigemessen, was sowohl durch Tierversuchsmodelle als auch durch klinische Untersuchungen belegt wird. Eine Überexpression von COX-2 wird in einer Reihe von Neoplasien, wie dem kolorektalen- und dem Prostata-Adenokarzinom sowie bei Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege nachgewiesen (Chan et al., 1999; Liu et al., 2008; Masferrer et al., 2000). Eine Erhöhung der COX-2-Expression wird dabei auch in prämaligen Läsionen wie der oralen Leukoplakie nachgewiesen (Pandey et al., 2008), nicht jedoch in dysplasiefreien Geweben (Chan et al., 1999).

Untersuchungen zur Bedeutung von COX-Inhibitoren in Malignomen können im Wesentlichen in die Betrachtung von drei Schwerpunkten eingeteilt werden:

- Die Wirkung von COX-Inhibitoren in in-vitro und in tierexperimentellen Versuchsmodellen.
- Die präventive Wirkung von COX-Inhibitoren in klinischen Untersuchungen.
- Die therapeutische Wirkung von COX-Inhibitoren in klinischen Untersuchungen.

In-vitro sowie tierexperimentelle Untersuchungen an Adenokarzinomzellen des Kolons, des Magens sowie an Plattenepithelkarzinomzellen der Luft- und oberen Speisewege zeigen, dass die Proliferationsrate in malignen Geweben durch COX-Inhibitoren reduziert und die Apoptoserate gesteigert werden kann (Li et al., 2003; Sheng et al., 1998; Zimmermann et al., 1999; Zweifel et al., 2002).

Eine Senkung der Inzidenz von Malignomen der Mamma, des Magens sowie des Adenokarzinoms des Kolons durch die Einnahme von COX-Inhibitoren ist in klinischen Untersuchungen gezeigt worden (Chan et al., 2005; Farrow et al., 1998; Harris et al., 2003). Die präventive Wirkung von ASS auf das Auftreten von Karzinomen der Luft- und oberen Speisewege inklusive des kleinzelligen- und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie

des Ösophaguskarzinoms ist ebenfalls beschrieben worden (Bosetti et al., 2003; Jayaprakash et al., 2006; Moysich et al., 2002; Pandeya et al., 2010). Untersuchungen zeigen eine signifikante Senkung der Mortalität des kolorektalen Karzinoms durch die Einnahme eines COX-Inhibitors (Chan et al., 2009).

Es liegen nur wenige Daten über den Effekt einer COX-Inhibitor-Einnahme und somit den möglichen Einfluss dieser Einnahme auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege vor. Es ist daher Ziel dieser Promotionsarbeit, in einer retrospektiven Untersuchung diesen potentiellen Effekt am Kieler Patientenkollektiv zu untersuchen.

2. Fragestellung

Die vorliegende Promotionsarbeit hat die Bedeutung der Einnahme von COX-Inhibitoren für die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten von 1.219 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege zum Gegenstand.

Die zu beantwortenden Fragen der Untersuchung lauten hierbei:

1. Zeigt die Einnahme eines COX-Inhibitors vor und nach der Diagnosestellung einen Einfluss auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege?
2. Lassen sich hierbei Korrelationen zu tumorspezifischen Parametern wie Primärtumorsitz, Tumor-, Nodal- und Fernmetastasenkatégorie ableiten?
3. Ist der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die rezidivfreien und die Gesamtüberlebenszeiten der Patienten von der Dauer oder der Dosierung der Medikation abhängig?

3. Methoden

3.1 Patienten

Ein Kollektiv von 1.219 Patienten (männlich n=1.003; weiblich n=216) mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege ist in dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet worden. Die Patienten sind in dem Zeitraum von 1998 bis 2008 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel behandelt worden. Die maximale Beobachtungszeit der Patienten beträgt 140 Monate, die mediane Beobachtungszeit beträgt 22 Monate.

3.2 Methoden

3.2.1 Datenerhebung

Namen und Geburtsdaten der Patienten stammen aus einer chronologisch geordneten Datei der onkologischen Ambulanz über Patienten mit Malignomen der Luft- und oberen Speisewege, unterschieden nach der jeweiligen anatomischen Lokalisation des Tumors (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx). Die Patientenakten sind anhand des Geburtsdatums aus dem Tumorarchiv der oben genannten Klinik herausgesucht und ausgewertet worden. Die notwendigen Informationen zu den Patienten und Erkrankungsverläufen sind aus Arztbriefen, Operationsberichten, Laborbefunden und der Pflegedokumentation der Krankenakten entnommen worden. Daten aus der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel als auch von niedergelassenen Onkologen über die Chemotherapieschemata der Patienten sind zusätzlich angefordert worden. Die Daten zur COX-Inhibitor-Medikation sind aus den Medikamentenanamnesen der Patienten ermittelt worden. Eine von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel befürworteten Einverständniserklärung zur Verwendung von Patientendaten zu Forschungszwecken ist von den Patienten bei der Aufnahme in die Klinik eingeholt worden.

3.2.2 Tumordokumentation in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Die Daten der Patienten sind anhand der Krankenakten nach verschiedenen standardisierten Bögen zur Tumordokumentation in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erfasst worden. Im Anhang werden die zur Verwendung gekommenen Tumordokumentationsbögen ausführlich beschrieben. Der Gesundheitszustand der Patienten, die ohne Angaben von Gründen nicht mehr in der

Tumornachsorgesprechstunde erschienen sind, sowie fehlende Angaben zur COX-Inhibitor-Medikation sind sowohl telefonisch als auch schriftlich bei den Hausärzten oder den niedergelassenen HNO-Ärzten erfragt worden. 142 Ärzte sind per Post und 73 Ärzte telefonisch kontaktiert worden. Kontakt zu den Patienten selbst oder deren Angehörigen ist in 29 Fällen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und der COX-Anamnese aufgenommen worden.

3.2.3 Datenbank

Die ausgefüllten Bögen der Tumordokumentation sind in eine speziell für die Tumordokumentation entwickelten Webanwendung (geschrieben in der Programmiersprache Perl) übertragen worden. Die Daten können mithilfe dieser Anwendung digital in einer zentralen Datenbank gespeichert werden. Die einzelnen Patientenfälle sind als Kollektiv in dieser Datenbank zusammengefasst worden. Die Daten sind für die weitere Auswertung und Verarbeitung in Excel[®]-Tabellen exportiert worden. Die Webanwendung sowie die Datenbank sind im Institut für Medizinische Informatik und Statistik (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel entworfen worden.

3.2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten ist mithilfe der Software SPSS[®] (Statistical Package for the Social Sciences, Version 17) durchgeführt worden. Es ist zunächst eine deskriptive Analyse der Patientendaten erfolgt. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen sind bei dem Alter der Patienten und dem Beobachtungszeitraum angegeben worden. Die Angaben zur Geschlechterverteilung, zu den Risikofaktoren, zur COX-Anamnese, zu den TNM-Kategorien, zu den Therapien, zu den Häufigkeiten der Rezidive und Zweitumoren und zu dem Gesundheitsstatus des Patienten sind in relativen Häufigkeiten angegeben worden.

Die Stichproben sind mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson auf einen Zusammenhang überprüft worden. Die Analyse der TNM-Kategorien in Abhängigkeit von der COX-Inhibitor-Einnahme ist mithilfe des Log-Rank-Tests erfolgt und mittels Kaplan-Meier-Kurven abgebildet worden. Überlebenszeiten der Patienten sind zur Analyse des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit von der COX-Inhibitor-Einnahme, der Tumorlokalisierung oder der TNM-Kategorien mithilfe des Log-Rank-Tests berechnet worden und graphisch durch die Kaplan-Meier-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens abgebildet worden. Multivariable Analysen sind nach Cox berechnet worden.

Die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit von der Einnahme von COX-Inhibitoren, der Einnahmedauer und der Dosierung stellen die Endpunkte der statistischen Analyse dar. Der Einfluss der TNM-Kategorien und der anatomischen Tumorlokalisation auf die Überlebenszeiten der Patienten ist ebenfalls ausgewertet worden. Das Ereignis bei der rezidivfreien Überlebenszeit ist wie folgt definiert: der Patient lebt mit Tumor, der Patient hat ein Rezidiv erlitten oder der Patient ist verstorben (Tod tumorbedingt, Tod aufgrund eines weiteren Malignoms oder aus anderer Ursache verstorben). Das Ereignis bei der Gesamtüberlebenszeitanalyse ist wie folgt definiert: der Patient ist an dem ersten Tumorleiden bzw. an einem folgenden Malignom verstorben oder ist aus anderer Ursache verstorben. Der Beobachtungszeitraum ist definiert als Zeitraum zwischen der Diagnosestellung bis zur letzten Nachsorge, bis zur Rezidivdiagnose oder bis zum Versterben des Patienten.

Die Benennung der Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeiten betroffener Patienten ist in folgender Reihenfolge erfolgt: Median sowie das dazugehörige 95%ige Konfidenzintervall. Bei nicht möglicher Berechnung des Medians ist die Angabe des Mittelwertes erfolgt.

Eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ist jeweils als Signifikanzniveau angenommen worden ($p < 0,05$). Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit liefern Hinweise auf den Einfluss der COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege, dabei sind keine Aussagen bezüglich Kausalitäten möglich.

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Es sind insgesamt 1.219 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege in dieser Promotionsarbeit ausgewertet worden. Von den Plattenepithelkarzinomen sind 175 (14,4%) Karzinome in der Mundhöhle, 455 (37,3%) im Oropharynx, 203 (16,6%) im Hypopharynx und 386 (31,7%) im Larynx lokalisiert gewesen. Eine vorangegangene Tumorerkrankung ist von 134 Patienten (11,0%) angegeben worden. Das Alter der Patienten hat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen dem 35. und 89. Lebensjahr gelegen. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom hat zum Diagnosezeitpunkt $60 \pm 11,4$ Jahre (Median 61 Jahre), mit einem Oropharynxkarzinom $61 \pm 10,0$ Jahre (Median 60 Jahre), mit einem Hypopharynxkarzinom $61 \pm 9,2$ Jahre (Median 60 Jahre) und bei Patienten mit einem Larynxkarzinom $64 \pm 10,3$ Jahre (Median 64 Jahre) betragen. Das männliche Geschlecht hat mit 82,3% am Gesamtkollektiv dem typischerweise in solchen Kollektiven angegebenen Geschlechterverhältnis für Patienten mit Karzinomen der Luft- und oberen Speisewege von 7:1 entsprochen. 870 (71,4%) Patienten haben in der Anamnese einen täglichen Alkoholkonsum angegeben und 936 (76,8%) der Patienten einen regelmäßigen Nikotinkonsum.

4.2 COX-Inhibitor-Medikation

241 von 1.219 Patienten (19,8%) haben COX-Inhibitoren vor sowie nach der Diagnosestellung eingenommen: 46/175 (26,3%) Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, 78/455 (17,1%) Patienten mit einem Oropharynxkarzinom, 40/203 (19,7%) Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom und 77/386 (19,9%) Patienten mit einem Larynxkarzinom. Der größte Anteil der Patienten mit positiver COX-Inhibitor-Medikation hat ASS in einer Dosierung von 100 Milligramm (mg) eingenommen. Die COX-Inhibitor-Medikation ist in allen Fällen postoperativ fortgeführt worden. Genaue Angaben zur COX-Anamnese bezüglich der eingenommen Wirkstoffe, der Dauer der COX-Inhibitor-Einnahme und zur ASS-Dosierung sind der Tabelle (Tab.) 1 zu entnehmen.

COX-Anamnese		
	Anzahl	Prozent
Wirkstoffe		
Acetylsalicylsäure	201	83,4%
NSAR	38	15,8%
selektiver COX-2-Inhibitor	1	0,4%
Mischpräparat	1	0,4%
Gesamt	241	100,0%
Einnahme-Dauer		
<1 Jahr	64	26,5%
>1 Jahr und <2 Jahre	20	8,3%
>2 Jahre und <5 Jahre	45	18,7%
>5 Jahre und <10 Jahre	45	18,7%
>10 Jahre	47	19,5%
Fehlende Angaben	20	8,3%
Gesamt	241	100,0%
Dosierung von ASS		
≤100 mg	175	87,1%
>100 mg	11	5,4%
bei Bedarf	15	7,5%
Gesamt	201	100,0%

Tab. 1: Angaben zur COX-Anamnese bezüglich der Wirkstoffe, der Einnahmedauer und der Dosierung von ASS

4.3 TNM-Klassifikation und Angaben zur Histologie

Das Tumorstaging ist nach der TNM-Klassifikation (UICC 2002) erfolgt.

Eine Aufgliederung der TNM-Kategorien sowie das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der jeweiligen eingesandten Gewebeproben in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation sind in der Tabelle 2 aufgelistet.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Mundhöhlen- und Larynxkarzinome überwiegend in einer frühen Tumorkategorie diagnostiziert worden sind (Tis-T2 für Mundhöhlenkarzinome: 73,1%; Tis-T2 für Larynxkarzinome: 60,1%), dagegen sind Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome erst sehr spät diagnostiziert worden (T3-T4 für Oropharynxkarzinome: 57,6%; T3-T4 für Hypopharynxkarzinome: 79,3%). Patienten mit einem Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom haben darüber hinaus überwiegend einen positiven Nodalstatus aufgewiesen im Gegensatz zu Patienten mit einem Mundhöhlen- und Larynxkarzinom. Fernmetastasen sind bei allen Primärtumorlokalisationen in deutlich unter

10% der Fälle nachgewiesen worden. Die Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege haben in den meisten Fällen eine gute Differenzierung aufgewiesen.

	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	Gesamt
T-Kategorie					
Tis	5 (2,8%)	8 (1,8%)	2 (1,0%)	26 (6,8%)	41
T1	59 (33,7%)	67 (14,7%)	11 (5,4%)	136 (35,2%)	273
T2	64 (36,6%)	118 (25,9%)	29 (14,3%)	70 (18,1%)	281
T3	28 (16,0%)	107 (23,5%)	57 (28,1%)	83 (21,5%)	275
T4	19 (10,9%)	155 (34,1%)	104 (51,2%)	71 (18,4%)	349
Gesamt	175 (100%)	455 (100%)	203 (100%)	386 (100%)	
N-Kategorie					
N0	102 (58,3%)	131 (28,8%)	43 (21,2%)	300 (77,7%)	576
N1-N2b	48 (27,4%)	228 (50,1%)	100 (49,3%)	58 (15,0%)	434
N2c-N3	25 (14,3%)	96 (21,1%)	60 (29,5%)	28 (7,3%)	209
Gesamt	175 (100%)	455 (100%)	203 (100%)	386 (100%)	
M-Kategorie					
M0	167 (95,4%)	432 (94,9%)	189 (93,1%)	378 (97,9%)	1166
M1	3 (1,7%)	18 (4,0%)	12 (5,9%)	6 (1,6%)	39
MX	5 (2,9%)	5 (1,1%)	2 (1,0%)	2 (0,5%)	14
Gesamt	175 (100%)	455 (100%)	203 (100%)	386 (100%)	
Grading					
G1	10 (5,7%)	14 (3,1%)	2 (1,0%)	27 (7,0%)	53
G2	126 (72,0%)	337 (74,1%)	136 (67,0%)	282 (73,1%)	881
G3+G4	32 (18,3%)	102 (22,4%)	63 (31,0%)	48 (12,4%)	245
Fehlende Angaben	7 (4,0%)	2 (0,4%)	2 (1,0%)	29 (7,5%)	40
Gesamt	175 (100%)	455 (100%)	203 (100%)	386 (100%)	

Tab. 2: TNM-Kategorien und das Grading in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation

4.4 Rezidive

Rezidive sind in 274 Fällen aufgetreten, dabei haben Lokalrezidive mit 38,7% den größten Anteil dargestellt, wobei bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom die meisten Rezidive diagnostiziert worden sind.

Die genaue Verteilung der Rezidive und der Fernmetastasen in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation ist der Tabelle 3 zu entnehmen

	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx	Gesamt
Lokalrezidiv	17 (9,7%)	38 (8,4%)	10 (4,9%)	41 (10,6%)	106
Lokoregionäres Rezidiv	13 (7,4%)	11 (2,4%)	2 (1,0%)	13 (3,4%)	39
Rezidivmetastase	9 (5,2%)	9 (2,0%)	7 (3,4%)	1 (0,3%)	26
Spätmetastase	13 (7,4%)	17 (3,7%)	4 (2,0%)	10 (2,6%)	44
Fernmetastase	6 (3,4%)	28 (6,1%)	13 (6,4%)	12 (3,1%)	59
Kein Rezidiv	117 (66,9%)	352 (77,4%)	167 (82,3%)	309 (80,0%)	945
Gesamt	175 (100%)	455 (100%)	203 (100%)	386 (100%)	

Tab. 3: Rezidive und Fernmetastasen in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation

4.5 5-Jahresüberlebensraten der unterschiedlichen Tumorlokalisationen in Abhängigkeit der Tumor- und Nodalkategorie

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patienten mit einem Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinom insbesondere bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung eine sehr geringe 5-Jahresüberlebensrate aufweisen im Gegensatz zu Patienten mit einem Larynxkarzinom. Patienten mit einem Mundhöhlen- und Larynxkarzinom, welche überwiegend in einem Nodalstatus-negativen Stadium diagnostiziert worden sind, weisen, den Erwartungen entsprechend, eine deutlich höhere 5-Jahresüberlebensrate auf als Patienten mit einem Oropharynx- und Hypopharynxkarzinom ebenfalls mit einem negativen Nodalstatus.

