

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

Inzidenz von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen bei  
Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und  
oberen Speisewege

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

vorgelegt von  
KATRIN TRAPP  
aus Köln

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Markus Hoffmann

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Both

Tag der mündlichen Prüfung: 28.08.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.08.2013

gez.: Prof. Dr. Martin Gramatzki

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
2. Fragestellung.....	7
3. Material und Methoden.....	8
3.1 Patientenkollektiv.....	8
3.2 Methoden.....	8
3.2.1 Datenerhebung.....	8
3.2.2 Statistische Auswertung.....	8
4. Ergebnisse.....	10
4.1 Gesamtkollektiv.....	10
4.1.1 Noxen.....	11
4.1.2 T- und N-Kategorie.....	12
4.1.3 5-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektivs.....	13
4.2 Patientenkollektiv mit Zweitkarzinom.....	13
4.2.1 Geschlechterverteilung.....	14
4.2.2 Noxen.....	15
4.2.3 TNM-Kategorie.....	16
4.2.4 Strahlentherapie.....	18
4.2.5 Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Zweitkarzinom.....	18
4.3 Patientenkollektiv mit Spätmetastase.....	19
4.3.1 Geschlechterverteilung.....	20
4.3.2 Nikotinkonsum.....	21
4.3.3 TNM-Kategorie.....	21
4.3.4 Strahlentherapie und Neck dissection.....	23
4.3.5 Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Spätmetastase.....	24
5. Diskussion.....	25
5.1 Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege.....	25
5.2 Relevante deskriptive Ergebnisse des Gesamtkollektivs.....	27
5.2.1 Geschlechterverteilung und Alter.....	27

5.2.2 Lokalisation des Indextumors.....	28
5.2.3 Noxen.....	28
5.2.4 Tumorkategorie.....	29
5.2.5 Überlebensdaten.....	29
5.3 Zweitkarzinome der Luft- und oberen Speisewege.....	29
5.3.1.1 Zweitkarzinominzidenz.....	30
5.3.1.2 Panendoskopie.....	32
5.3.2 Lokalisation des Zweit- und Indextumors.....	33
5.3.3 Geschlechterverteilung.....	34
5.3.4 Noxen.....	36
5.3.4.1 Nikotinkonsum.....	36
5.3.4.2 Alkoholkonsum.....	38
5.3.5 Tumorstadium des Indextumors.....	39
5.3.6 Überlebensdaten.....	41
5.4 Spätmetastasen.....	42
5.4.1 Spätmetastaseninzidenz.....	44
5.4.2 Geschlechterverteilung.....	45
5.4.3 Nikotinkonsum.....	46
5.4.4 Ausdehnung des Karzinoms.....	47
5.4.5 N-Status und Ausräumung der Lymphknoten.....	48
5.4.6 Überlebensdaten.....	50
6. Zusammenfassung.....	51
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Anhang.....	63
Danksagung.....	69
Lebenslauf.....	70

## 1. Einleitung

Die Inzidenz von Malignomen der Luft- und oberen Speisewege beträgt laut Robert-Koch-Institut weltweit 16,8 je 100.000 Einwohner für Männer und 4,4 je 100.000 Einwohner für Frauen und stehen somit in der Häufigkeit an sechster Stelle der Krebserkrankungen weltweit. Diese Malignome machen insgesamt etwa 5% aller bösartigen Neubildungen aus. Plattenepithelkarzinome liegen bei etwa 90% aller Malignome der Luft- und oberen Speisewege vor (Marur and Forastiere, 2008). Der regelmäßige Konsum von Nikotin und Alkohol spielt eine wichtige Rolle in der Karzinogenese dieser Karzinome (Blot et al., 1988; Day and Blot, 1992). Vor allem die Kombination von Tabak- und Alkoholkonsum scheint das Risiko, an einem Karzinom zu erkranken, zu erhöhen (Maier and Weidauer, 1995; Zygogianni et al., 2011). Die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit einem Karzinom der Luft- und oberen Speisewege haben sich in den letzten Jahrzehnten trotz verbesserter chirurgischer, Radio- und Chemotherapie nicht deutlich verbessert (Chuang et al., 2008; Lippman et al., 1994). Das Auftreten von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor dar und könnte als einer der Gründe für die schlechten Überlebensraten gesehen werden.