Die 5-Jahresüberlebensraten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation sowie der Tumor- und Nodalkategorie sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

5-Jahresüberlebensraten				
	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
Tumorkategorie				
T1	63,6%	65,5%	80,8%	70,4%
T2	42,5%	54,3%	27,6%	71,8%
T3	42,1%	40,3%	36,3%	47,6%
T4	—	27,0%	14,6%	38,7%
Nodalkategorie				
N0	63,9%	49,5%	34,0%	68,4%
N1-				
N2b	31,2%	49,0%	30,7%	42,9%
N2c-				
N3	17,4%	23,3%	10,6%	17,8%

Tab. 4: 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation sowie der Tumor- und Nodalkategorie. Es liegen aufgrund einer zu kurzen Überlebenszeit bzw. Nachbeobachtungszeit keine Angaben zu den 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom mit einer T4-Kategorie vor.

4.6 Rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten

Der Beobachtungszeitraum und somit die Grundlage für die Berechnung der rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten berechnet sich vom Datum der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme zu dem Patienten bzw. bis zum ermittelten Todesdatum bei bereits verstorbenen Patienten. Überlebenszeiten sind als Median sowie dem dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervall angegeben, im Falle eines Überlebens von mehr als 50% der Patienten sind keine Angaben bezüglich des Medians möglich gewesen, hier erfolgt die Angabe des Mittelwertes.

4.6.1 Rezidivfreie Überlebenszeiten betroffener Patienten in Abhängigkeit der anatomischen Tumorlokalisation

Die rezidivfreie mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom beträgt 29,0 Monate (95% KI 11,8-46,2 Monate), mit einem Oropharynxkarzinom 26,0 Monate (95% KI 18,6-33,4 Monate), mit einem Hypopharynxkarzinom 16,0 Monate (95% KI 11,7-20,3 Monate) und mit einem Larynxkarzinom 54,0 Monate (95% KI 35,8-72,2 Monate).

4.6.2 Einfluss der TNM-Kategorien auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives

Die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der T-Kategorie ($p < 0,001$) sowie der N-Kategorie ($p < 0,001$). Ein positiver Fernmetastasenstatus geht mit einer statistisch signifikant kürzeren rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit einher ($p < 0,001$).

Rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeiten in Abhängigkeit der TNM-Kategorien sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

	Rezidivfreie Überlebenszeiten	Gesamtüberlebenszeiten
T-Kategorie	Median in Monaten (95% KI)	Median in Monaten (95% KI)
Tis	78,2 *	87,0 *
T1	72,0	95,9 *
T2	45,0 (32,0-58,0)	77,0
T3	26,0 (14,3-37,7)	50,0 (40,7-59,3)
T4	13,0 (10,7-15,3)	19,0 (16,6-21,4)
p-Wert	<0,001	<0,001
N-Kategorie		
N0	54,0 (44,3-63,7)	90,0
N1-N2b	24,0 (16,9-31,1)	41,0 (30,1-51,9)
N2c-N3	10,0 (8,3-11,6)	12,0 (9,5-14,5)
p-Wert	<0,001	<0,001
M-Kategorie		
M0	35,0 (29,3-40,7)	56,0 (47,5-64,4)
M1	4,0 (1,6-6,4)	15,0 (9,5-20,4)
p-Wert	<0,001	<0,001

Tab. 5: Rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der TNM-Kategorie. Die Benennung der Ergebnisse ist in folgender Reihenfolge erfolgt: Median sowie das 95%ige Konfidenzintervall des Medians

* Eine Berechnung des Medians ist nicht möglich gewesen, sodass hier die Angabe des Mittelwertes in Monaten erfolgt ist.

Die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der betroffenen Patienten variieren in Abhängigkeit der unterschiedlichen anatomischen Tumorlokalisationen sowie der TNM-Kategorien. Angaben dazu sind der Tabelle 6 und 7 zu entnehmen.

Rezidivfreie Überlebenszeiten				
T-Kategorie	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
	Median in Monaten (95% KI)			
Tis	51,9 *	34,0 (20,4-47,6)	6,0	94,1 *
T1	72,0 (40,2-103,8)	62,0	56,4 *	67,0
T2	26,0 (0,0-57,7)	41,0 (17,4-64,6)	32,0 (15,0-49,0)	62,0 (45,0-78,9)
T3	23,0 (0,0-59,3)	39,0 (23,5-54,5)	18,0 (2,5-33,5)	21,0 (1,4-40,6)
T4	8,0 (5,9-10,1)	13,0 (9,8-16,2)	12,0 (9,3-14,7)	24,0 (14,2-33,8)
p-Wert	<0,001	<0,001	0,007	<0,001
N-Kategorie				
N0	52,0 (29,4-74,6)	37,0 (26,2-47,8)	53,0 (29,9-76,1)	62,0
N1-N2b	16,0 (9,4-22,6)	38,0 (21,2-54,8)	17,0 (9,7-24,3)	18,0 (4,9-31,1)
N2c-N3	12,0 (6,0-18,0)	10,0 (6,4-13,6)	10,0 (7,6-12,4)	6,0 (3,0-9,0)
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
M-Kategorie				
M0	36,0 (19,2-52,8)	30,0 (22,1-37,9)	16,0 (11,6-20,4)	57,0 (38,1-75,9)
M1	1,0	2,0 (0,0-4,1)	10,0 (0,0-30,4)	3,0 (0,0-9,0)
p-Wert	<0,001	<0,001	0,2	<0,001

Tab. 6: Rezidivfreie Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der TNM-Kategorien und der anatomischen Tumorlokalisation

* Eine Berechnung des Medians ist nicht möglich gewesen, sodass hier die Angabe des Mittelwertes in Monaten erfolgt ist.

Gesamtüberlebenszeiten				
	Mundhöhle	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx
T-Kategorie	Median in Monaten (95% KI)			
Tis	51,9 *	44,0	6,0	100,6 *
T1	73,1 *	65,3 *	69,7 *	97,5 *
T2	60,0 (19,9-100,1)	77,0	32,0 (4,4-59,6)	99,6 *
T3	56,0 (14,8-97,2)	51,0 (42,0-59,9)	40,0 (14,8-65,2)	60,0 (25,1-94,9)
T4	9,0 (7,7-10,2)	19,0 (16,1-21,9)	15,0 (9,3-20,7)	24,0 (14,2-33,8)
p-Wert	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
N-Kategorie				
N0	73,4 *	56,0 (29,4-82,6)	54,0 (41,4-66,6)	96,8 *
N1-N2b	28,0 (19,4-36,6)	60,0 (44,2-75,8)	28,0 (18,1-37,9)	21,0 (0,0-44,6)
N2c-N3	12,0 (6,4-17,6)	16,0 (10,8-21,2)	11,0 (8,0-14,0)	12,0 (7,1-16,9)
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
M-Kategorie				
M0	60,0 (40,3-79,7)	50,0 (39,2-60,8)	23,0 (16,2-29,8)	—
M1	3,0 (0,0-6,2)	15,0 (8,6-21,4)	10,0 (0,0-36,0)	11,0
p-Wert	<0,001	<0,001	0,1	<0,001

Tab. 7: Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der TNM-Kategorie und der anatomischen Tumorlokalisation

* Eine Berechnung des Medians ist nicht möglich gewesen, sodass hier die Angabe des Mittelwertes in Monaten erfolgt ist.

4.7 Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation

4.7.1 Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation auf die Überlebenszeiten betroffener Patienten

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die rezidivfreien ($p=0,04$) und die Gesamtüberlebenszeiten ($p=0,03$) von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Einnahme. Es ergibt sich dabei eine

kürzere Überlebenszeit der Patienten, die eine COX-Inhibitor-Medikation in ihrer Anamnese angegeben haben im Vergleich zu denen, die nicht mit COX-Inhibitoren behandelt worden sind. Die Abbildung (Abb.) 1 zeigt das rezidivfreie und Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation.

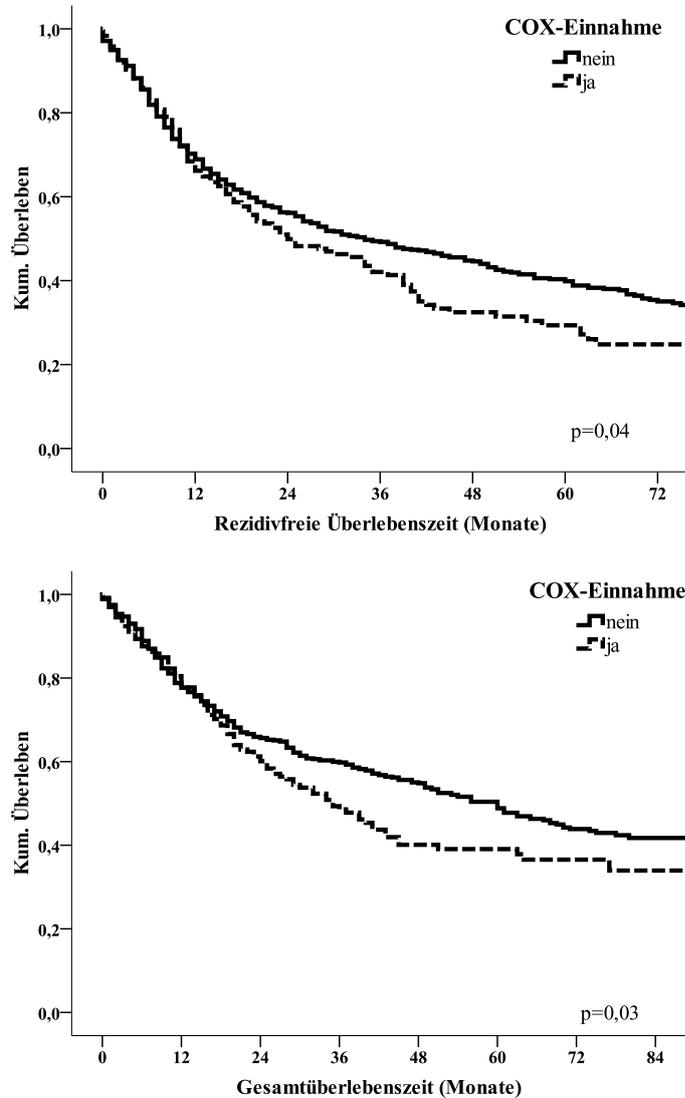


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zur rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation

Die rezidivfreie mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer COX-Inhibitor-Medikation hat bei 24,0 Monaten (95% KI 15,7-32,3 Monate) gelegen im Vergleich zu einer medianen Überlebenszeit von 34,0 Monaten (95% KI 27,0-41,1 Monate) bei Patienten ohne eine entsprechende Medikation. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ist bei Patienten mit einer COX-Inhibitor-Medikation mit 35,0 Monaten (95% KI 27,2-42,8 Monate) berechnet worden,

wohingegen Patienten ohne entsprechende Medikation eine mediane Überlebenszeit von 60,0 Monaten (95% KI 51,6-68,4 Monate) zeigen.

Es ist des Weiteren untersucht worden, ob ein Einfluss der COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen besteht:

Es lässt sich dabei nachweisen, dass Patienten mit einem Oropharynxkarzinom unter einer COX-Inhibitor-Medikation eine signifikant kürzere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit aufzeigen als Patienten, die keine COX-Inhibitoren eingenommen haben (Oropharynxkarzinome: rezidivfreie Überlebenszeit $p=0,001$, Gesamtüberlebenszeit $p<0,001$). Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom zeigen dagegen eine signifikant längere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit unter der COX-Inhibitor-Medikation (Hypopharynxkarzinome: rezidivfreie Überlebenszeit $p=0,04$, Gesamtüberlebenszeit $p=0,03$).

Die Einnahme von COX-Inhibitoren von Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Larynxkarzinom zeigen dagegen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten betroffener Patienten (Mundhöhlenkarzinome: rezidivfreie Überlebenszeit $p=0,52$, Gesamtüberlebenszeit $p=0,41$; Larynxkarzinome: rezidivfreie Überlebenszeit $p=0,14$, Gesamtüberlebenszeit $p=0,12$).

Die widersprüchlichen Ergebnisse haben zu der Überlegung geführt, ob Störfaktoren die vorliegenden Ergebnisse beeinflussen. Die diesbezügliche Analyse hat die Tumor- und Nodalkategorie als solche Störfaktoren ermitteln können und eine Adjustierung dieser hat folgende Ergebnisse gezeigt:

Die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit einem Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation haben sich unter Berücksichtigung der Störfaktoren nicht verändert. Der statistisch signifikante Unterschied der Überlebenszeiten der Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation ist unter Berücksichtigung der Störfaktoren nicht mehr nachweisbar, dagegen zeigt sich nun ein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten der Patienten mit einem Larynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation.

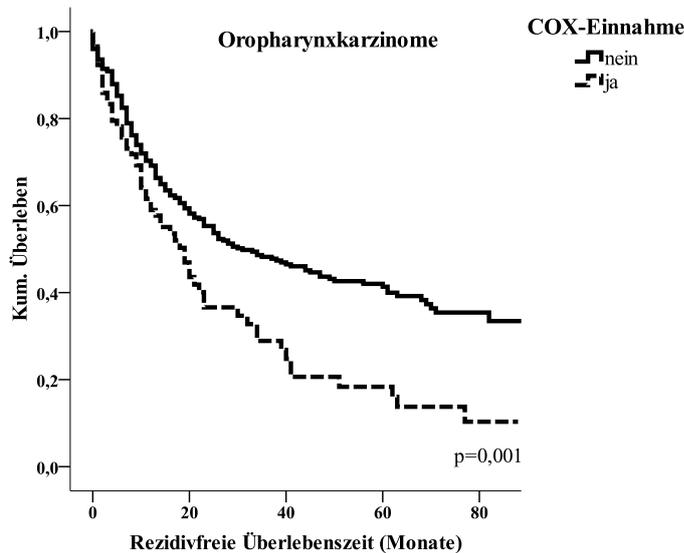
Es zeigt sich somit unter Berücksichtigung der Störfaktoren eine signifikant kürzere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einem Oropharynx- und Larynxkarzinom unter COX-Inhibitor-Medikation. Die COX-Inhibitor-Medikation zeigt dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten mit einem Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinom.

Angaben zu den p-Werten für die Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation sowie der Primärtumorlokalisation vor und nach Adjustierung für die Störfaktoren Tumor- und Nodalkategorie sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Lokalisation	Rezidivfreie Überlebenszeiten		Gesamtüberlebenszeiten	
	p-Wert ohne/mit Adjustierung			
Mundhöhle	0,52/ 0,53		0,41/ 0,68	
Oropharynx	0,001/0,001		<0,001/<0,001	
Hypopharynx	0,04 /0,33		0,03/ 0,32	
Larynx	0,14/ 0,02		0,12/ 0,004	

Tab. 8: p-Werte für die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation sowie der Primärtumorlokalisation vor und nach Adjustierung für die Störfaktoren Tumor- und Nodalkategorie

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen das rezidivfreie und Gesamtüberleben der Patienten mit einem Oropharynx- und Larynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation.



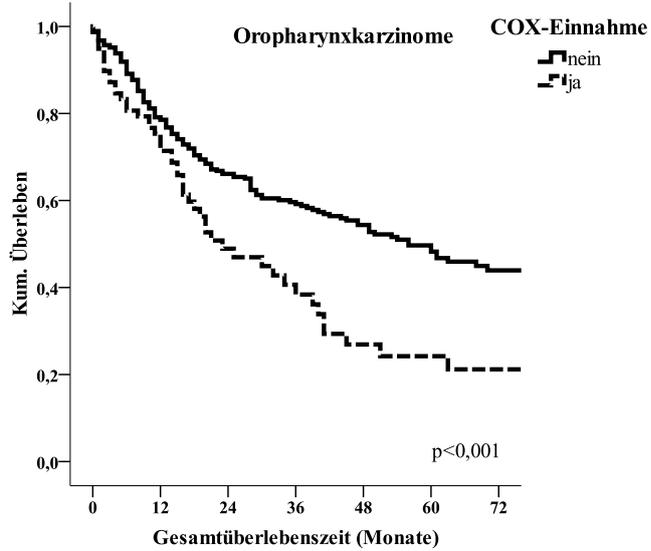
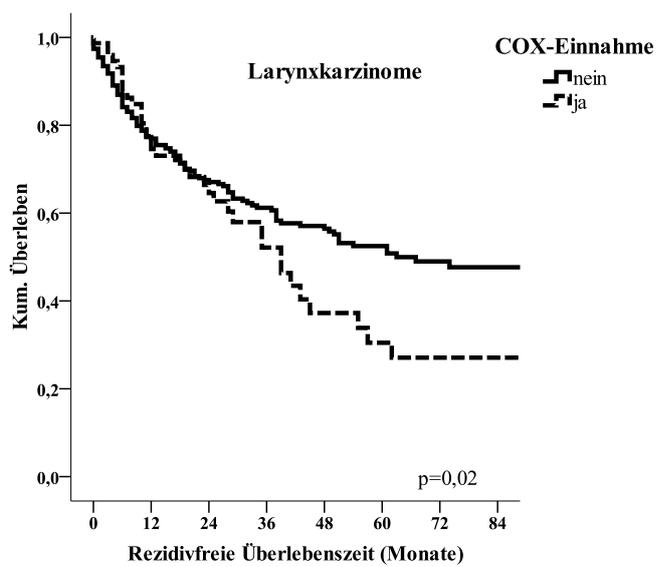


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven zur rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Oropharynxkarzinomen in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Einnahme



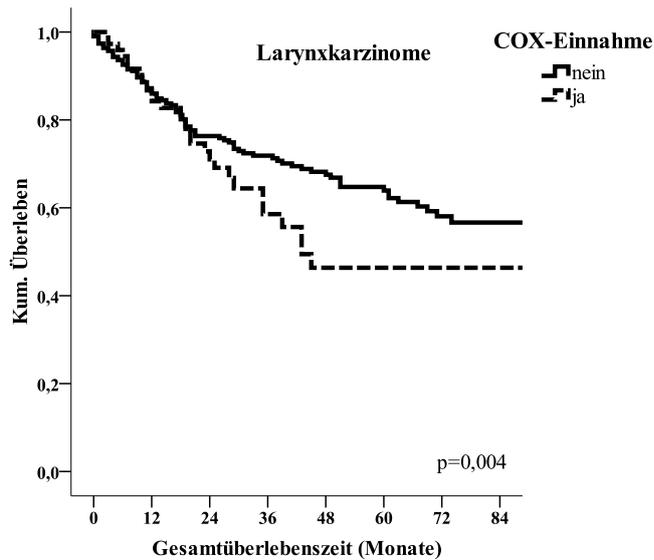


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurven zur rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Larynxkarzinomen in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Einnahme

4.7.1.1 Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation auf die TNM-Kategorien

Die jeweilige T-Kategorie, die jeweilige N-Kategorie sowie der Fernmetastasenstatus (M-Kategorie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx und des Larynx zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der Einnahme von COX-Inhibitoren. Die T- ($p=0,32$) und M-Kategorie ($p=0,07$) bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen zeigen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Einnahme. Die N-Kategorie zeigt dagegen einen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Einnahme ($p=0,04$). Der Abbildung 4 ist zu entnehmen, dass Patienten mit einer positiven COX-Inhibitor-Anamnese prozentual weniger Lymphknotenmetastasen aufweisen als Patienten ohne COX-Inhibitor-Medikation.