Zweitkarzinome treten bei Malignomen der Luft- und oberen Speisewege häufiger auf als bei anderen Krebserkrankungen (Ogden, 1991). Die Theorie der „field cancerization“ von Slaughter aus dem Jahre 1953 wird bis heute zur Erklärung des Entstehungsmechanismus und der hohen Inzidenz von Mehrfachkarzinomen herangezogen: karzinogene Substanzen, wie Alkohol und Nikotin, wirken auf mehrere Bereiche der Luft- und oberen Speisewege und triggern die Entstehung von Zweitkarzinomen (Slaughter et al., 1953). Die in der Literatur beschriebene Inzidenz von Zweitkarzinomen im Kopf- und Halsbereich variiert zwischen 2,6% und 19,0% (De Vries et al., 1986; Kramer et al., 2004; Lopez Molla et al., 2008; Schwartz et al., 1996; Tandon et al., 1996). Synchrone Zweitkarzinome machen dabei einen Anteil von 8,7% bis 27,8% aller Zweitkarzinome (Di Martino et al., 2000; Kramer et al., 2004; Tandon et al., 1996) und 0,2% bis 17,3% des gesamten Patientenkollektives aus (Dammer et al., 1999; Davidson et al., 2000; McGuirt et al., 1982; Parker and Hill, 1988; Rennemo et al., 2011; Tandon et al., 1996). Ein Zweitkarzinom wird als synchron bezeichnet, wenn es zur gleichen Zeit wie das Primärkarzinom diagnostiziert wurde. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen

Speisewege reduziert sich durch das Auftreten eines Zweitkarzinoms und beträgt nur 20-30% (Chuang et al., 2008; Schwartz et al., 1994). Als häufigste Lokalisationen des Zweitkarzinoms werden in den Luft- und oberen Speisewegen das Bronchialsystem (Di Martino et al., 2000; Lopez Molla et al., 2008) und innerhalb des HNO-Bereichs der Oropharynx (Lopez Molla et al., 2008) und die Mundhöhle (Di Martino et al., 2000; Jones et al., 1995; Schwartz et al., 1994) beschrieben. Das Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, erhöht sich durch den regelmäßigen Konsum von Nikotin und Alkohol (Day et al., 1994; Schwartz et al., 1994), wobei vor allem der nach Diagnose des Erstkarzinoms fortgeführte Nikotin- und Alkoholkonsum eine Rolle bei der Entstehung von Zweitkarzinomen zu spielen scheint (Do et al., 2003; Silverman et al., 1983). Eine Erhebung von Hsairi et al. konnte ein erhöhtes Risiko mit sowohl steigender Nikotin- als auch Alkoholdosis nachweisen (Hsairi et al., 1989). Einige Untersuchungen zeigen, dass das Risiko der Entstehung eines Zweitkarzinoms mit steigendem Alter fällt (Chuang et al., 2008; Day and Blot, 1992). Es liegt jedoch auch eine Untersuchung vor, die beschreibt, dass hohes Alter das Risiko erhöht (Do et al., 2003).

Der Lymphknotenstatus ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege (Rivelli et al., 2011). Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen auf einer Seite des Halses reduziert die 5-Jahres-Überlebensrate um 50%, das Auftreten von Lymphknotenmetastasen auf beiden Seiten des Halses sogar um 75% (Som, 1992). Eine besondere Form der Lymphknotenmetastasen stellen die Spätmetastasen dar. Eine Spätmetastase liegt dann vor, wenn in dem nicht operierten oder nach Ausräumung der Lymphknoten karzinomfreien regionären Lymphabflussgebiet eine Metastase auftritt. Die Inzidenz von Spätmetastasen wird zwischen 8,4% und 32,1% beschrieben (Lim et al., 2004; Nieuwenhuis et al., 2002; Rivelli et al., 2011; Van den Brekel et al., 1999; Winter, 2008). Untersuchungen über mögliche Ursachen für die hohe Inzidenz von Spätmetastasen liegen in der Literatur kaum vor. Ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Spätmetastasen wird bei einer Tumordicke von über 4mm beobachtet (Asakage et al., 1998; Lim et al., 2004; Okamoto et al., 2002). Untersuchungen zeigen jedoch, dass das Alter, das Geschlecht, Tabak- oder Alkoholkonsum, sowie Tumorlokalisierung und -stadium nicht von Bedeutung sind (Asakage et al., 1998; Okamoto et al., 2002).

In der vorliegenden Untersuchung werden die Akten von 1.219 Patienten mit einem primären Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege analysiert, die in der Klinik für

Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in dem Zeitraum von 1998 bis 2008 behandelt worden sind. Die Daten wurden in Hinblick auf die Inzidenz von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen ausgewertet. Verschiedenste Parameter wurden hierfür dokumentiert und statistisch ausgewertet. Ziel der hier vorgestellten Untersuchung ist es, mithilfe der Ergebnisse prädisponierende Faktoren für derartige Erkrankungsverläufe zu identifizieren und vor genanntem Hintergrund zu interpretieren, da eine hinreichende Erklärung für die Entstehung von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen in der Literatur nicht vorliegt.

## 2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Inzidenz von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen bei 1.219 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege. Die dabei untersuchten Fragestellungen lauten:

- Mit welcher Häufigkeit treten Zweitkarzinome bzw. Spätmetastasen im Kopf-Halsbereich auf?
- Lassen sich spezifische Charakteristika der Patienten mit Zweitkarzinom bzw. Spätmetastase beschreiben?
- Lassen sich charakteristische Unterschiede zwischen den Patienten mit Zweitkarzinom bzw. Spätmetastase und den Patienten ohne Zweitkarzinom bzw. Spätmetastase erkennen?
- Können aus den Ergebnissen Konsequenzen oder Richtlinien für die Klinik abgeleitet werden?

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

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst 1.219 Patienten (1.003 männlich, 216 weiblich) mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege, die in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in dem Zeitraum von 1998 bis 2008 behandelt worden sind.

#### **3.2 Methoden**

##### **3.2.1 Datenerhebung**

Die Zusammensetzung des Patientenkollektives erfolgte anhand einer chronologisch sortierten Liste aller Patienten mit Malignomen der Luft- und oberen Speisewege, die in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Tumornachsorgesprechstunde vorstellig wurden. Die Akten aller Patienten mit einem Karzinom der Lippen/Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx sind anhand des Geburtsdatums aus dem Tumorarchiv herausgesucht und ausgewertet worden.

Die für diese Auswertung notwendigen Informationen über die Patienten und deren Erkrankung stammen aus Arztbriefen, Operationsberichten, histologischen Befunden, Laborbefunden, Pflegedokumentationen und Konsilberichten in den Krankenakten.

Die Patientendaten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet und dokumentiert. Hierfür wurden standardisierte Dokumentationsbögen von der Tumordokumentation der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genutzt.

##### **3.2.2 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der eingegebenen Daten erfolgte mit der Statistik-Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Die deskriptive Statistik beinhaltet die absoluten und relativen Häufigkeiten. Diese Analyse umfasst Angaben zur Geschlechterverteilung, zum Alter, zu den Risikofaktoren, zur TNM-Kategorie, zur Therapie, zum Differenzierungsgrad, zur Ausräumung der Lymphknoten, zum Gesundheitszustand des Patienten und zur Häufigkeit von Rezidiven, Zweitkarzinomen und Spätmetastasen. Das Auftreten von

Zweitkarzinomen bzw. Spätmetastasen ist in Abhängigkeit von der Geschlechterverteilung, dem Alter, den Risikofaktoren, der TNM-Kategorie, der Therapie, dem Differenzierungsgrad, der Ausräumung der Lymphknoten und der Häufigkeit von Rezidiven analysiert und mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf einen Zusammenhang geprüft worden. Eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ist jeweils als Signifikanzniveau definiert worden ( $p < 0,05$ ). Die rezidivfreien und Gesamtüberlebenszeiten in Abhängigkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen bzw. Spätmetastasen sind mit dem Log-Rank-Test analysiert und mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt worden.