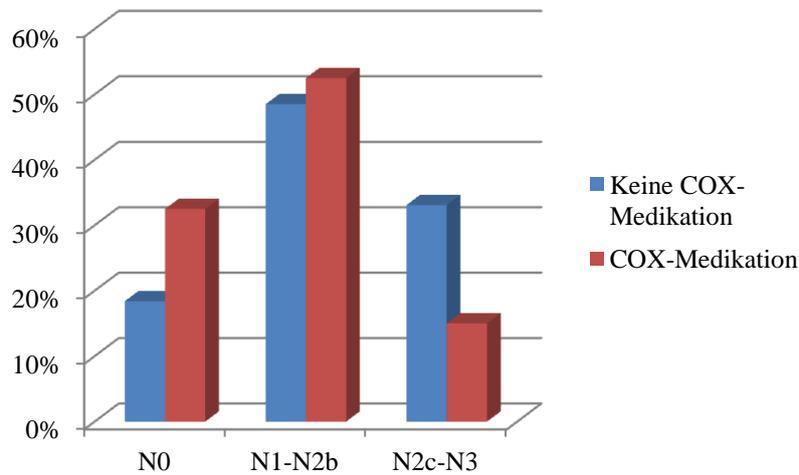


Abb. 4: Nodalkategorie bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation

4.7.2 Einfluss der Dauer der COX-Inhibitor-Medikation auf die Überlebenszeiten der Patienten mit positiver COX-Anamnese

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die rezidivfreien ($p=0,82$) und die Gesamtüberlebenszeiten ($p=0,89$) der Patienten mit COX-Inhibitor-Medikation in Abhängigkeit der Dauer der Einnahme. Die Analyse der Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der Dauer der COX-Inhibitor-Medikation sowie der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen zeigt dabei ebenfalls keine statistische Signifikanz. Die Abbildung 5 zeigt das rezidivfreie und Gesamtüberleben des Gesamtkollektives in Abhängigkeit der Einnahmedauer der COX-Inhibitor-Medikation, die Überlebenszeiten der Patienten sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

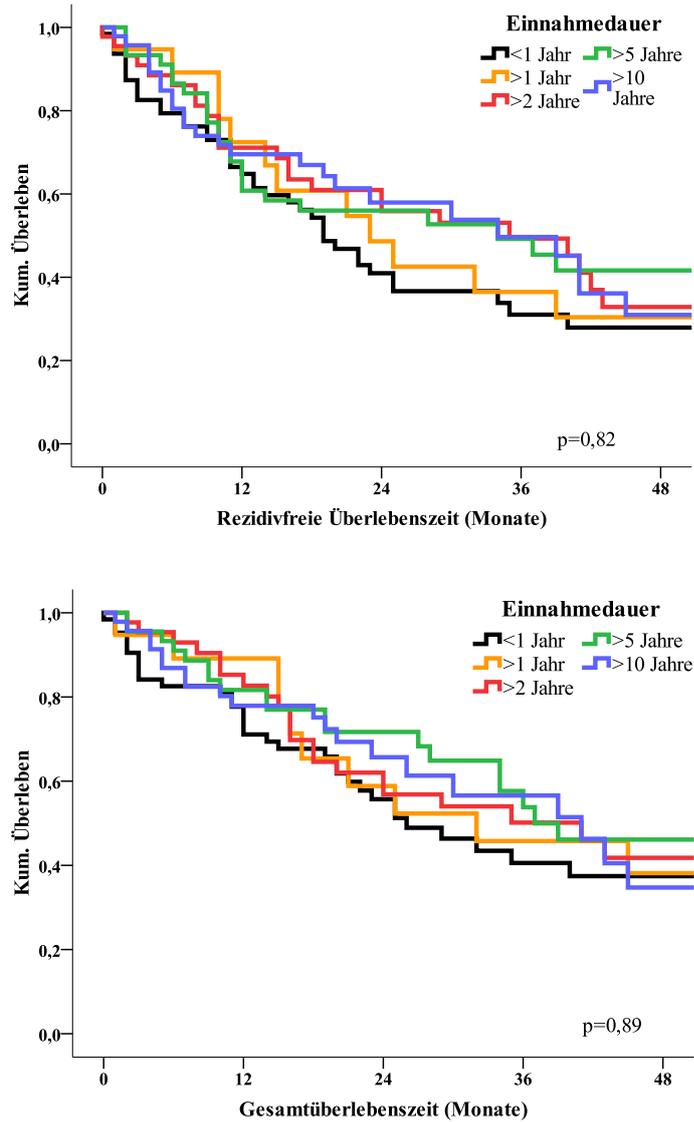


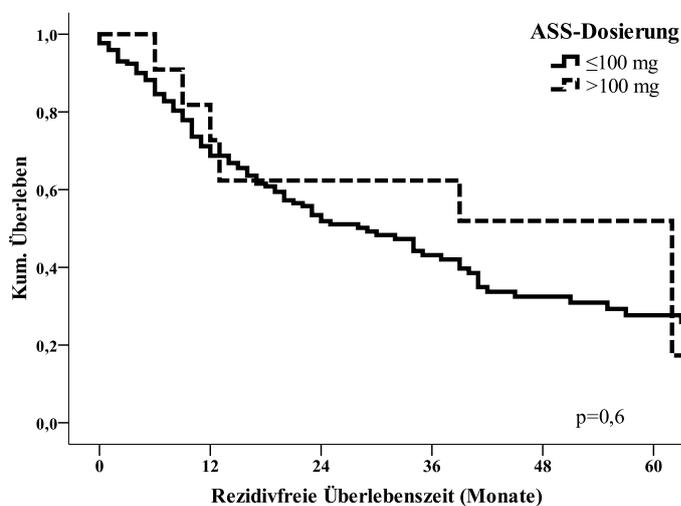
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven zur rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der Einnahmedauer der COX-Inhibitoren

Einnahmedauer	Rezidivfreie Überlebenszeiten Gesamtüberlebenszeiten	
	Median in Monaten (95% KI)	
<1 Jahr	19,0 (14,2-23,8)	26,0 (16,1-35,9)
>1 Jahr	23,0 (10,0-36,0)	32,0 (3,8-60,2)
>2 Jahre	35,0 (16,5-53,5)	41,0 (19,7-62,3)
>5 Jahre	34,0 (9,9-58,1)	37,0 (4,5-69,5)
>10 Jahre	34,0 (20,1-47,9)	41,0 (25,4-56,6)
p-Wert	0,82	0,89

Tab. 9: Rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der Einnahmedauer der COX-Inhibitoren

4.7.3 Einfluss der ASS-Dosierungen auf die Überlebenszeiten der Patienten mit positiver COX-Anamnese

Die Dosierung der unterschiedlichen COX-Inhibitoren ist lediglich für ASS erhoben worden, dabei ist eine Aufteilung in zwei Gruppen erfolgt: ≤ 100 mg ASS sowie > 100 mg ASS. Die rezidivfreie ($p=0,6$) und Gesamtüberlebenszeit ($p=0,21$) der Patienten zeigt für die unterschiedlichen ASS-Dosierungen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Analyse der Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der ASS-Dosierung sowie der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen zeigt ebenfalls keine statistische Signifikanz. Die Abbildung 6 zeigt das rezidivfreie und Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit der ASS-Dosierungen, die Überlebenszeiten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.



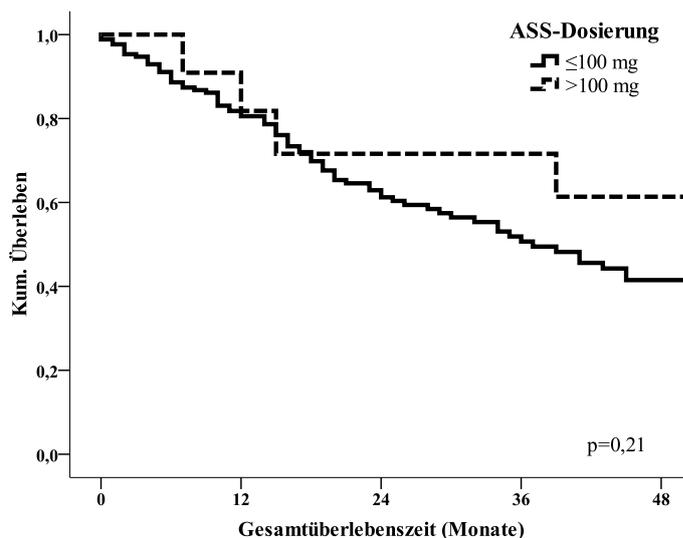


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven zur rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der ASS-Dosierungen

ASS-Dosierung	Rezidivfreie Überlebenszeiten	
	Median in Monaten (95% KI)	Gesamtüberlebenszeiten
≤100 mg ASS	29,0 (20,6-37,4)	37,0 (28,1-45,9)
>100 mg ASS	62,0 (29,8-94,2)	61,9 *
p-Wert	0,6	0,21

Tab. 10: Rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der ASS-Dosierungen

* Eine Berechnung des Medians ist nicht möglich gewesen, sodass hier die Angabe des Mittelwertes in Monaten erfolgt ist.

5. Diskussion

5.1 Die Cyclooxygenasen

Die Isoenzyme der Cyclooxygenase katalysieren als Oxygenase die Reaktion von der Arachidonsäure in Prostaglandin G₂ (PGG₂) und als Peroxidase von PGG₂ zu Prostaglandin H₂ (PGH₂) (Vane et al., 1998). PGH₂ stellt das Substrat für eine Reihe zellspezifischer Prostaglandin- und Thromboxansynthesen dar, die zu einer weiteren Umwandlung in andere Prostaglandine, Prostazykline und Thromboxane wie Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin D₂ (PGD₂), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxan A₂ (TXA₂) führen (Simmons et al., 2004).

Es werden drei Isoenzyme der Cyclooxygenase unterschieden. COX-1 und COX-2 stellen dabei die wichtigsten Isoenzyme der Cyclooxygenase dar (siehe Tab. 11).

	COX-1	COX-2
Genlokus	9q32-q33.3	1q25.2-q25.3
Gengröße	22 kb 11 Exone	8 kb 10 Exone
Größe der mRNA	2,8 kb	4,0 kb
Länge des Proteins	576 Aminosäuren	581 Aminosäuren
Molekulargewicht	85.000 Da	72.000 Da
Expression	konstitutiv	induzierbar
Substrat	Arachidonsäure	Arachidonsäure und andere
Lokalisation	Endoplasmatisches Retikulum	Endoplasmatisches Retikulum & nukleäre Membran

Tab. 11: Unterschiede zwischen den beiden Isoenzymen der Cyclooxygenase nach Chandrasekharan (Chandrasekharan und Simmons, 2004)

kb: kilobasen; Da: Dalton

Cyclooxygenasen bestehen aus drei Untereinheiten, nämlich aus einer epidermalen Wachstumsfaktor-Domäne, einer Membran-Bindungskomponente und einer katalytischen Domäne. Letztere besteht wiederum aus einer peroxidase-aktiven Seite und einer cyclooxygenase-aktiven Seite (Botting, 2006; Simmons et al., 2004). Beide Cyclooxygenasen sind im luminalen Kompartiment des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert und haben eine kurze katalytische Zeitspanne von 1 bis 2 Minuten, die durch eine Autoinaktivierung beendet wird (Chandrasekharan und Simmons, 2004).

Das COX-1-Enzym gewährleistet, dass die Synthese von Prostaglandinen in einer konstanten Konzentration aufrecht erhalten wird (DuBois et al., 1998). Eine Untersuchung aus dem Jahr 1985 zeigt, dass die Prostaglandinsynthese durch eine Stimulation von Thrombozyten nach wenigen Minuten zu einem Anstieg führt, während die Stimulation von Fibroblasten erst nach Stunden eine Steigerung zur Folge hat (Habenicht et al., 1985). Die Aktivität einer Cyclooxygenase-Form, die 1990 entdeckt worden ist, kann durch die Stimulation u.a. von Lipopolysacchariden gesteigert werden (Fu et al., 1990). Dieses Enzym ist 2 Jahre später als ein Enzym mit Cyclooxygenase-Aktivität identifiziert worden, welches heute als COX-2 bekannt ist (Fletcher et al., 1992).

Das COX-2-Gen wird durch verschiedene Substanzen zur Expression stimuliert, dazu zählen u.a. Interleukin (IL)-1 α , IL-6, *tumor necrosis factor- α* , bakterielle Endotoxine, Wachstumsfaktoren wie der *epidermal growth factor* und der *platelet activating factor* (Williams et al., 1999). Die wichtigste Funktion üben die COX-2-Enzyme bei Entzündungsreaktionen aus, indem z.B. in Makrophagen Prostaglandine mit chemotaktischer Wirkung auf weitere immunkompetente Zellen gebildet werden. COX-2 kommt ebenfalls bei proliferierenden Gefäßen, bei atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße und in entzündetem Gewebe vor (Simmons et al., 2004). Eine konstitutive COX-2-Expression wird in der Niere und im zentralen Nervensystem beschrieben. Die COX-2-Enzyme sind in der Niere an der Regulation des systemischen Blutdruckes beteiligt, dabei wird eine positive Korrelation zwischen der COX-2-Expression, PGI₂-Konzentration und der Reninkonzentration beschrieben (Schnermann, 2001). Die konstitutive Expression von COX-2 im zentralen Nervensystem, v.a. im Rückenmark, ist an der Schmerzreizverarbeitung beteiligt. COX-2 ist weiterhin im Frontalhirn lokalisiert und dort an der neuronalen Verschaltung beteiligt (Simmons et al., 2004).

5.1.1 Die Prostaglandine

Die COX-Enzyme katalysieren zusammen mit den Thromboxan- und Prostaglandinsynthasen die Umwandlung von der Arachidonsäure in PGE₂, PGD₂, PGF_{2 α} , PGI₂ und TXA₂ (siehe Abb. 7).

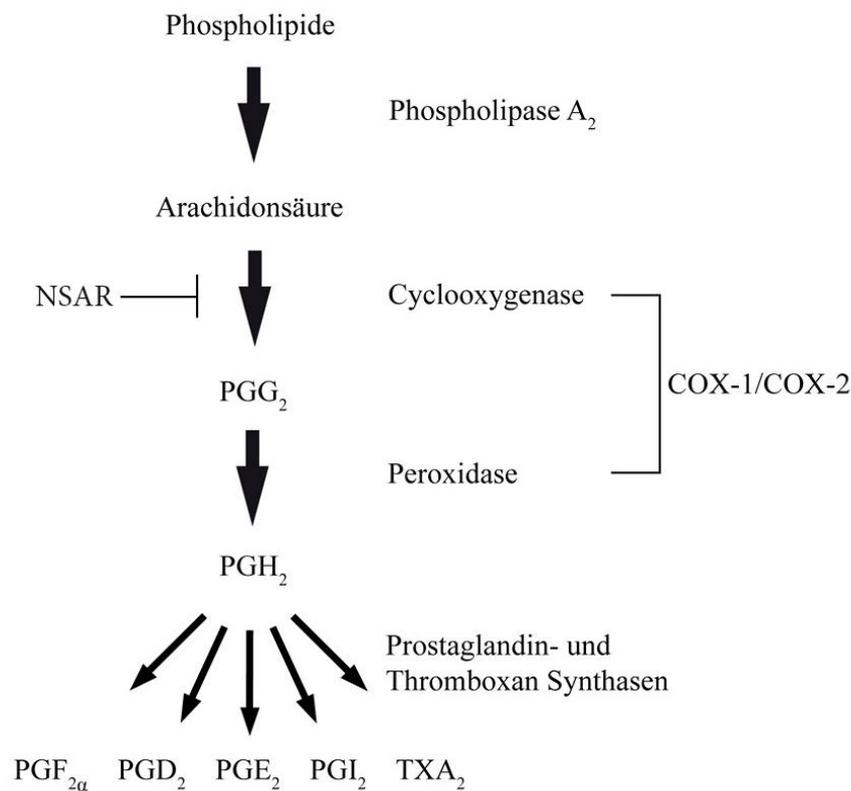


Abb. 7: Prostaglandin-Biosynthese sowie Angriffspunkte der NSAR, modifiziert nach Vane et al. (1998)

Prostaglandine sowie Thromboxane sind an der Regulation der Entzündungsreaktion, der Schmerzregulation, der Thrombozytenaggregation sowie zahlreichen anderen Funktionen beteiligt.

Das Entzündungsgeschehen wird überwiegend von den Prostaglandinen PGE₂ und PGI₂ gesteuert, eine Inhibition dieser führt in einem Rattenmodell zu einer Suppression der Inflammation (Portanova et al., 1996). Beide Prostaglandine erhöhen die Gefäßpermeabilität und sensibilisieren die Nozizeptoren (Stock et al., 2001). PGI₂ stellt einen Gegenspieler vom TXA₂ dar; während PGI₂ aus den Endothelzellen zu einer Vasodilatation führt, stellt TXA₂, gebildet in den Thrombozyten, einen potenten Vasokonstriktor mit einer Halbwertszeit von 30 Sekunden dar (Simmons et al., 2004). Prostaglandine wie PGE₂ und PGI₂ schützen den Gastrointestinaltrakt, indem sie zu einer Hemmung der Magensäuresekretion und zu einer Sekretion von Muzin und Bicarbonat führen (Johansson et al., 1979; Konturek et al., 1980). PGE₂ führt in der Niere zu einer Dilatation der Gefäße und zu einer Hemmung der Natriumrückresorption (Harris und Breyer, 2006). Prostaglandine wirken als auto- und

parakrine Mediatoren. Sie werden zu 90-95% bei der ersten Lungenpassage abgebaut, wobei die durchschnittliche Halbwertszeit der Prostaglandine ca. 1-3 Minuten beträgt (Simmons et al., 2004).

5.2 COX-Inhibitoren

5.2.1 Unselektive COX-Inhibitoren

COX-Inhibitoren gehören zu den NSAR und werden unterteilt in unselektive COX-Inhibitoren sowie selektive COX-2-Inhibitoren. COX-Inhibitoren binden an die cyclooxygenase-aktive Seite des COX-Enzyms, wodurch die Reaktion mit dem eigentlichen Substrat, der Arachidonsäure, verhindert wird (DeWitt, 1999). Unselektive COX-Inhibitoren werden bei verschiedenen Indikationen eingesetzt: Gefäßerkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und der apoplektische Insult stellen aufgrund der antithrombotischen Wirkung der ASS die Hauptindikation dar (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group, 1989; The SALT Collaborative Group, 1991). Weitere Indikationen stellen aufgrund der schmerzlindernden und antiinflammatorischen Wirkung der COX-Inhibitoren entzündliche Systemerkrankungen wie z.B. die rheumatoide Arthritis dar (Berry et al., 1978). Die andauernde Blockade der Prostaglandinbildung führt aber auch zu einer Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen: Gastrointestinale Ulzera, Blutungen und Perforationen stellen dabei potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen dar (MacDonald et al., 1997; Wolfe et al., 1999).

5.2.2 Selektive COX-2-Inhibitoren

Die Entwicklung selektiver COX-2-Inhibitoren hat zum Ziel gehabt, die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu reduzieren. Die Sekretion des viskösen Mukus sowie des Bikarbonats im Magen wird überwiegend durch die Produkte der COX-1 gefördert (Takeuchi et al., 2006). Eine selektive Inhibierung der COX-2 sollte somit insbesondere die Zahl an gastrointestinalen Blutungen reduzieren, was in einer Vergleichsuntersuchung von Celecoxib und unselektiven NSAR auch erfolgreich belegt werden konnte (Bombardier et al., 2000; Silverstein et al., 2000). Es zeigt sich jedoch kein Unterschied bezüglich der Inzidenz von Ulzerationen im Dünndarm, wenn die Wirkung unselektiver und COX-2-selektiver Inhibitoren verglichen wird (Maiden et al., 2007). Celecoxib, das in klinischen Untersuchungen eine den klassischen NSAR vergleichbare analgetische und antiinflammatorische Wirkung aufweist, ist 1999 in den USA als erster COX-2-selektiver

Inhibitor zugelassen worden. Die VIGOR-Untersuchung, eine große Vergleichsanalyse zwischen Rofecoxib und Naproxen, zeigt jedoch eine erhöhte Inzidenz von negativen kardiovaskulären Ereignissen (Bombardier et al., 2000). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von COX-2-selektiven Inhibitoren wird mit der Hemmung der Synthese von antithrombotischen Prostaglandinen wie PGI₂ und dem fehlenden Einfluss auf die Produktion von prothrombotischem TXA₂ erklärt (Becker, 2005; McAdam et al., 1999). Es ist zusätzlich eine Destabilisierung von atherosklerotischen Plaques nach Gabe von COX-2-selektiven Inhibitoren bei Mäusen nachgewiesen worden (Egan et al., 2005). Rofecoxib ist aus diesem Grunde 2004 vom Markt genommen worden, ebenso später auch das Folgepräparat Valdecoxib. Drei COX-2-selektive Inhibitoren sind 2011 noch auf dem deutschen Markt zugelassen: Celecoxib (Celebrex[®]), Etoricoxib (Arcoxia[®]) und Parecoxib (Dynastat[®]).

Die Hauptindikationen zur Verabreichung selektiver COX-2-Inhibitoren stellen v.a. entzündliche Systemerkrankungen wie die Spondylitis ankylosans, die aktivierte Arthrose und die akute Gichttherapie dar (Saag et al., 2000; Schumacher et al., 2002; van der Heijde et al., 2005). Eine weitere Indikation besteht in der Behandlung postoperativer Schmerzen (Huang et al., 2008).

5.3 Die Bedeutung von COX-2 in der Karzinogenese

Untersuchungen an Kolonkarzinomen haben bereits vor über 30 Jahren eine hohe Konzentration an Prostaglandinen im Tumorgewebe beschrieben (Bennett et al., 1977). Folgeuntersuchungen haben ebenso eine erhöhte COX-2-Expression in Malignomen des Ösophagus, der Mamma, des Kolons, der Prostata, der Lunge und in anderen Malignomen der Luft- und oberen Speisewege nachgewiesen (Liu et al., 2008; Masferrer et al., 2000; Zweifel et al., 2002). Es gibt Hinweise darauf, dass die COX-2-Expression in Karzinomzellen eine prognostische Bedeutung haben kann. Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit einer erhöhten COX-2-Expression weisen im Vergleich zu Patienten mit Tumoren mit normaler COX-2-Expression eine erhöhte Rate an Tumorrezidiven, eine erhöhte Anzahl an hämatogenen Metastasen und eine signifikant verminderte rezidivfreie Überlebenszeit auf (Tomozawa et al., 2000). Eine erhöhte COX-2-Expression korreliert auch bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege mit einer kürzeren rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeit (Saba et al., 2009; Sackett et al., 2008). Die COX-2-Expression in Plattenepithelkarzinomzellen der Mundhöhle korreliert positiv mit dem Tumorstadium sowie mit einer erhöhten Rate an Lymphknotenmetastasen und lymphogenen Spätmetastasen bei Erstdiagnose (Itoh et al., 2003; Kapoor et al., 2010).

Verschiedene Mechanismen und Interaktionen von COX-2 auf die Karzinogenese sind bisher untersucht worden. Die exakten Mechanismen und die molekularen Zielstrukturen, denen klinisch die größte Bedeutung zukommt, sind jedoch weitestgehend unklar. Es wird ein Einfluss auf die Karzinogenbildung, Apoptose- und Proliferationsrate, Angiogenese, Metastasierung und das Immunsystem diskutiert:

Karzinogenbildung

Untersuchungen zeigen, dass Karzinogene wie Benzo[a]pyrene, z.B. aus dem Tabakrauch, zu einer Induktion des COX-2-Enzyms führen (Kelley et al., 1997; Zong et al., 2009) und COX-2 wiederum zu einer Aktivierung von Karzinogenen, wie z.B. Benzo[a]pyren und 4,4'-Methylenebis (2-chloroaniline), führt (Wiese et al., 2001). Die Aktivierung der Karzinogene führt zu einer Bildung von reaktiven Metaboliten, die eine stärkere karzinogene Potenz besitzen.

Apoptose- und Proliferationsrate

COX-2 führt zu einer verminderten Apoptose- und gesteigerten Proliferationsrate von Zellen. Untersuchungen belegen bei einer gesteigerten COX-2-Expression in Malignomen eine erhöhte Bcl-2- und Bax-Konzentration sowie eine erniedrigte *transforming growth factor inhibitor-β*-Konzentration mit der Folge einer Apoptoseresistenz (DuBois et al., 1998; Tsujii und DuBois, 1995). Die Inhibition des COX-2-Enzyms führt darüber hinaus zu einer Hemmung der Synthese des Proteins Survivin, einem Protein aus der Gruppe der Apoptoseinhibitoren, sowie zu einem gesteigerten G1-Zellzyklusarrest (Li et al., 2008). Eine Aktivierung der Caspase-7 und eine verminderte Telomerase-Aktivität werden ebenfalls nachgewiesen (Nishimura et al., 1999). Tumorsuppressorproteine wie p27 und das Retinoblastomsuppressorprotein werden durch die Hemmung von COX-2 vermehrt gebildet (Dhawan et al., 2008; Kwak et al., 2007; Li et al., 2003).

Immunsystem

Eine gesteigerte COX-2-Expression geht mit einer vermehrten Ansammlung von regulatorischen T-Zellen und einer Bildung eines immunologischen tolerogenen Milieus einher. Dieses tolerogene Milieu wird durch erhöhte Konzentrationen von inhibitorischen Zytokinen wie IL-10 und *transforming growth factor-β* und durch geringere Konzentrationen stimulierender Zytokine wie IL-2, IL-4 und Interferon- γ unterstützt (Bergmann et al., 2007). Die Freisetzung von *colony-stimulating-factor* durch Tumorzellen induziert die Synthese von PGE₂ in Monozyten und Makrophagen. PGE₂ supprimiert die Proliferation von T- und B-

Zellen und die zytotoxische Aktivität der natürlichen Killer-Zellen (Fulton und Heppner, 1985; Lin et al., 2002). Immunsupprimierende Mediatoren werden vermehrt in Seren von tumorerkranken Patienten nachgewiesen. Diese Mediatoren führen zu einer verminderten Expression von CCR-5-Rezeptoren auf Monozyten und Makrophagen, die für die Leukozytenmotilität notwendig sind. COX-2-selektive Inhibitoren steigern die Expression des Rezeptors und die Migration der Zellen deutlich (Lang et al., 2003). Eine stärkere Bindung von Monozyten an ICAM-1-Rezeptoren und eine gesteigerte Infiltration von T-Lymphozyten und Monozyten des Tumors unter einer selektiven COX-2-Inhibitor Therapie wird ebenfalls beobachtet (Lang et al., 2007). Tumorzellen sind über die Rezeptoren FasL und TRAIL in der Lage, bei zytotoxischen T-Zellen die Apoptose zu induzieren; die Expression dieser Rezeptoren wird durch COX-2-selektive Inhibitoren vermindert (Wang et al., 2009).

Angiogenese

Jedem Anstieg der Tumormasse muss eine Zunahme der versorgenden Blutgefäße vorangehen, um eine ausreichende Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff zu gewährleisten (Folkman, 1990). Unterschiedliche Mechanismen werden hier diskutiert: Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass COX-2 über den *vascular endothelial growth factor (VEGF)* fördernd auf die Angiogenese wirkt (Gallo et al., 2001; Iwata et al., 2007; Liu et al., 2009), während andere Autoren einen *VEGF*-unabhängigen Weg beschreiben, wie z.B. über die Mediatoren *fibroblast growth factor-2*, *b-fibroblast-growth factor* und *IL-1 β* (Kuwano et al., 2004; Masferrer et al., 2000). Zelllinien von Kolonkarzinomen mit einer erhöhten COX-2-Expression zeigen eine erhöhte Vaskularisierungsrate (Tsujii et al., 1998). Selektive COX-2-Inhibitoren zeigen darüber hinaus eine signifikante Reduktion von Neovaskularisationen in in-vitro Zelllinien sowie in in-vivo-Untersuchungen an Mäusen (Iwata et al., 2007; Kuwano et al., 2004; Liu et al., 2009; Wang et al., 2002).

Invasives Wachstum und Metastasierung

Verschiedene Untersuchungen belegen eine vermehrte Invasivität von Malignomen mit einer erhöhten COX-2-Expression. Im Vergleich zu Tumorzellen, die COX-2 nicht vermehrt exprimieren, zeigen Tumorzellen mit gesteigerter COX-2-Expression eine veränderte Adhäsionsfähigkeit an Laminin, sodass ein längeres Überleben der Tumorzellen auf der Basalmembran möglich zu sein scheint. Tumorzellen mit einer erhöhten COX-2-Expression zeigen eine niedrige E-Cadherin-Konzentration auf, welche mit der Invasivität der Tumorzellen negativ korreliert (Tsujii und DuBois, 1995). Eine Behandlung mit selektiven COX-2-Inhibitoren führt zu einem Anstieg der E-Cadherin-Konzentration (Ran et al., 2009).

Claudin-2 stellt einen Bestandteil der tight-junctions dar, der die Permeabilität zwischen den Zellen erhöht und somit die Funktion der tight-junctions einschränkt (Aung et al., 2006). Eine Verringerung der Claudin-2-Konzentration wird durch die Gabe von NSAR erzielt (Mima et al., 2008). Die Therapie von Mäusen mit einem COX-2-selektiven Inhibitor führt zu einer geringeren Anzahl an Lymphknotenmetastasen durch eine verminderte Lymphangiogenese (Iwata et al., 2007). Die niedrige Invasivität der Tumorzellen nach der Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren wird mit einer geringeren Konzentration an Matrixmetalloproteasen (MMPs) erklärt. MMPs, speziell MMP-2 und MMP-9, sind in der Lage, Typ IV-Kollagen zu spalten und somit ein invasives Wachstum zu ermöglichen (Itatsu et al., 2009; Kwak et al., 2007; Zong et al., 2009).

Der in Zelllinien- und tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesene positive Einfluss von COX-Inhibitoren auf die Karzinogenese lässt vermuten, dass dieser sich auch auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Karzinomen in unterschiedlichen Lokalisationen wie z.B. im Bereich der Luft- und oberen Speisewege auswirkt.

5.4 Die Rolle der COX-Inhibitoren in Tierversuchsmodellen zur Karzinogenese

Tierexperimentelle Untersuchungen belegen eine durch die Einnahme überwiegend von COX-2-selektiven Inhibitoren bewirkte Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Karzinomen des Kolons, der Harnblase und der Mamma. Die Bedeutung von COX-2 in der Karzinogenese im Kolon ist durch ein APC-knock-out-Mausmodell genauer analysiert worden. Diese Mäuse entwickeln, wie auch Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis, multiple Polypen im Intestinaltrakt. Die Entstehung der Polypen und die Adenomgröße werden sowohl durch einen COX-2-selektiven Inhibitor als auch durch die Ausschaltung des COX-2-Gens unterdrückt bzw. verringert (Oshima et al., 1996). Eine Risikoreduktion für das Auftreten von Kolonkarzinomen bei Ratten wird durch die Gabe von Celecoxib, einem selektiven COX-2-Inhibitor, beobachtet (Kawamori et al., 1998). Die Inzidenz von Harnblasentumoren bei Mäusen und Ratten wird ebenfalls durch die Gabe von Celecoxib reduziert und die Überlebensrate der behandelten Tiere verlängert (Grubbs et al., 2000). Das Auftreten von Mammakarzinomen bei Ratten wird durch die Gabe von Celecoxib reduziert, wobei Ibuprofen, ein unselektiver COX-Inhibitor, dabei einen geringeren Effekt zeigt (Harris et al., 2000). Eine tierexperimentelle Untersuchung an Ratten mit Mundhöhlenkarzinomen hat ergeben, dass die Gabe von sowohl selektiven als auch nicht-selektiven COX-Inhibitoren die Inzidenz der Erkrankung sowie die tumorbedingte Mortalität verringert (McCormick et al., 2010).