## 4. Ergebnisse

Der folgende Abschnitt der Arbeit beinhaltet für eine bessere Verständlichkeit nur die für die Diskussion relevanten Ergebnisse der Auswertung. Ergebnisse darüber hinaus können dem Anhang entnommen werden.

### 4.1 Gesamtkollektiv

In der vorliegenden Arbeit ist ein Gesamtkollektiv von 1.219 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege untersucht worden. Die Mehrheit der Patienten ist dabei an einem Oropharynxkarzinom erkrankt. Einen Überblick über die Häufigkeiten der Primärtumorlokalisationen gibt Tabelle 1:

	<b>Tumorlokalisation</b>			
	<b>Mundhöhle</b>	<b>Oropharynx</b>	<b>Larynx</b>	<b>Hypopharynx</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	175 (14,4%)	455 (37,3%)	386 (31,7%)	203 (16,7%)

Tab.1: Verteilung der Tumorlokalisationen des gesamten Patientenkollektives

Tabelle 2 zeigt, dass das männliche Geschlecht deutlich häufiger an einem Karzinom erkrankt ist, als das weibliche:

	<b>Geschlecht</b>	
	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	1.003 (82,2%)	216 (17,8%)

Tab.2: Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektives

Die Altersverteilung der Patienten zum Diagnosezeitpunkt ergibt sich aus Tabelle 3:

	<b>Alter des Patienten</b>			
	<b>&lt;50 Jahre</b>	<b>50-60 Jahre</b>	<b>60-70 Jahre</b>	<b>&gt;70 Jahre</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	158 (13,0%)	391 (32,1%)	422 (34,6%)	248 (20,3%)

Tab.3: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektives

#### 4.1.1 Noxen

Die Mehrzahl der Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege erkrankt sind, hat regelmäßigen Nikotinkonsum angegeben. Nichtraucher, die zu einem früheren Zeitpunkt geraucht haben, wurden als Raucher erfasst, da die Packungsjahre, nicht aber der zeitliche Aspekt berücksichtigt wurde. Tabelle 4 stellt den Nikotinkonsum des gesamten Patientenkollektives dar:

	<b>Nikotinkonsum</b>	
	<b>ja</b>	<b>nein</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	936 (76,8%)	283 (23,2%)

Tab.4: Nikotinkonsum des gesamten Patientenkollektives

Der Anteil der Patienten, der angegeben hat regelmäßig Alkohol zu trinken, ist größer als der Anteil der Patienten, der keinen Alkohol trinkt. Ein hoher Alkoholkonsum ist in der vorliegenden Arbeit als täglicher Alkoholkonsum über 80 g definiert und ein geringer als weniger als 80 g oder seit weniger als 2 Jahren bestehende Abstinenz. Die Patienten, die seit über 5 Jahren abstinent sind, werden in die Gruppe der Patienten ohne Alkoholkonsum eingeschlossen. Eine Übersicht des Alkoholkonsums des Gesamtkollektives gibt Tabelle 5:

	<b>Alkoholkonsum</b>			
	<b>hoch</b>	<b>gering</b>	<b>keinen</b>	<b>unbekannt</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	435 (35,7%)	423 (34,8%)	349 (28,6%)	12 (0,9%)

Tab.5: Alkoholkonsum des gesamten Patientenkollektives

#### 4.1.2 T- und N- Kategorie

Die Tumorkategorie zum Zeitpunkt der Diagnose zeigt deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen: Mundhöhlenkarzinome, gefolgt von Larynxkarzinomen, sind eher in einem frühen T-Stadium diagnostiziert worden, während vor allem Hypopharynxkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt schon deutlich weiter fortgeschritten waren. Dementsprechend erwarteter Weise zeigt die Mehrheit der Patienten mit Mundhöhlen- und Larynxkarzinomen keine Halslymphknotenmetastasen, wohingegen Patienten mit spät diagnostizierten Karzinomen überwiegend häufig solche Metastasen zeigen. Die genaue Verteilung der T- bzw. N-Stadien geht aus Tabelle 6 hervor:

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>T-Kategorie</b>					<b>N-Kategorie</b>		
	<b>Tcis</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>N0</b>	<b>N1-N2b</b>	<b>N2c,N3</b>
<b>Mundhöhle</b>	5 (2,9%)	59 (33,7%)	64 (36,6%)	28 (16,0%)	19 (10,9%)	102 (58,3%)	48 (27,4%)	25 (14,3%)
<b>Oropharynx</b>	8 (1,8%)	67 (14,7%)	118 (25,9%)	107 (23,5%)	155 (34,1%)	131 (28,8%)	228 (50,1%)	96 (21,1%)
<b>Larynx</b>	26 (6,7%)	136 (35,2%)	70 (18,1%)	83 (21,5%)	71 (18,4%)	300 (77,7%)	58 (15,0%)	28 (7,3%)
<b>Hypopharynx</b>	2 (1,0%)	11 (5,4%)	29 (14,3%)	57 (28,1%)	104 (51,2%)	43 (21,2%)	100 (49,3%)	60 (29,6%)
<b>gesamt</b>	41 (3,4%)	273 (22,4%)	281 (23,1%)	275 (22,6%)	349 (28,6%)	576 (47,3%)	434 (35,6%)	209 (17,1%)

Tab.6: T- und N-Stadien des gesamten Patientenkollektives

#### 4.1.3 5-Jahres-Überlebensraten des Gesamtkollektivs

Die 5-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen Tumorlokalisationen in Abhängigkeit von den T- bzw. N-Stadien sehen wie folgt aus:

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>N0</b>	<b>N1-N2b</b>	<b>N2c,N3</b>
<b>Mundhöhle</b>	64,0 %	42,5 %	42,1 %	4,5 %	63,9 %	31,1 %	17,3 %
<b>Oropharynx</b>	65,5 %	54,2 %	40,3 %	26,9 %	49,5 %	49,0 %	23,3 %
<b>Larynx</b>	70,4 %	71,8 %	47,6 %	38,7 %	68,4 %	42,8 %	17,7 %
<b>Hypopharynx</b>	80,8 %	27,6 %	36,3 %	14,6 %	34,0 %	30,7 %	10,5 %

Tab.10: 5-Jahres-Überlebensraten des gesamten Patientenkollektivs

#### 4.2 Patientenkollektiv mit Zweitkarzinom

Vierundfünfzig von den 1.219 Patienten sind an einem Zweitkarzinom innerhalb des Kopf- und Halsbereichs erkrankt (4,4%). Fünfzehn dieser Zweitkarzinome sind synchron diagnostiziert worden (entspricht 27,8% der Patienten mit Zweitkarzinom und 1,2% der Patienten des gesamten Patientenkollektivs). 18 Patienten sind darüber hinaus an einem Zweitkarzinom des Ösophagus und 44 an einem Zweitkarzinom des Bronchialsystems erkrankt, von denen 6 bzw. 3 jeweils synchron aufgetreten sind. Die Inzidenz von Zweitkarzinomen in den gesamten Luft- und oberen Speisewegen beträgt mit 116 von insgesamt 1.219 Patienten somit 9,5%. Eine Panendoskopie ist bei allen Patienten durchgeführt worden, bei denen der Allgemeinzustand diesen Eingriff zuließ. Fünf Zweitkarzinome, Ösophagus und Bronchialsystem eingeschlossen, sind allein aufgrund der Panendoskopie diagnostiziert worden, ohne dass vorher der Verdacht auf ein Zweitkarzinom durch CT oder HNO-ärztliche Untersuchung geäußert worden ist. Das Zweitkarzinom ist bei 37,9% der Patienten im Bronchialsystem lokalisiert, bei 19,8% im Oropharynx, bei 15,5% im Ösophagus, bei 11,2% in der Mundhöhle, bei 10,3% im Larynx und bei 1,7% im Hypopharynx. Die Häufigkeit von Zweitkarzinomen hat sich unter Berücksichtigung der verschiedenen anatomischen Lokalisationen des Erstkarzinoms folgendermaßen dargestellt:

Zweitkarzinom	Lokalisation Indextumor				
	Mundhöhle	Oropharynx	Larynx	Hypopharynx	gesamt
<b>ja</b>	24 (13,7%)	40 (8,8%)	30 (7,8%)	22 (10,8%)	116 (9,5%)
<b>nein</b>	151 (86,3%)	415 (91,2%)	356 (92,2%)	181 (89,2%)	1103 (90,5%)
<b>gesamt</b>	175 (100%)	455 (100%)	386 (100%)	203 (100%)	1.219 (100%)

Tab.11: Anzahl der Zweitkarzinome in Abhängigkeit von der Lokalisation des Indextumors

Die Mehrheit der folgenden statistischen Auswertungen berücksichtigt die Lokalisationen der Mundhöhle, des Oropharynx, Larynx und Hypopharynx ein (*im Folgenden „HNO-Bereich“*), nicht jedoch des Ösophagus und des Bronchialsystems. Die Diagnose des Zweitkarzinoms innerhalb des HNO-Bereichs ist bei Patienten mit Indextumor in der Mundhöhle im Mittel nach 17,4 Monaten gestellt worden (Standardabweichung 28,3), bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom im Mittel nach 11,8 Monaten (Standardabweichung 21,3), bei Patienten mit einem Larynxkarzinom im Mittel nach 6,1 Monaten (Standardabweichung 12,4) und bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom im Mittel nach 15,5 Monaten (Standardabweichung 20).

#### 4.2.1 Geschlechterverteilung

Es sind 44 Männer (81,5%) und 10 Frauen (18,5%) von einem Zweitkarzinom betroffen. Das Patientenkollektiv ohne Zweitkarzinom besteht aus 944 Männern (82,2%) und 204 Frauen (17,8%), womit die Geschlechterverteilung keinen Unterschied in den Gruppen mit und ohne Zweitkarzinom zeigt. Ein Zweitkarzinom in den Luft- und oberen Speisewegen insgesamt (Ösophagus und Bronchialsystem ebenfalls berücksichtigt) weisen 96 Männer (82,8%) und 20 Frauen (17,2%) auf.

Die Geschlechterverteilung sieht in Hinblick auf die Lokalisation des Indextumors wie folgt aus:

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Zweitkarzinom		Patienten ohne Zweitkarzinom	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
<b>Mundhöhle</b>	10 (71,4%)	4 (28,6%)	125 (78,1%)	35 (21,9%)
<b>Oropharynx</b>	16 (80%)	4 (20%)	335 (78%)	95 (22%)
<b>Larynx</b>	9 (81,8%)	2 (18,2%)	317 (86,6%)	49 (13,4%)
<b>Hypopharynx</b>	9 (100%)	0 (0%)	167 (87%)	25 (13%)
<b>gesamt</b>	44 (81,5%)	10 (18,5%)	944 (82,2%)	204 (17,8%)

Tab.12: Gegenüberstellung der Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

#### 4.2.2 Noxen

Patienten mit Zweitkarzinomen sind in 42 Fällen Raucher (77,8%) und in 12 Fällen Nichtraucher (22,2%), was mit 881 Rauchern (76,7%) und 267 Nichtrauchern (23,3%) des Patientenkollektivs ohne Zweitkarzinom vergleichbar ist. Das Rauchverhalten stellt sich, die einzelnen anatomischen Lokalisationen des HNO-Bereichs betreffend, wie folgt dar:

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Zweitkarzinom		Patienten ohne Zweitkarzinom	
	Raucher	Nichtraucher	Raucher	Nichtraucher
<b>Mundhöhle</b>	10 (71,4%)	4 (28,6%)	112 (70,0%)	48 (30,0%)
<b>Oropharynx</b>	17 (85,0%)	3 (15,0%)	313 (72,8%)	117 (27,2%)
<b>Larynx</b>	8 (72,7%)	3 (27,3%)	291 (79,5%)	75 (20,5%)
<b>Hypopharynx</b>	7 (77,8%)	2 (22,2%)	165 (85,9%)	27 (14,1%)
<b>gesamt</b>	42 (77,8%)	12 (22,2%)	881 (76,7%)	267 (23,3%)

Tab.14: Gegenüberstellung des Nikotinkonsums der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

Das Patientenkollektiv mit einem Zweitkarzinom im HNO-Bereich oder im Ösophagus bzw. Bronchialsystem setzt sich aus 92 Rauchern (79,3%) und 24 Nichtrauchern (20,7%) zusammen.

Der Alkoholkonsum zeigt bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Zweitkarzinomen ( $p < 0,05$ ), bei den übrigen Lokalisationen des HNO-Bereichs jedoch nicht. Der Anteil der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom innerhalb des Kollektivs mit Zweitkarzinom, der angegeben hat keinen Alkohol zu trinken, ist deutlich geringer als der Anteil innerhalb des Patientenkollektivs ohne Zweitkarzinom. Patienten mit einem Zweitkarzinom in den gesamten Luft- und oberen Speisewegen haben in 44 Fällen hohen Alkoholkonsum an (37,9%), in 33 Fällen geringen (28,4%) und in 39 Fällen keinen (33,6%) angegeben.

Tabelle 15 veranschaulicht den Alkoholkonsum der Patienten.

Lokalisation Indextumor	Alkoholkonsum					
	Patienten mit Zweitkarzinom			Patienten ohne Zweitkarzinom		
	hoch	gering	kein	hoch	gering	kein
<b>Mundhöhle</b>	7 (50%)	6 (42,9%)	1 (7,1%)	52 (32,5%)	55 (34,4%)	53 (33,1%)
<b>Oropharynx</b>	11 (55%)	4 (20%)	5 (25%)	143 (33,7%)	152 (35,9%)	129 (30,4%)
<b>Larynx</b>	2 (18,3%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)	116 (32,1%)	146 (40,5%)	99 (27,4%)
<b>Hypopharynx</b>	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	93 (48,7%)	50 (26,2%)	48 (25,1%)
<b>gesamt</b>	21 (38,9%)	17 (31,5%)	16 (29,6%)	404 (35,6%)	403 (35,5%)	329 (29,0%)

Tab.15: Gegenüberstellung des Alkoholkonsums der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

#### 4.2.3 TNM-Kategorie

Die Tumorkategorie zeigt bei Patienten mit einem Oro- oder Hypopharynxkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Zweitkarzinomen ( $p < 0,05$ ), bei Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Larynxkarzinom hingegen ist der Einfluss nicht signifikant. Das Oro- bzw. Hypopharynxkarzinom von Patienten ohne Zweitkarzinom ist tendenziell in einem höheren T-Stadium diagnostiziert worden als von Patienten mit Zweitkarzinom. Tabelle 16 und 17 vergleichen die T- und N-Stadien der Patienten mit bzw. ohne Zweitkarzinom.

Lokalisation Indextumor	T-Kategorie					N-Kategorie		
	Tc1s	T1	T2	T3	T4	N0	N1-N2b	N2c,N3
<b>Mundhöhle</b>	0 (0,0%)	6 (42,9%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	7 (50,0%)	7 (50,0%)	0 (0,0%)
<b>Oropharynx</b>	2 (10,0%)	5 (25%)	5 (25,0%)	1 (5,0%)	7 (35,0%)	7 (35,0%)	10 (50,0%)	3 (15,0%)
<b>Larynx</b>	1 (9,1%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	1 (9,1%)	7 (63,6%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)
<b>Hypopharynx</b>	0 (0,0%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)
<b>gesamt</b>	3 (5,5%)	15 (27,8%)	15 (27,8%)	8 (14,8%)	13 (24,1%)	25 (46,3%)	23 (42,6%)	6 (11,1%)