5.5 Die Rolle der COX-Inhibitoren in klinischen Untersuchungen zur Karzinogenese am Menschen

5.5.1 Präventive Wirkung der COX-Inhibitoren auf die Inzidenz von Malignomen

Eine 1983 erstmals veröffentlichte klinische Untersuchung hat den Einfluss von COX-Inhibitoren auf vier Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis untersucht. Es zeigt sich, dass die Gabe des unselektiven COX-Inhibitors Sulindac zu einer Reduktion der Anzahl von Polypen im Rektum führt (Waddell und Loughry, 1983). Der inhibitorische Effekt der COX-Inhibitoren Sulindac (Patienten n=22) und Celecoxib (Patienten n=77) auf die Anzahl und Größe der Polypen bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis hat sich in weiteren klinischen Untersuchungen mit deutlich größeren Fallzahlen bestätigt (Giardiello et al., 1993; Steinbach et al., 2000). Eine signifikante Risikoreduktion wird darüber hinaus für das Auftreten von Kolonkarzinomen nach einjähriger Gabe selektiver COX-2-Inhibitoren (wie Celecoxib und Rofecoxib) sowie nach fünfjähriger Gabe unselektiver COX-Inhibitoren (wie ASS, Ibuprofen und Naproxen) nachgewiesen (Harris et al., 2008). Vergleichbare Ergebnisse liefert eine weitere Untersuchung, die jedoch eine signifikante Abnahme der Inzidenz von Kolonkarzinomen erst nach einer regelmäßigen ASS-Einnahme von über 10 Jahren belegt (Chan et al., 2005). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit einem Patientenkollektiv von 14.033 beschreibt eine Reduktion der Inzidenz vornehmlich proximaler Kolonkarzinome durch die tägliche Einnahme von 75-300 mg ASS mit einer Einnahmedauer von über 5 Jahren, wobei die Dosierungen eine vergleichbare Wirksamkeit zeigen (Rothwell et al., 2010). Patienten mit dem so genannten Lynch-Syndrom (hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom Syndrom), eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms, profitieren ab einer Einnahmedauer von 2 Jahren von der regelmäßigen Einnahme von 600 mg ASS (Burn et al., 2011). Ein präventiver Einfluss von COX-Inhibitoren auf die Entstehung von malignen Tumoren ist weiterhin für die Harnblase, die Mamma, den Ösophagus, die Lunge sowie für weitere Karzinome der Luft- und oberen Speisewege nachgewiesen worden. COX-Inhibitoren wie u.a. Sulindac, Indomethacin und ASS weisen einen präventiven Einfluss auf die Entstehung von Urothelkarzinomen der Harnblase auf (Castelao et al., 2000). Eine prospektive Untersuchung an 80.741 postmenopausalen Frauen belegt eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Mammakarzinomen durch die Einnahme von NSAR ab einer Einnahmedauer von über 10 Jahren, wobei Ibuprofen dabei eine stärkere Wirkung als ASS zeigt (Harris et al., 2003).

Ein präventiver Effekt von COX-Inhibitoren wird nicht nur bei Adenokarzinomen nachgewiesen, sondern auch bei Plattenepithelkarzinomen im Bereich des Ösophagus sowie des Bronchialsystems. Der präventive Einfluss von ASS und anderen NSAR auf die Entwicklung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen im Ösophagus sowie von Adenokarzinomen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs zeigt sich bei einer Einnahmedauer von mindestens 5 Jahren (Pandeya et al., 2010), während Ergebnisse einer weiteren Untersuchung einen präventiven Einfluss bei einer täglichen Einnahmedauer bereits von unter 5 Jahren belegen (Farrow et al., 1998). Beide Untersuchungen gehen dabei nicht näher auf die notwendige Dosis der COX-Inhibitoren ein. Eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von kleinzelligen- sowie nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen durch die Einnahme von ASS lässt sich lediglich bei dem Patientenkollektiv nachweisen, das einen geringen Tabakkonsum angegeben hat (Moysich et al., 2002). Ein präventiver Einfluss durch die Einnahme von ASS zeigt sich auch bei Malignomen im Bereich der Luft- und oberen Speisewege. Jayaprakash beschreibt eine Wirksamkeit erst ab einer Einnahmedauer von über 10 Jahren (Jayaprakash et al., 2006), während Bosetti und seine Arbeitsgruppe bereits nach einer Einnahmedauer von 5 Jahren eine Reduktion der Inzidenz nachgewiesen haben (Bosetti et al., 2003). Eine weitere Untersuchung von Ahmadi geht dabei zusätzlich auf die Notwendigkeit der täglichen Einnahme von unselektiven COX-Inhibitoren ein (Ahmadi et al., 2010). Der präventive Einfluss der COX-Inhibitoren auf die Entwicklung von Karzinomen im Bereich der Luft- und oberen Speisewege in Abhängigkeit der Lokalisation der Tumore zeigt sich in zwei weiteren Untersuchungen. Die Einnahme von NSAR zeigt dabei keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Mundhöhlenkarzinomen (Friis et al., 2006). Die Arbeitsgruppe um Rosequist belegt sogar ein signifikant höheres Risiko der Patienten mit NSAR-Medikation für die Entwicklung von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen (Rosenquist et al., 2005).

Es liegen weitere Untersuchungen vor, die den COX-Inhibitoren in der Prävention von Malignomen keine Bedeutung beimessen. Eine Untersuchung an insgesamt 39.876 Frauen zeigt nach einer Dosierung von 100 mg ASS und einer Einnahmedauer von über 10 Jahren keine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von verschiedenen untersuchten Tumorentitäten (Cook et al., 2005).

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierenzellkarzinomen durch die Einnahme von NSAR, mit Ausnahme von Aspirin, lässt sich sogar in mehreren Untersuchungen belegen (Cho et al., 2011; Friis et al., 2003; Sørensen et al., 2003). Die Dauer sowie die Häufigkeit der

NSAR-Einnahme korrelieren dabei mit dem Risiko der Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms (Cho et al., 2011).

5.5.2 Die therapeutische Wirkung von COX-Inhibitoren auf bestehende Malignome

Der Einfluss von COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Malignomen ist bisher nur in wenigen Untersuchungen analysiert worden.

Es ist bisher gezeigt worden, dass die krankheitsspezifische und Gesamtmortalität eines nichtmetastasierten kolorektalen Karzinoms vermindert ist, wenn die Patienten bei Diagnosestellung ASS verordnet bekommen haben (Chan et al., 2009). Eine Metaanalyse von Patienten mit Kolonkarzinomen beschreibt eine Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität durch die Einnahme von 75 mg ASS, ohne allerdings auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns einzugehen (Rothwell et al., 2010). Eine prospektive Untersuchung an 4.164 Patientinnen mit einem Mammakarzinom zeigt eine Reduktion der tumorbedingten Mortalität und Rezidivhäufigkeit bei einer Einnahme von ASS nach Diagnosestellung. Ein signifikanter Effekt lässt sich dabei erst ab einer Einnahmefrequenz mehrmals pro Woche nachweisen (Holmes et al., 2010). Eine 2011 veröffentlichte Untersuchung mit 25.570 Patienten beschreibt des Weiteren eine Risikoreduktion der tumorbedingten Mortalität gastrointestinaler Malignome sowie auch extraintestinaler solider Tumore durch die Einnahme von ASS. Es zeigt sich je nach Tumorentität erst nach mindestens 5 Jahren eine signifikante Wirkung auf die Überlebenszeiten der Patienten. Keine Wirkung lässt sich bei hämatoonkologischen Tumoren nachweisen, wohingegen sich der größte Effekt bei Adenokarzinomen des Ösophagus und des Kolons nachweisen lässt. Eine Steigerung der Dosis über 75 mg ASS erzielt dabei keinen stärkeren Effekt (Rothwell et al., 2011).

Die Vermutung, dass die Einnahme von COX-Inhibitoren die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten auch der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege verbessert, erscheint auf dem Boden der geschilderten Untersuchungen naheliegend.

Die vorliegende Promotionsarbeit beschäftigt sich daher mit der Fragestellung, ob COX-Inhibitoren einen Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten mit bereits diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege haben.

Fragen nach der Beeinflussung der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege oder einer prospektiv-präventiven Wirkung der COX-Inhibitor-Medikation können in dieser Arbeit nicht beantwortet werden, da ausschließlich Patienten

untersucht worden sind, die bereits an Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege erkrankt sind.

5.5.2.1 Der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten des gesamten Patientenkollektives

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der hier erhobenen Daten zeigen auf das ganze Patientenkollektiv bezogen keinen Überlebensvorteil für Patienten, die eine COX-Inhibitor-Medikation angegeben haben. Diese Feststellung trifft sowohl für die rezidivfreien Zeiten als auch für die Gesamtüberlebenszeiten der Patienten zu. Es zeigt sich überraschenderweise dabei vielmehr eine für das Gesamtkollektiv sogar signifikant kürzere Überlebenszeit der Patienten, die COX-Inhibitoren eingenommen haben.

Eine vergleichbare Untersuchung von Gillespie und seiner Arbeitsgruppe an 325 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege lässt keinen signifikanten Einfluss durch die Einnahme von COX-Inhibitoren auf die Rezidivhäufigkeit sowie auf die Überlebenszeiten der Patienten erkennen (Gillespie et al., 2007). 19,8% der Patienten der vorliegenden Untersuchung haben COX-Inhibitoren eingenommen, davon 83,4% den unselektiven COX-Inhibitor ASS. 94,1% dieser Patienten haben ASS überwiegend aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in einer Dosierung ≤ 100 mg verordnet bekommen. Ein deutlich größerer Anteil am Patientenkollektiv, nämlich 73%, haben in der Untersuchung von Gillespie COX-Inhibitoren eingenommen, davon überwiegend nicht ASS-haltige NSAR. ASS ist nur in einigen wenigen Fällen verordnet worden, was am ehesten durch eine geringere kardiovaskuläre Komorbidität der Patienten zu erklären ist.

Die Betrachtung der Überlebenszeiten des Gesamtkollektives der vorliegenden Promotionsarbeit unter COX-Inhibitor-Medikation könnte folgende Schlussfolgerungen zulassen:

Die kürzeren Überlebenszeiten der Patienten unter COX-Inhibitor-Medikation könnten durch eine kardiovaskuläre Komorbidität verursacht sein und weniger durch die COX-Inhibitor-Wirkung selbst. Diese Schlussfolgerung basiert auf dem hohen Anteil an Patienten, die ASS in einer für kardiovaskuläre Erkrankungen typischen Dosis eingenommen haben. Eine Metaanalyse an Patienten mit sowohl gastrointestinalen als auch extragastrointestinalen Tumoren hat allerdings eine Reduktion der Mortalität unter ASS-Medikation aufzeigen können. Die hauptsächliche Indikation zur ASS-Medikation ist aber auch hier die kardiovaskuläre Erkrankung gewesen (Rothwell et al., 2011).

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeiten könnte in der Auswahl verschiedener COX-Inhibitoren in tierexperimentellen gegenüber klinischen Untersuchungen liegen. In-vitro- und tierexperimentelle Untersuchungen haben nämlich hauptsächlich die Effekte durch die Inkubation oder Gabe von COX-2-selektiven Inhibitoren analysiert (Harris et al., 2000; Kawamori et al., 1998; Sumitani et al., 2001). Die Patienten in der vorliegenden Untersuchung haben dagegen, wie oben genannt, hauptsächlich den unselektiven COX-Inhibitor ASS eingenommen, sodass eine geringere COX-2-Inhibierung zu vermuten wäre.

Die Subgruppenanalyse der vorliegenden Arbeit belegt eine signifikant kürzere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit, interessanterweise allerdings nur in Abhängigkeit von zwei Primärtumorlokalisationen, dem Oropharynx- und Larynxkarzinom. Der Einfluss einer kardiovaskulären Begleitmorbidität sowie die Einnahme lediglich unselektiver COX-Inhibitoren als mögliche Begründung für die kürzeren Überlebenszeiten des untersuchten Gesamtkollektives unter COX-Inhibitor-Medikation erscheinen somit nicht vollständig folgerichtig, da diese Einflüsse konsequenterweise bei Tumoren aller anatomischer Lokalisationen der Luft- und oberen Speisewege zu erkennen sein müssten.

5.5.2.2 Der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten von Patienten in Abhängigkeit unterschiedlicher Primärtumorlokalisationen

Die Analyse der Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation sowie der unterschiedlichen Tumorlokalisationen hat zunächst überraschenderweise ein nicht einheitliches Ergebnis gezeigt. Patienten mit einem Oropharynxkarzinom und einer COX-Inhibitor-Medikation haben dabei eine signifikant kürzere Überlebenszeit aufgewiesen als Patienten ohne COX-Inhibitor-Medikation. Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom und einer COX-Inhibitor-Medikation haben dagegen eine signifikant längere Überlebenszeit gezeigt. Kein statistisch signifikanter Unterschied hat sich wiederum bei Patienten mit einem Mundhöhlen- und Larynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation gezeigt. Diese zueinander konträren Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation sowie der COX-Inhibitor-Medikation haben folgende Rückschlüsse zugelassen:

Die Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege sollten nicht in ihrer Gesamtheit bewertet werden, sondern vielmehr sollte eine Differenzierung in Subgruppen erfolgen. Ähnliche Ergebnisse mit entsprechender Aussage haben Subanalysen von Untersuchungen geliefert, die lediglich eine Wirkung der COX-Inhibitor-Medikation bei

Tumoren im Bereich des proximalen Kolons, nicht dagegen im distalen Kolon bzw. Rektum gezeigt haben (Chan et al., 2005; Coghill et al., 2011; Rothwell et al., 2010).

Das Vorliegen sogenannter Störfaktoren, engl. *confounders*, könnten die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen der vorliegenden Promotionsarbeit verfälscht haben. Diese Annahme hat zu einer erneuten statistischen Analyse unter Berücksichtigung der ermittelten Störfaktoren *Tumor- und Nodalkategorie* der Patienten geführt. Die Adjustierung der Ergebnisse hat dabei folgende Ergebnisse erbracht:

Es zeigt sich keine Veränderung bei den Überlebenszeiten der Patienten mit einem Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom mit weiter bestehenden kürzeren Überlebenszeiten der Patienten mit Oropharynxkarzinomen und COX-Inhibitor-Medikation und fehlendem Einfluss dieser Medikation auf die Überlebenszeiten der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. Dagegen zeigen nun die Überlebensdaten der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen nach Adjustierung für die Störfaktoren keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation mehr. Patienten mit einem Larynxkarzinom wiederum zeigen nach entsprechender Adjustierung der Ergebnisse eine signifikant kürzere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit unter COX-Inhibitor-Medikation.

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit belegen somit überraschenderweise eine signifikant kürzere rezidivfreie und Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit einem Oropharynx- und Larynxkarzinom in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation, dies sogar unter Berücksichtigung der Störfaktoren Tumor- und Nodalkategorie. Eine Erklärung für die *kürzeren* rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit einem Oropharynx- und Larynxkarzinom unter einer COX-Inhibitor-Medikation ist unter Berücksichtigung der oben genannten Untersuchungen sowie der hier gezeigten Ergebnisse nicht klar ersichtlich. Eine mögliche Begründung für die Diskrepanz der Ergebnisse in den Überlebenszeiten-Untersuchungen bei Patienten mit gastrointestinalen, überwiegend kolorektalen Karzinomen und den vorliegenden Ergebnissen stellen die unterschiedlich untersuchten Tumorentitäten (Adeno- versus Plattenepithelkarzinome) dar: Rothwell und Mitarbeiter beschreiben lediglich eine therapeutische Wirkung bei Adenokarzinomen, nicht jedoch bei Nicht-Adenokarzinomen (Rothwell et al., 2011). Eine mögliche Ursache dafür stellt die eventuell unterschiedlich starke COX-2-Expression der jeweiligen Tumorentitäten dar. Eine Reduktion der krankheitsassoziierten Mortalität und Gesamtmortalität durch COX-Inhibitoren ist bei Patienten mit Kolonkarzinomen nämlich nur bei COX-2-exprimierenden Tumoren nachgewiesen worden (Chan et al., 2009).

Eine eventuell verminderte, allerdings in dieser Promotionsarbeit nicht untersuchten, COX-2-Expression in Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege im Vergleich zu den Adenokarzinomen des Kolons könnte somit eine mögliche Ursache für die fehlende therapeutische Wirkung der COX-Inhibitoren auf Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege in diesem Patientenkollektiv darstellen. Es ist allerdings auch einschränkend darauf hinzuweisen, dass Untersuchungen, die die COX-2-Expression in Abhängigkeit von unterschiedlich lokalisierten Tumoren (z.B. Kolonkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege) untersuchen, aufgrund von unterschiedlich angewandten Nachweismethoden nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind (Chan et al., 2007a; Itoh et al., 2003; Ogino et al., 2008; Sackett et al., 2008; Soo et al., 2005).

Eine mögliche Ursache für eine vergleichsweise geringe COX-2-Expression der Karzinome in diesem Patientenkollektiv könnte z.B. im Zeitpunkt des Einnahmebeginns der COX-Inhibitoren liegen. Der Einnahmebeginn der COX-Inhibitor-Medikation – vor oder bei Diagnosestellung – scheint zumindest bei Kolonkarzinomen einen wichtigen Einfluss zu haben. Der Einnahmebeginn des unselektiven COX-Inhibitors ASS bei Diagnosestellung bei Patienten mit nichtmetastasierten kolorektalen Karzinomen geht mit einer verminderten krankheitsspezifischen- sowie Gesamtmortalität einher. Die Einnahme von ASS vor Diagnosestellung sowie eine Fortführung der Therapie nach Diagnosestellung zeigt hingegen keinen Einfluss auf die Mortalität (Chan et al., 2009; Din et al., 2010). Ein möglicher Grund hierfür liegt darin, dass Tumore, die sich unter der Einnahme von ASS bilden, vermutlich eine geringere COX-2-Expression aufweisen, sodass eine fortgeführte Gabe von ASS nach Diagnosestellung aufgrund des fehlenden Zielproteins keine Wirkung erzielen kann. Diese Hypothese wird durch eine weitere klinische Untersuchung untermauert, die zeigt, dass die Einnahme von NSAR zu einer dosisabhängigen Reduktion der COX-2-Expression führt (Haile et al., 2005).

Es ist an diesem Punkt unter Berücksichtigung der Datenlage auf das Studiendesign der vorliegenden Arbeit hinzuweisen. In dieser Promotionsarbeit ist ein Patientenkollektiv untersucht worden, das COX-Inhibitoren vor sowie nach Diagnosestellung eingenommen hat. Es bleibt somit offen, ob durch den Einsatz von COX-Inhibitoren auch bei Karzinomen im Bereich der Luft- und oberen Speisewege eine Senkung der Inzidenz insbesondere COX-2-exprimierender Tumore erzielt werden könnte. Der fehlende bzw. negative therapeutische Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patienten ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Malignome in der vorliegenden Arbeit eine überwiegend verminderte COX-2-Expression

und somit ein schlechteres Ansprechverhalten aufweisen könnten, da sich die Malignome unter einer bereits bestehenden COX-Inhibitor-Medikation entwickelt haben. Eine Bestimmung des COX-2-Expressionslevels ist in dieser retrospektiven Arbeit, wie bereits erwähnt, nicht möglich gewesen.

5.5.2.3 Der Einfluss der COX-Inhibitoren auf die TNM-Kategorien

In der vorliegenden Promotionsarbeit ist des Weiteren untersucht worden, ob eine Korrelation zwischen der COX-Inhibitor-Medikation und der T- (T1-T4), der N- (N0-N3) und der Fernmetastasenkategorie (M0-M1) bei Diagnosestellung besteht.

Es lässt sich dabei kein Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation auf die TNM-Kategorien bei Patienten mit einem Mundhöhlen-, Oropharynx- und Larynxkarzinom nachweisen. Eine Ausnahme stellt jedoch das Hypopharynxkarzinom dar. Es besteht hier ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Nodalkategorie in Abhängigkeit der COX-Inhibitor-Medikation. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit COX-Inhibitor-Medikation eine geringere Nodalkategorie aufweisen als Patienten ohne eine solche Medikation. Eine Beobachtung, die sich mit einer zuvor beschriebenen verminderten Invasivität und verminderten Lymphangiosis in tierexperimentellen Studien unter Medikation eines COX-2-selektiven Inhibitors erklären ließe (Fulton et al., 1985; Iwata et al., 2007). Die Vermutung läge somit nahe, dass Patienten mit Hypopharynxkarzinomen aufgrund der geringeren Nodalkategorie unter COX-Inhibitor-Medikation ein längeres rezidivfreies und Gesamtüberleben aufweisen. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mit einem Hypopharynxkarzinom unter COX-Inhibitor-Medikation hat nach Adjustierung für die Störfaktoren jedoch kein längeres rezidivfreies und Gesamtüberleben mehr aufgewiesen. Somit bleibt der Grund für die hier beschriebene Beobachtung ebenfalls unklar.

5.5.2.4 Der Einfluss der Dauer der COX-Inhibitor-Einnahme auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten

Die vorliegende Promotionsarbeit geht erstmalig auf den Einfluss der unterschiedlichen Einnahmedauer der COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege ein.

Angaben über eine notwendige Mindesteinnahmedauer zur Erzielung eines therapeutischen Effektes sind in der Literatur bisher nur unzureichend gemacht worden. Die überwiegende Mehrheit der Untersuchungen an unterschiedlichen Tumorentitäten beschreibt einen übereinstimmenden Einfluss der Dauer der COX-Inhibitor-Medikation auf die

Überlebenszeiten der Patienten: je länger die Einnahme erfolgt, umso stärker wird eine Reduktion der Mortalität nachgewiesen (Chan et al., 2007b; Rothwell et al., 2010; Rothwell et al., 2011). Die Mindesteinnahmedauer, ab der ein signifikanter Einfluss beschrieben wird, wird in den Untersuchungen jedoch unterschiedlich bewertet. Eine signifikante Reduktion der Mortalität an Kolonkarzinomen wird bereits ab einer Einnahmedauer von ASS von 2,5 Jahren beschrieben (Rothwell et al., 2010). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse belegt eine Reduktion der tumorbedingten Mortalität gastrointestinaler sowie extraintestinaler solider Tumore erst bei einer Mindesteinnahmedauer von 5 Jahren (Rothwell et al., 2011). Chan und seine Arbeitsgruppe berichten ebenfalls über einen zeitabhängigen Effekt; eine Reduktion der Mortalität durch kolorektale Karzinome wird sogar erst ab einer Einnahmedauer von 11-20 Jahren beschrieben, bei einer Einnahme von weniger als 10 Jahren wird keine statistische Signifikanz erreicht (Chan et al., 2007b).

Der Einfluss der COX-Inhibitor-Medikation auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten variiert in der vorliegenden Arbeit nicht in Abhängigkeit der Dauer der Einnahme. Die Analyse der Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Dauer der Einnahme sowie der Primärtumorlokalisation ergibt ebenfalls keine statistische Signifikanz. Eine mögliche Begründung hierfür ist in der vergleichsweise geringen Fallzahl von im Mittel $n=44$ in den Subgruppen der Analyse zu finden.

5.5.2.5 Der Einfluss der ASS-Dosis auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten

Untersuchungen zur Analyse der optimalen Dosierung, die eine Reduktion der Mortalität belegen, werden unterschiedlich dargestellt. Es erfolgen einerseits Analysen mit Angaben in mg (Rothwell et al., 2010), andererseits erfolgen Berechnungen mit Angaben der Einnahmefrequenz (Chan et al., 2007b; Chan et al., 2009; Din et al., 2010).

Klinische Untersuchungen an Patienten mit Kolonkarzinomen sowie anderen gastrointestinalen Tumoren beschreiben eine signifikante Reduktion der tumorbedingten Mortalität bereits ab einer täglichen Dosis von 75 mg ASS, wobei eine höhere Dosis zu keiner Effektivitätssteigerung führt (Din et al., 2010; Rothwell et al., 2010).

Die vorliegende Untersuchung hat den Einfluss des unselektiven COX-Inhibitors ASS in Abhängigkeit der Dosis ≤ 100 mg und >100 mg auf die Überlebenszeiten der Patienten mit COX-Inhibitor-Medikation untersucht. Die Ergebnisse zeigen keinen Unterschied der rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit ASS-Medikation in Abhängigkeit der unterschiedlichen Dosis. Die Analysen der Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der Dosierung sowie der Primärtumorlokalisation haben ebenfalls keine

statistische Signifikanz gezeigt. Es ist bei der Interpretation der vorliegenden Daten jedoch darauf hinzuweisen, dass ein hoher Anteil an Patienten (94,1%) ASS in einer Dosierung von ≤ 100 mg eingenommen hat. Der geringe Anteil an Patienten (5,9%), der ASS in einer Dosis von >100 mg eingenommen hat, könnte den nicht signifikanten Unterschied erklären.

5.6 Kritische Aspekte und Stärken der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen:

Die Aussagen der Untersuchung sind aufgrund des retrospektiven Aufbaus und der nicht messbaren Patienten-Compliance bezüglich der Einnahme von COX-Inhibitoren eingeschränkt. Diese Arbeit untersucht außerdem ausschließlich den Einfluss von COX-Inhibitoren als Medikamentengruppe ohne auf die jeweiligen Wirkstoffe im Einzelnen einzugehen. Ein insgesamt bemerkenswert geringer Anteil (19,8%) der Patienten in dieser Arbeit hat überhaupt eine COX-Inhibitor-Medikation angegeben. Die überwiegende Mehrheit hiervon hat wiederum ASS (83,4%) eingenommen. Die Zusammenfassung der Medikamente in selektive und nicht-selektive COX-Inhibitoren erscheint allerdings legitim, da klinische Untersuchungen sowohl einen präventiven als auch therapeutischen Einfluss der gesamten Medikamentengruppe von COX-Inhibitoren nachgewiesen haben, also die Wirkung nicht einem einzelnen Wirkstoff aus der Gruppe der NSAR zugesprochen wird (Chan et al., 2005; Collet et al., 1999; Pandeya et al., 2010). Es ist des Weiteren auf die fehlenden Daten der Todesursachen sowie die fehlende Bestimmung der COX-2-Expression der hier untersuchten Plattenepithelkarzinome hinzuweisen.

Die Stärken dieser Arbeit liegen zum einen in dem großen Patientenkollektiv von insgesamt 1.219 Patienten. Es handelt sich bei dieser Arbeit darüber hinaus um die erste Untersuchung, die den Einfluss von COX-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten der Patienten mit Tumoren der Luft- und oberen Speisewege in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation untersucht. Es ist des Weiteren erstmalig die Beeinflussung durch unterschiedlich lange Einnahmezeiträume der COX-Inhibitoren sowie durch verschiedene ASS-Dosierungen bewertet worden. Es sind umfassende Informationen über die Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum und damit weitere Einflussfaktoren auf die Prognose der Patienten herausgearbeitet worden. Es besteht weiterhin eine Vergleichbarkeit der vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit anderen Untersuchungen hinsichtlich der Altersverteilung, des Geschlechterverhältnisses, der Risikofaktoren Nikotin und Alkohol sowie der Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und der TNM-Kategorien. Das mediane Lebensalter der

Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hat bei 61 Jahren gelegen und ist kongruent mit anderen Untersuchungen (medianes Alter bei 58- 69 Jahren) (Gillespie et al., 2007; Hoffman et al., 1998; Jayaprakash et al., 2006; Schlecht et al., 1999; Taneja et al., 2002). Das männliche Geschlecht überwiegt in dieser (82,3%) sowie auch in Vergleichsarbeiten (60-99%) deutlich bezüglich des Auftretens der Karzinome (Gillespie et al., 2007; Hoffman et al., 1998; Jayaprakash et al., 2006; Taneja et al., 2002), vermutlich Folge einer erhöhten Alkohol- und Tabakexposition. Der hohe Anteil an Patienten, der in der vorliegenden Arbeit Alkohol (71,4%) und Tabak (76,8%) konsumiert hat, ist ebenfalls mit anderen Arbeiten zu vergleichen (Alkohol: 65-94%; Nikotin: 62-94%) (Alvarenga et al., 2008; Blot et al., 1988; Jayaprakash et al., 2006). Diese sowie auch andere Untersuchungen zeigen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des rezidivfreien und Gesamtüberlebens der Patienten in Abhängigkeit der Tumorkategorien, der Lymphknoten- und der Fernmetastasen kategorien (Janot et al., 1996; Johansen et al., 2000). Diese Kongruenzen mit anderen Untersuchungen weisen auf valide Daten der vorliegenden Untersuchung hin.

6. Zusammenfassung

Cyclooxygenasen sind die wesentlichen Enzyme zu Beginn der Prostaglandinsynthese. Es werden zwei wichtige Isoenzyme unterschieden, die im menschlichen Körper unterschiedliche Funktionen erfüllen, die Cyclooxygenase-1 und die Cyclooxygenase-2. Die Cyclooxygenase-1 schützt unter anderem durch die Bildung von Prostaglandin E₂ die Magenschleimhaut vor der Magensäure, wirkt in Gefäßen durch die Bildung von Prostacyclin antithrombotisch und reguliert die renale Durchblutung. Die Cyclooxygenase-2 wird eine besondere Bedeutung bei Entzündungsreaktionen sowie bei der Karzinogenese zugesprochen. Cyclooxygenase-Inhibitoren stellen medikamentöse Hemmer der Cyclooxygenase dar mit antiphlogistischer, antipyretischer, antithrombotischer und analgesierender Wirkung.

Tiermodellversuche beschreiben eine Beteiligung des Cyclooxygenase-2-Enzymes an der Karzinogenese, der Proliferation und der Metastasierung von unterschiedlichen Malignomen wie zum Beispiel dem Adenokarzinom des Kolons. Eine Hemmung vor allem der Cyclooxygenase-2 führt in in-vitro Analysen bei Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege sowie bei Adenokarzinomen des Ösophagus, des Kolons und des Magens zu einer Reduktion des Tumorwachstums, des Metastasierungsgrades und zur Stärkung des Immunsystems. Die Wirkung von Cyclooxygenase-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten von Patienten mit Karzinomen der Luft- und oberen Speisewege ist nach unserem Wissen bisher nur in einer Untersuchung betrachtet worden, in der kein Einfluss von Cyclooxygenase-Inhibitoren auf die Mortalität und Rezidivrate der Patienten nachgewiesen werden konnte.

1.219 Patienten (männlich n=1.003; weiblich n=216) mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege sind in der vorliegenden retrospektiven Arbeit analysiert worden. Die Patienten sind in einem Zeitraum bis maximal 120 Monate (Median 22 Monate) beobachtet worden. Im Bereich der Luft- und oberen Speisewege sind folgende anatomische Lokalisationen unterschieden worden mit Angabe der jeweiligen Fallzahl in Klammern: Mundhöhle (n=175), Oropharynx (n=455), Hypopharynx (n=203) und Larynx (n=386). Es haben 241/1.219 (19,8%) Patienten eine Cyclooxygenase-Inhibitor-Medikation angegeben, von denen 83,4% den unselektiven Cyclooxygenase-Inhibitor Acetylsalicylsäure verordnet bekommen haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung beschreiben einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten unter Berücksichtigung der Einnahme von Cyclooxygenase-Inhibitoren (p=0,04 und p=0,03): Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen hierbei ein unerwartet signifikant kürzeres Überleben der Patienten, die eine Cyclooxygenase-Inhibitor-Medikation in der Anamnese angegeben haben, im Vergleich zu

Patienten ohne eine Cyclooxygenase-Inhibitor-Einnahme. Die kürzeren rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten, die Cyclooxygenase-Inhibitoren einnehmen, zeigen nach Adjustierung für die Störfaktoren Tumor- und Nodalkategorie eine statistische Signifikanz vor allem bei Patienten mit Oropharynx- und Larynxkarzinomen. Die Ergebnisse erreichen dagegen keine statistische Signifikanz bei Patienten mit Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen. Die unterschiedliche Einnahmedauer der Cyclooxygenase-Inhibitor-Medikation sowie die Dosierung der Acetylsalicylsäure zeigen insgesamt keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten betroffener Patienten mit positiver Medikation.

Eine mögliche Erklärung für die fehlende therapeutische Wirksamkeit der Cyclooxygenase-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege in dieser Population könnte eine geringe Cyclooxygenase-2-Expression im Tumorgewebe darstellen. Der Zeitpunkt des Einnahmebeginns der Cyclooxygenase-Medikation, der abweichend von vergleichbaren Untersuchungen bereits vor Diagnosestellung erfolgt ist, könnte zu einer Reduktion von Cyclooxygenase-2-exprimierenden Karzinomen in diesem Kollektiv geführt haben und folglich zu einer eingeschränkten Wirksamkeit der Cyclooxygenase-Inhibitoren auf die Überlebenszeiten betroffener Patienten. Die *kürzeren* rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit einem Oropharynx- und Larynxkarzinom lassen sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse sowie der genannten Argumente jedoch nicht hinreichend erklären. Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit könnten Grundlage und Anregung sein für weitere Untersuchungen über den Einfluss der Cyclooxygenase-Inhibitoren auf die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der Cyclooxygenase-Expression.

7. Literaturverzeichnis

Ahmadi, N., Goldman, R., Seillier-Moiseiwitsch, F., Noone, A. M., Kosti, O., Davidson, B. J. (2010): Decreased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int. J. Otolaryngol.*, 424161

Alvarenga, L. M., Ruiz, M. T., Pavarino-Bertelli, E. C., Ruback, M. J., Maniglia, J. V., Goloni-Bertollo, M. (2008): Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university hospital of northwestern Sao Paulo State. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 74(1), 68-73

Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002): Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324, 71-86

Aung, P. P., Mitani, Y., Sanada, Y., Nakayama, H., Matsusaki, K., Yasui, W. (2006): Differential expression of claudin-2 in normal human tissues and gastrointestinal carcinomas. *Virchows Arch.*, 448(4), 428-434

Becker, R. C. (2005): COX-2 inhibitors. *Tex. Heart Inst. J.*, 32(3), 380-383

Bennett, A., Tacca, M. D., Stamford, I. F., Zebro, T. (1977): Prostaglandins from tumours of human large bowel. *Br. J. Cancer*, 35(6), 881-884

Bergmann, C., Strauss, L., Zeidler, R., Lang, S., Whiteside, T. L. (2007): Expansion of human T regulatory type 1 cells in the microenvironment of cyclooxygenase-2 overexpressing head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.*, 67(18), 8865-8873

Berry, H., Fernandes, L., Clarke, A. K., Hamilton, E. B., Davies, J., Dixon, A. J. (1978): Indoprofen and naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: a clinical trial. *Br. Med. J.*, 1(6108), 274-276

Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A., Fraumeni, J. F. Jr. (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.*, 48(11), 3282-3287

Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M. B., Hawkey, C. J., Hochberg, M. C., Kvien, T. K., Schnitzer, T. J. (2000): Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 343(21), 1520-1528

Bosetti, C., Talamini, R., Franceschi, S., Negri, E., Garavello, W., La Vecchia, C. (2003): Aspirin use and cancers of the upper aerodigestive tract. *Br. J. Cancer*, 88(5), 672-674

Botting, R. M. (2006): Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J. Physiol. Pharmacol.*, 57 Suppl. 5, 113-124

Burn, J., Gerdes, A. M., Macrae, F., Mecklin, J. P., Moeslein, G., Olschwang, S., Eccles, D., Evans, D. G., Maher, E. R., Bertario, L., Bisgaard, M. L., Dunlop, M. G., Ho, J. W., Hodgson, S. V., Lindblom, A., Lubinski, J., Morrison, P. J., Murday, V., Ramesar, R., Side, L., Scott, R. J., Thomas, H. J., Vasen, H. F., Barker, G., Crawford, G., Elliott, F., Movahedi, M., Pylvanainen, K., Wijnen, J. T., Fodde, R., Lynch, H. T., Mathers, J. C., Bishop, D. T., CAPP2 Investigators. (2011): Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*, 378 (9809), 2081-2087

Castelao, J. E., Yuan, J. M., Gago-Dominguez, M., Yu, M. C., Ross, R. K. (2000): Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br. J. Cancer*, 82(7), 1364-1369

Chan, A. T., Giovannucci, E. L., Meyerhardt, J. A., Schernhammer, E. S., Curhan, G. C., Fuchs, C. S. (2005): Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 294(8), 914-923

Chan, A. T., Manson, J. E., Feskanich, D., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Fuchs, C. S. (2007b): Long-term aspirin use and mortality in women. *Arch. Intern. Med.*, 167(6), 562-572

Chan, A. T., Ogino, S., Fuchs, C. S. (2007a): Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N. Engl. J. Med.*, 356(21), 2131-2142

Chan, A. T., Ogino, S., Fuchs, C. S. (2009): Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA*, 302(6), 649-658

Chan, G., Boyle, J. O., Yang, E. K., Zhang, F., Sacks, P. G., Shah, J. P., Edelstein, D., Soslow, R. A., Koki, A. T., Woerner, B. M., Masferrer, J. L., Dannenberg, A. J. (1999): Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.*, 59(5), 991-994

Chandrasekharan, N. V., Simmons, D. L. (2004): The cyclooxygenases. *Genome Biol.*, 5(9), 241

Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., Simmons, D. L. (2002): COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99(21), 13926-13931

Cho, E., Curhan, G., Hankinson, S. E., Kantoff, P., Atkins, M. B., Stampfer, M., Choueiri, T. K. (2011): Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch. Intern. Med.*, 171(16), 1487-1493

Coghill, A. E., Newcomb, P. A., Campbell, P. T., Burnett-Hartman, A. N., Adams, S. V., Poole, E. M., Potter, J. D., Ulrich, C. M. (2011): Prediagnostic non-steroidal anti-inflammatory drug use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *Gut*, 60(4), 491-498

Collet, J. P., Sharpe, C., Belzile, E., Boivin, J. F., Hanley, J., Abenhaim, L. (1999): Colorectal cancer prevention by non-steroidal anti-inflammatory drugs: effects of dosage and timing. *Br. J. Cancer*, 81(1), 62-68

Cook, N. R., Lee, I. M., Gaziano, J. M., Gordon, D., Ridker, P. M., Manson, J. E., Hennekens, C. H., Buring, J. E. (2005): Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the women's health study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294(1), 47-55

DeWitt, D. L. (1999): COX-2-selective inhibitors: the new super aspirins. *Mol. Pharmacol.*, 55(4), 625-631

Dhawan, D., Jeffrey, A. B., Zheng, R., Stewart, J. C., Knapp, D. W. (2008): Cyclooxygenase-2 dependent and independent antitumor effects induced by celecoxib in urinary bladder cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 7(4), 897-904

Din, F. V., Theodoratou, E., Farrington, S. M., Tenesa, A., Barnetson, R. A., Cetnarskyj, R., Stark, L., Porteous, M. E., Campbell, H., Dunlop, M. G. (2010): Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut*, 59(12), 1670-1679

DuBois, R. N., Abramson, S. B., Crofford, L., Gupta, R. A., Simon, L. S., van de Putte, L. B., Lipsky, P. E. (1998): Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J.*, 12(12), 1063-1073

Egan, K. M., Wang, M., Fries, S., Lucitt, M. B., Zukas, A. M., Pure, E., Lawson, J. A., FitzGerald, G. A. (2005): Cyclooxygenases, thromboxane and atherosclerosis: plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation*, 111(3), 334-342

Farrow, D. C., Vaughan, T. L., Hansten, P. D., Stanford, J. L., Risch, H. A., Gammon, M. D., Chow, W. H., Dubrow, R., Ahsan, H., Mayne, S. T., Schoenberg, J. B., West, A. B., Rotterdam, H., Fraumeni, J. F. Jr., Blot, W. J. (1998): Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 7(2), 97-102

Fletcher, B. S., Kujubu, D. A., Perrin, D. M., Herschman, H. R. (1992): Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. *J. Biol. Chem.*, 267(7), 4338-4344

Folkman, J. (1990): What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J. Natl. Cancer Inst.*, 82(1), 4-6

Friis, S., Poulsen, A., Pedersen, L., Baron, J. A., Sørensen, H. T. (2006): Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of oral cancer: a cohort study. *Br. J. Cancer*, 95(3), 363-365

Friis, S., Sørensen, H. T., McLaughlin, J. K., Johnsen, S. P., Blot, W. J., Olsen, J. H. (2003): A population-based cohort study of the risk of colorectal and other cancers among users of low-dose aspirin. *Br. J. Cancer.* 88(5), 684-688

Fu, J. Y., Masferrer, J. L., Seibert, K., Raz, A., Needleman, P. (1990): The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.*, 265(28), 16737-16740

Fulton, A. M., Heppner, G. H. (1985): Relationships of prostaglandin E and natural killer sensitivity to metastatic potential in murine mammary adenocarcinomas. *Cancer Res.*, 45(10), 4779-4784

Gallo, O., Franchi, A., Magnelli, L., Sardi, I., Vannacci, A., Boddi, V., Chiarugi, V., Masini, E. (2001): Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia*, 3(1), 53-61

Giardiello, F. M., Hamilton, S. R., Krush, A. J., Piantadosi, S., Hylind, L. M., Celano, P., Booker, S. V., Robinson, C. R., Offerhaus, G. J. (1993): Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.*, 328(18), 1313-1316

Gillespie, M. B., Moody, M. W., Lee, F. S., Poole, L. J., Hornig, J. D., Lathers, D., Young, M. R., Day, T. A. (2007): Head and neck cancer recurrence and mortality in nonselective cyclooxygenase inhibitor users. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 133(1), 28-31

Grubbs, C. J., Lubet, R. A., Koki, A. T., Leahy, K. M., Masferrer, J. L., Steele, V. E., Kelloff, G. J., Hill, D. L., Seibert, K. (2000): Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female fischer-344 rats. *Cancer Res.*, 60(20), 5599-5602

Habenicht, A. J., Goerig, M., Grulich, J., Rothe, D., Gronwald, R., Loth, U., Schettler, G., Kommerell, B., Ross, R. (1985): Human platelet-derived growth factor stimulates prostaglandin synthesis by activation and by rapid de novo synthesis of cyclooxygenase. *J. Clin. Invest.*, 75(4), 1381-1387

Haile, R. W., Yochim, J. M., Cortessis, V. K., Lin, J., Levine, A. J., Diep, A., Danenberg, K., Danenberg, P. (2005): A molecular/epidemiologic analysis of expression of cyclooxygenases 1 and 2, use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of colorectal adenoma. *Clin. Colorectal Cancer*, 4(6), 390-395

Harris, R. C., Breyer, M. D. (2006): Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 1(2), 236-245

Harris, R. E., Alshafie, G. A., Abou-Issa, H., Seibert, K. (2000): Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res.*, 60(8), 2101-2103

Harris, R. E., Beebe-Donk, J., Alshafie, G. A. (2008): Similar reductions in the risk of human colon cancer by selective and nonselective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer*, 8, 237

Harris, R. E., Chlebowski, R. T., Jackson, R. D., Frid, D. J., Ascenseo, J. L., Anderson, G., Loar, A., Rodabough, R. J., White, E., McTiernan, A. (2003): Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the women's health initiative. *Cancer Res.*, 63(18), 6096-6101

Hoffman, H. T., Karnell, L. H., Funk, G. F., Robinson, R. A., Menck, H. R. (1998): The national cancer data base report on cancer of the head and neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 124(9), 951-962

Hoffmann, M., Ihloff, A. S., Gorogh, T., Weise, J. B., Fazel, A., Krams, M., Rittgen, W., Schwarz, E., Kahn, T. (2010): p16(INK4a) overexpression predicts translational active human papillomavirus infection in tonsillar cancer. *Int. J. Cancer*, 127(7), 1595-1602

Hoffmann, M., Kahn, T., Mahnke, C. G., Goeroegh, T., Lippert, B. M., Werner, J. A. (1998): Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the head and neck determined by polymerase chain reaction and southern blot hybridization: proposal for optimized diagnostic requirements. *Acta Otolaryngol.*, 118(1), 138-144

Hoffmann, M., Lohrey, C., Hunziker, A., Kahn, T., Schwarz, E. (2004): Human papillomavirus type 16 E6 and E7 genotypes in head-and-neck carcinomas. *Oral Oncol.*, 40(5), 520-524

Holmes, M. D., Chen, W. Y., Li, L., Hertzmark, E., Spiegelman, D., Hankinson, S. E. (2010): Aspirin intake and survival after breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28(9), 1467-1472

Huang, Y. M., Wang, C. M., Wang, C. T., Lin, W. P., Horng, L. C., Jiang, C. C. (2008): Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty - a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 9, 77

Itatsu, K., Sasaki, M., Yamaguchi, J., Ohira, S., Ishikawa, A., Ikeda, H., Sato, Y., Harada, K., Zen, Y., Sato, H., Ohta, T., Nagino, M., Nimura, Y., Nakanuma, Y. (2009): Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor-alpha. *Am. J. Pathol.*, 174(3), 829-841

Itoh, S., Matsui, K., Furuta, I., Takano, Y. (2003): Immunohistochemical study on overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: its importance as a prognostic predictor. *Oral Oncol.*, 39(8), 829-835

Iwata, C., Kano, M. R., Komuro, A., Oka, M., Kiyono, K., Johansson, E., Morishita, Y., Yashiro, M., Hirakawa, K., Kaminishi, M., Miyazono, K. (2007): Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via reduction of lymphangiogenesis. *Cancer Res.*, 67(21), 10181-10189

Janot, F., Klijanienko, J., Russo, A., Mamet, J. P., de Braud, F., El Naggar, A. K., Pignon, J. P., Lubinski, B., Cvitkovic, E. (1996): Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective analysis. *Br. J. Cancer*, 73(4), 531-538

Jayaprakash, V., Rigual, N. R., Moysich, K. B., Loree, T. R., Nasca, M. A., Menezes, R. J., Reid, M. E. (2006): Chemoprevention of head and neck cancer with aspirin: a case-control study. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 132(11), 1231-1236

Johansen, L. V., Grau, C., Overgaard, J. (2000): Hypopharyngeal squamous cell carcinoma-treatment results in 138 consecutively admitted patients. *Acta. Oncol.*, 39(4), 529-536

Johansson, C., Kollberg, B., Nordemar, R., Bergstrom, S. (1979): Mucosal protection by prostaglandin E2. *Lancet*, 1(8111), 317

Kapoor, V., Singh, A. K., Dey, S., Sharma, S. C., Das, S. N. (2010): Circulating cyclooxygenase-2 in patients with tobacco-related intraoral squamous cell carcinoma and evaluation of its peptide inhibitors as potential antitumor agent. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 136(12), 1795-1804

Kawamori, T., Rao, C. V., Seibert, K., Reddy, B. S. (1998): Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 58(3), 409-412

Kelley, D. J., Mestre, J. R., Subbaramaiah, K., Sacks, P. G., Schantz, S. P., Tanabe, T., Inoue, H., Ramonetti, J. T., Dannenberg, A. J. (1997): Benzo[a]pyrene up-regulates cyclooxygenase-2 gene expression in oral epithelial cells. *Carcinogenesis*, 18(4), 795-799

Koki, A. T., Masferrer, J. L. (2002): Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. *Cancer Control*, 9 Suppl. 2, 28-35

Konturek, S. J., Robert, A., Hanchar, A. J., Nezamis, J. E. (1980): Comparison of prostacyclin and prostaglandin E2 on gastric secretion, gastrin release and mucosal blood flow in dogs. *Dig. Dis. Sci.*, 25(9), 673-679

Kuwano, T., Nakao, S., Yamamoto, H., Tsuneyoshi, M., Yamamoto, T., Kuwano, M., Ono, M. (2004): Cyclooxygenase-2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J.*, 18(2), 300-310

Kwak, Y. E., Jeon, N. K., Kim, J., Lee, E. J. (2007): The cyclooxygenase-2 selective inhibitor celecoxib suppresses proliferation and invasiveness in the human oral squamous carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1095, 99-112

Lang, S., Lauffer, L., Clausen, C., Lohr, I., Schmitt, B., Holzel, D., Wollenberg, B., Gires, O., Kastenbauer, E., Zeidler, R. (2003): Impaired monocyte function in cancer patients: restoration with a cyclooxygenase-2 inhibitor. *FASEB J.*, 17(2), 286-288

Lang, S., Tiwari, S., Andratschke, M., Loehr, I., Lauffer, L., Bergmann, C., Mack, B., Lebeau, A., Moosmann, A., Whiteside, T. L., Zeidler, R. (2007): Immune restoration in head and neck cancer patients after in vivo COX-2 inhibition. *Cancer Immunol. Immunother.*, 56(10), 1645-1652

Li, J. Y., Wang, X. Z., Chen, F. L., Yu, J. P., Luo, H. S. (2003): Nimesulide inhibits proliferation via induction of apoptosis and cell cycle arrest in human gastric adenocarcinoma cell line. *World J. Gastroenterol.*, 9(5), 915-920

Li, S., Tong, Q., Zhang, W., Wang, Q., Chen, Z., Wu, Q. (2008): Mechanism of growth inhibitory effects of cyclooxygenase-2 inhibitor-NS398 on cancer cells. *Cancer Invest.*, 26(4), 333-337

Lin, D. T., Subbaramaiah, K., Shah, J. P., Dannenberg, A. J., Boyle, J. O. (2002): Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck*, 24(8), 792-799

Liu, H., Yang, Y., Xiao, J., Lv, Y., Liu, Y., Yang, H., Zhao, L. (2009): Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via VEGF-C. *Anat. Rec.*, 292(10), 1577-1583

Liu, X., Li, P., Zhang, S. T., You, H., Jia, J. D., Yu, Z. L. (2008): COX-2 mRNA expression in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and effect by NSAID. *Dis. Esophagus*, 21(1), 9-14

MacDonald, T. M., Morant, S. V., Robinson, G. C., Shield, M. J., McGilchrist, M. M., Murray, F. E., McDevitt, D. G. (1997): Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ*, 315(7119), 1333-1337

Maiden, L., Thjodleifsson, B., Seigal, A., Bjarnason, I. I., Scott, D., Birgisson, S., Bjarnason, I. (2007): Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 5(9), 1040-1045

Marur, S., Forastiere, A. A. (2008): Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 83(4), 489-501

Masferrer, J. L., Leahy, K. M., Koki, A. T., Zweifel, B. S., Settle, S. L., Woerner, B. M., Edwards, D. A., Flickinger, A. G., Moore, R. J., Seibert, K. (2000): Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.*, 60(5), 1306-1311

Masferrer, J. L., Zweifel, B. S., Manning, P. T., Hauser, S. D., Leahy, K. M., Smith, W. G., Isakson, P. C., Seibert, K. (1994): Selective inhibition of inducible cyclooxygenase-2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 91(8), 3228-3232

McAdam, B. F., Catella-Lawson, F., Mardini, I. A., Kapoor, S., Lawson, J. A., FitzGerald, G. A. (1999): Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 96(1), 272-277

McCormick, D. L., Phillips, J. M., Horn, T. L., Johnson, W. D., Steele, V. E., Lubet, R. A. (2010): Overexpression of cyclooxygenase-2 in rat oral cancers and prevention of oral carcinogenesis in rats by selective and nonselective COX-inhibitors. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 3(1), 73-81

Mima, S., Takehara, M., Takada, H., Nishimura, T., Hoshino, T., Mizushima, T. (2008): NSAIDs suppress the expression of claudin-2 to promote invasion activity of cancer cells. *Carcinogenesis*, 29(10), 1994-2000

Mitchell, J. A., Akarasereenont, P., Thiemermann, C., Flower, R. J., Vane, J. R. (1993): Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 90(24), 11693-11697

Moysich, K. B., Menezes, R. J., Ronsani, A., Swede, H., Reid, M. E., Cummings, K. M., Falkner, K. L., Loewen, G. M., Bepler, G. (2002): Regular aspirin use and lung cancer risk. *BMC Cancer*, 2, 31

Nishimura, G., Yanoma, S., Mizuno, H., Kawakami, K., Tsukuda, M. (1999): A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses tumor growth in nude mouse xenografted with human head and neck squamous carcinoma cells. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90(10), 1152-1162

Ogino, S., Kirkner, G. J., Nosho, K., Irahara, N., Kure, S., Shima, K., Hazra, A., Chan, A. T., Dehari, R., Giovannucci, E. L., Fuchs, C. S. (2008): Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14(24), 8221-8227

Oshima, M., Dinchuk, J. E., Kargman, S. L., Oshima, H., Hancock, B., Kwong, E., Trzaskos, J. M., Evans, J. F., Taketo, M. M. (1996): Suppression of intestinal polyposis in *Apc* Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, 87(5), 803-809

Pandey, M., Prakash, O., Santhi, W. S., Soumithran, C. S., Pillai, R. M. (2008): Overexpression of COX-2 gene in oral cancer is independent of stage of disease and degree of differentiation. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 37(4), 379-383

Pandeya, N., Webb, P. M., Sadeghi, S., Green, A. C., Whiteman, D. C. (2010): Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut*, 59(1), 31-38

Portanova, J. P., Zhang, Y., Anderson, G. D., Hauser, S. D., Masferrer, J. L., Seibert, K., Gregory, S. A., Isakson, P. C. (1996): Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia and interleukin 6 production in vivo. *J. Exp. Med.*, 184(3), 883-891

Ran, J. T., Zhou, Y. N., Tang, C. W., Li, H. H., Li, X. W., Lu, H. (2009): Short-term preoperative treatment of celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on E-cadherin expression in gastric carcinoma tissues. *Ai. Zheng*, 28(4), 361-365

Rosenquist, K., Wennerberg, J., Schildt, E. B., Bladström, A., Göran Hansson, B., Andersson, G. (2005): Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern sweden. *Acta Otolaryngol.*, 125(12), 1327-1336

Rothwell, P. M., Fowkes, F. G., Belch, J. F., Ogawa, H., Warlow, C. P., Meade, T. W. (2011): Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 377(9759), 31-41

Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C. P., Meade, T. W. (2010): Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*, 376(9754), 1741-1750

Saag, K., van der Heijde, D., Fisher, C., Samara, A., DeTora, L., Bolognese, J., Sperling, R., Daniels, B. (2000): Rofecoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Studies Group. *Arch. Fam. Med.*, 9(10), 1124-1134

Saba, N. F., Choi, M., Muller, S., Shin, H. J., Tighiouart, M., Papadimitrakopoulou, V. A., El-Naggar, A. K., Khuri, F. R., Chen, Z. G., Shin, D. M. (2009): Role of cyclooxygenase-2 in tumor progression and survival of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2(9), 823-829

Sackett, M. K., Bairati, I., Meyer, F., Jobin, E., Lussier, S., Fortin, A., Gelinas, M., Nabid, A., Brochet, F., Tetu, B. (2008): Prognostic significance of cyclooxygenase-2 overexpression in glottic cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14(1), 67-73

Schlecht, N. F., Franco, E. L., Pintos, J., Negassa, A., Kowalski, L. P., Oliveira, B. V., Curado, M. P. (1999): Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in brazil. *Am. J. Epidemiol.*, 150(11), 1129-1137

Schnermann, J. (2001): Cyclooxygenase-2 and macula densa control of renin secretion. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9), 1735-1738

Schumacher, H. R., Boice, J. A., Daikh, D. I., Mukhopadhyay, S., Malmstrom, K., Ng, J., Tate, G. A., Molina, J. (2002): Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*, 324(7352), 1488-1492

Sheng, H., Shao, J., Morrow, J. D., Beauchamp, R. D., DuBois, R. N. (1998): Modulation of apoptosis and bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res.*, 58(2), 362-366

Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., Makuch, R., Eisen, G., Agrawal, N. M., Stenson, W. F., Burr, A. M., Zhao, W. W., Kent, J. D., Lefkowitz, J. B., Verburg, K. M., Geis, G. S. (2000): Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*, 284(10), 1247-1255

Simmons, D. L., Botting, R. M., Hla, T. (2004): Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol. Rev.*, 56(3), 387-437

Sørensen, H. T., Friis, S., Nørgård, B., Mellekjaer, L., Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Ekbom, A., Baron, J. A. (2003): Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *Br. J. Cancer*, 88(11), 1687-1692

Soo, R., Putti, T., Tao, Q., Goh, B. C., Lee, K. H., Kwok-Seng, L., Tan, L., Hsieh, W. S. (2005): Overexpression of cyclooxygenase-2 in nasopharyngeal carcinoma and association with epidermal growth factor receptor expression. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 131(2), 147-152

Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. (1989): Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N. Engl. J. Med.*, 321(3), 129-135

Steinbach, G., Lynch, P. M., Phillips, R. K., Wallace, M. H., Hawk, E., Gordon, G. B., Wakabayashi, N., Saunders, B., Shen, Y., Fujimura, T., Su, L. K., Levin, B. (2000): The

effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.*, 342(26), 1946-1952

Stock, J. L., Shinjo, K., Burkhardt, J., Roach, M., Taniguchi, K., Ishikawa, T., Kim, H. S., Flannery, P. J., Coffman, T. M., McNeish, J. D., Audoly, L. P. (2001): The prostaglandin E2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure. *J. Clin. Invest.*, 107(3), 325-331

Sumitani, K., Kamijo, R., Toyoshima, T., Nakanishi, Y., Takizawa, K., Hatori, M., Nagumo, M. (2001): Specific inhibition of cyclooxygenase-2 results in inhibition of proliferation of oral cancer cell lines via suppression of prostaglandin E2 production. *J. Oral Pathol. Med.*, 30(1), 41-47

Takeuchi, K., Aihara, E., Sasaki, Y., Nomura, Y., Ise, F. (2006): Involvement of cyclooxygenase-1, prostaglandin E2 and EP1 receptors in acid-induced HCO₃⁻ secretion in stomach. *J. Physiol. Pharmacol.*, 57(4), 661-676

Taneja, C., Allen, H., Koness, R. J., Radie-Keane, K., Wanebo, H. J. (2002): Changing patterns of failure of head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 128(3), 324-327

The SALT Collaborative Group. (1991): Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*, 338(8779), 1345-1349

Tomozawa, S., Tsuno, N. H., Sunami, E., Hatano, K., Kitayama, J., Osada, T., Saito, S., Tsuruo, T., Shibata, Y., Nagawa, H. (2000): Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence especially haematogenous metastasis of colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 83(3), 324-328

Tsujii, M., DuBois, R. N. (1995): Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*, 83(3), 493-501

Tsuji, M., Kawano, S., Tsuji, S., Sawaoka, H., Hori, M., DuBois, R. N. (1998): Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, 93(5), 705-716

van der Heijde, D., Baraf, H. S., Ramos-Remus, C., Calin, A., Weaver, A. L., Schiff, M., James, M., Markind, J. E., Reicin, A. S., Melian, A., Dougados, M. (2005): Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.*, 52(4), 1205-1215

Vane, J. R., Bakhle, Y. S., Botting, R. M. (1998): Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 38, 97-120

Waddell, W. R., Loughry, R. W. (1983): Sulindac for polyposis of the colon. *J. Surg. Oncol.*, 24(1), 83-87

Wang, Q., Takei, Y., Kobayashi, O., Osada, T., Watanabe, S. (2009): Cyclooxygenase-2 modulates killing of cytotoxic T lymphocytes by colon cancer cells. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 45(2), 163-170

Wang, Z., Fuentes, C. F., Shapshay, S. M. (2002): Antiangiogenic and chemopreventive activities of celecoxib in oral carcinoma cell. *Laryngoscope*, 112(5), 839-843

Wiese, F. W., Thompson, P. A., Kadlubar, F. F. (2001): Carcinogen substrate specificity of human COX-1 and COX-2. *Carcinogenesis*, 22(1), 5-10

Williams, C. S., Mann, M., DuBois, R. N. (1999): The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer and development. *Oncogene*, 18(55), 7908-7916

Wolfe, M. M., Lichtenstein, D. R., Singh, G. (1999): Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 340(24), 1888-1899

Zimmermann, K. C., Sarbia, M., Weber, A. A., Borchard, F., Gabbert, H. E., Schror, K. (1999): Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res.*, 59(1), 198-204

Zong, Y., Zhang, S. T., Zhu, S. T. (2009): Nicotine enhances migration and invasion of human esophageal squamous carcinoma cells which is inhibited by nimesulide. *World J. Gastroenterol.*, 15(20), 2500-2505

Zumbach, K., Hoffmann, M., Kahn, T., Bosch, F., Gottschlich, S., Gorogh, T., Rudert, H., Pawlita, M. (2000): Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in patients with head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 85(6), 815-818

Zweifel, B. S., Davis, T. W., Ornberg, R. L., Masferrer, J. L. (2002): Direct evidence for a role of cyclooxygenase-2 derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Res.*, 62(22), 6706-6711

8. Anhang

Anamnesebogen

Der Anamnesebogen berücksichtigt Daten über die allgemeinen Personendaten der Patienten wie Name, Adresse, Geburtsdatum und Geschlecht. Namen, Adressen und die Telefonnummern der behandelnden Ärzte werden erfasst. Die erste Konsultation, Begleiterkrankungen oder frühere Tumorerkrankungen der Patienten werden dokumentiert. Faktoren, die einen Einfluss auf die Karzinogenese genommen haben können, wie die Rauch- und Alkoholkonsumgewohnheiten, werden ermittelt und in Packungsjahren (Anzahl der Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre), einer Pfeifenanamnese und dem Alkoholkonsum in g/d angegeben. Eine eventuell beruflich bedingte Exposition vermutlich kanzerogener Substanzen (z.B. Holzstaub, Asbest) wird erfasst.

COX-Anamnesebogen

Indikation, Wirkstoff, Dauer und Dosierung der COX-Inhibitor-Medikation bei Diagnosestellung werden in dem Bogen der COX-Anamnese dokumentiert. Es wird darauf hingewiesen, dass bei perioperativer Pausierung der COX-Inhibitor-Einnahme diese postoperativ jeweils erneut angesetzt worden ist.

Prätherapeutischer Diagnosesicherungsbogen

Der prätherapeutische Diagnosesicherungsbogen beinhaltet die Lokalisation des Primärtumors sowie gegebenenfalls der Lymphknoten- und der Fernmetastasen, den histopathologischen Befund, das Ergebnis des Stagings und das Datum der Erstdiagnose. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren zur Darstellung des Tumors (z.B. Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Röntgen-Thorax, Skelettszintigraphie), die Ergebnisse der zytologischen sowie der histopathologischen Untersuchung der aus dem Tumor oder aus den Halslymphknoten gewonnenen Gewebeproben werden dokumentiert.

Organbogen

Es liegt für jede Tumorlokalisierung (Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx) ein eigener Organbogen vor. Die exakte anatomische Lokalisation des Tumors nach dem ICD-10-Code, die Tumorkategorie, die Dokumentation der Therapieintention (kurativ, palliativ) sowie das therapeutische Vorgehen (chirurgisch, primär kombinierte Radiochemotherapie, primäre Strahlentherapie, primäre Chemotherapie und die Kombination aus chirurgischen Verfahren,

Strahlen- und/oder Chemotherapie) wird in den verschiedenen Organbögen erfasst. Notwendige chirurgische Nachresektionen, das posttherapeutische Grading und Staging sowie postoperative Komplikationen, Einlage von Magen- oder perkutanen endoskopischen Gastroenterostomie-Sonden sowie die Versorgung des Patienten mit einem Tracheostoma werden mit Datum dokumentiert. Postoperative Tumorresiduen, eine Infiltration von Nerven, Lymph- und Blutgefäßen werden ebenso erfasst.

Die TNM-Kategorien ergeben sich aus der klinischen Untersuchung, der Panendoskopie und der prätherapeutischen Bildgebung (Sonographie/Computertomographie/Magnetresonanztomographie). Die Panendoskopie ist eine endoskopische Untersuchung des Pharynx, Larynx, des Ösophagus sowie der Trachea und der Bronchien. Der Differenzierungs- und Verhornungsgrad und der etwaige Befall von Blutgefäßen, Lymphgefäßen und Nerven ergeben sich aus der histopathologischen Untersuchung der Biopsate aus dem Tumor- und dem Lymphknotengewebe. Die TNM-Kategorien sowie die exakten pathohistologischen Ergebnisse werden in dem Bogen dokumentiert.

Lymphknotenbogen

Die durchgeführte Therapie der ableitenden Lymphabflusswege von selektiver bis zur radikalen Lymphknotenentfernung (sogenannte „*neck dissection*“) und das histopathologische Ergebnis der bei dieser Operation gewonnenen Präparate wird einschließlich des Gradings der Halslymphknoten und eventuell vorhandener Tumorresiduen im Halsbereich im Lymphknotenbogen dokumentiert. Der maximale Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase, eventuell vorhandene Tumorthromben in umgebenden Gefäßen, eine Kapselruptur und eine Infiltration der Lymphgefäße werden ebenfalls erfasst.

Strahlentherapiebogen

Daten über die gegebenenfalls postoperativ oder primär durchgeführte Radiotherapie (perkutane Therapie, Brachytherapie) werden mit Angaben über die Bestrahlungsfelder und Informationen zu einer gegebenenfalls adjuvant durchgeführten Chemotherapie im Strahlentherapiebogen dokumentiert. Aufgetretene Komplikationen (akute Komplikationen wie Epidermitis/Mucositis, Fieber, Gewichtsabnahme und Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie chronische Komplikationen wie Mucositis, Xerostomie, Larynxödem und Osteomyelitis) der Behandlung und die Beurteilung des Therapieeffektes werden ebenfalls dokumentiert.

Chemotherapiebogen

Der Chemotherapiebogen berücksichtigt die meist zur Palliation verwendeten Chemotherapeutika, den Zeitraum der Therapie, die Gesamtdosis, die Nebenwirkungen (akute Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen und chronische Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts, des Knochenmarks, des Immunsystems, der Sinnesorgane und der Niere) und die Beurteilung des Therapieeffektes.

Abschlussdatenbogen

Der Grund für den Abschluss der Nachsorge (Patient ist aus der Nachsorge entlassen, andernorts in Nachsorge, verweigert die Nachsorge, nicht auffindbar oder verstorben) und der letzte onkologische Status des Patienten (Status unbekannt, Patient lebt tumorfrei, fraglich mit Tumor oder mit Tumor) werden im Abschlussbogen dokumentiert. Das Todesdatum und die Todesursache werden, falls bekannt, im Falle des Versterbens des Patienten dokumentiert.

Bogen zu Rezidiven und Fernmetastasen

Daten zur exakten anatomischen Lokalisation der Fernmetastasen oder des Rezidivs (Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv, Spätmetastase und Rezidivmetastase), zum Staging und Grading und zum geplanten weiteren Vorgehen der Behandlung werden im Rezidiv- und Fernmetastasenbogen dokumentiert. Therapiemöglichkeiten stellen die chirurgische Therapie und/oder Strahlen- bzw. Chemotherapie oder eine symptomatisch supportive Therapie dar.

Zweit- und Mehrfachtumoren (HNO-Bereich)

Zweit- und Mehrfachtumoren innerhalb des Bereiches der Luft- und oberen Speisewege werden in diesem Bogen berücksichtigt. Daten über die Lokalisation, die Tumorentität, die Tumorkategorie, das Diagnosedatum und die Therapieindikation werden dokumentiert. Der Organbogen der jeweiligen Lokalisation des Zweittumors wird ergänzend ausgefüllt.

Zweit- und Mehrfachtumoren (Nicht-HNO-Bereich)

Zweit- und Mehrfachtumoren außerhalb des Bereiches der Luft- und oberen Speisewege werden in einem weiteren Bogen berücksichtigt. Daten über die Tumorentität, die Lokalisation und das Diagnosedatum werden in diesem Bogen erfasst.

Posttherapeutischer Verlaufsbogen

Es werden Daten über den Primärtumor sowie den Lymphknoten- und den Fernmetastasenstatus berücksichtigt. Informationen über die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten (skaliert nach der ECOG-Skala) sowie über die Stimm- und Atemfunktion und den Schmerzstatus des Patienten werden zusätzlich erfasst. Das weitere Vorgehen im Falle einer Progression oder eines Rezidivs der Tumorerkrankung wird dokumentiert (chirurgische Therapie und/oder Strahlen- bzw. Chemotherapie oder eine symptomatisch supportive Therapie). Der jeweils festgelegte Folgetermin in der Tumornachsorgesprechstunde zur Kontrolle wird ebenfalls dokumentiert. Die Untersuchungsbefunde aus der Tumornachsorgesprechstunde bilden die wichtigste Grundlage für den posttherapeutischen Verlauf. Alle Patienten, die aufgrund eines Malignoms in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Kiel behandelt werden, werden nach Abschluss der Therapie zur ambulanten Tumornachsorge in folgenden Abständen einbestellt: erstes Jahr: alle 6 Wochen, zweites Jahr: alle 8 Wochen, drittes und viertes Jahr: alle 3 Monate, viertes bis sechstes Jahr: alle 6 Monate und nach dem sechsten Jahr: alle 12 Monate.

ECOG-Skala

Körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten	ECOG-Skala
Normale Leistungsfähigkeit	0
Ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich	1
Weniger als 50% am Tage bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig	2
Mehr als 50% am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich	3
Ständig bettlägerig	4

Danksagung

Frau Professorin Dr. med. Petra Ambrosch, Direktorin der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel danke ich für die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Markus Hoffmann, Ltd. Oberarzt und stellv. Direktor der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die hervorragende Betreuung, die konstruktive Kritik und die Förderung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Für die liebevolle Unterstützung und außergewöhnliche Hilfsbereitschaft gilt mein besonderer Dank auch Frau Petra Kolodzi.

Dank gebührt auch Herrn Dipl. Inform. Olaf Junge vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die Erstellung der Tumordatenbank, die für diese Erhebungen verwendet worden ist.

Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich, Institut für Medizinische Informatik und Statistik (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, danke ich für die unermüdliche, wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Curriculum vitae

- Persönliche Daten:** Julia Bremer
geboren am 29. Januar 1986
in Hamburg
- Familienstand:** ledig
- Schulbildung:**
- | | |
|-----------|---|
| 1992-1996 | Grundschule Trenknerweg, Hamburg |
| 1996-2005 | Gymnasium Hochrad in Hamburg |
| 2004 | 1. Platz im Landeswettbewerb „Jugend forscht“ im Fach Biologie in Hamburg |
| 2005 | Abitur |
- Hochschulausbildung:**
- | | |
|---------|---|
| 08/2005 | Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| 07/2007 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 11/2011 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
- Beruflicher Werdegang:**
- | | |
|---------|--|
| 04/2012 | Assistenzärztin im Katholischen Marienkrankenhaus in Hamburg; Abteilung für Innere Medizin |
|---------|--|
- Beginn der Promotion:**
- | | |
|-----------|---|
| Juni 2008 | Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
|-----------|---|