Tab.16: T- und N-Stadien der Patienten **mit** Zweitkarzinom

Lokalisation Indextumor	T-Kategorie					N-Kategorie		
	Tc1s	T1	T2	T3	T4	N0	N1-N2b	N2c,N3
<b>Mundhöhle</b>	5 (3,2%)	53 (33,1%)	58 (36,3%)	26 (16,2%)	18 (11,2%)	95 (59,4%)	41 (25,6%)	24 (15,0%)
<b>Oropharynx</b>	7 (1,6%)	58 (13,5%)	114 (26,5%)	103 (24,0%)	148 (34,4%)	122 (28,4%)	217 (50,5%)	91 (21,1%)
<b>Larynx</b>	24 (6,6%)	130 (35,5%)	64 (17,5%)	78 (21,3%)	70 (19,1%)	287 (78,4%)	53 (14,5%)	26 (7,1%)
<b>Hypopharynx</b>	2 (1,0%)	10 (5,2%)	24 (12,5%)	56 (29,2%)	100 (52,1%)	41 (21,4%)	93 (48,4%)	58 (30,2%)
<b>gesamt</b>	38 (3,3%)	251 (21,9%)	260 (22,6%)	263 (22,9%)	336 (29,3%)	545 (47,5%)	404 (35,2%)	199 (17,3%)

Tab.17: T- und N-Stadien der Patienten **ohne** Zweitkarzinom

Keiner der 54 Patienten mit einem Zweitkarzinom hat Fernmetastasen, wohingegen 39 Patienten ohne Zweitkarzinom Fernmetastasen aufgewiesen haben (3,4%).

#### 4.2.4 Strahlentherapie

Achtundzwanzig (51,8%) Patienten mit einem Zweitkarzinom sind bestrahlt worden und 473 (40,6%) Patienten ohne Zweitkarzinom. Die Bestrahlung ist entweder als Primärtherapie oder postoperativ adjuvant erfolgt. Achtundsechzig Patienten (58,6%) mit einem Zweitkarzinom unter Berücksichtigung der Karzinome im Ösophagus und Bronchialsystem und 433 Patienten ohne Zweitkarzinom (39,3%) sind bestrahlt worden.

Die genaue Verteilung ergibt sich aus Tabelle 19.

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Zweitkarzinom			Patienten ohne Zweitkarzinom		
	primäre Radiatio	adjuvante Radiatio	keine Radiatio	primäre Radiatio	adjuvante Radiatio	keine Radiatio
<b>Mundhöhle</b>	0 (0,0%)	6 (42,9%)	8 (57,1%)	26 (16,2%)	35 (21,7%)	100 (62,1%)
<b>Oropharynx</b>	5 (25,0%)	9 (45,0%)	6 (30,0%)	138 (31,7%)	83 (19,1%)	214 (49,2%)
<b>Larynx</b>	1 (9,1%)	3 (27,3%)	7 (63,6%)	21 (5,6%)	75 (20,0%)	279 (74,4%)
<b>Hypopharynx</b>	2 (22,2%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	54 (27,8%)	41 (21,1%)	99 (51,0%)
<b>gesamt</b>	8 (14,8%)	20 (37,0%)	26 (48,2%)	239 (20,5%)	234 (20,1%)	692 (59,4%)

Tab.19: Gegenüberstellung der Bestrahlung der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

#### 4.2.5 Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Zweitkarzinom

Die Gesamtüberlebenszeit hat bei Patienten **mit** und ohne einem Zweitkarzinom des HNO-Bereichs bei einem Mundhöhlenkarzinom im Mittel bei **60,1 ± 10,8** Monaten (Median 70 Monate; 95%-KI 0,0 - 157,8) und bei 58,7 ± 3,9 Monaten (Median 60 Monate; 95%-KI 42,4 - 77,6), bei einem Oropharynxkarzinom bei **56,9 ± 7,3** Monaten (Median 61 Monate; 95%-KI 32,3 - 89,7) und bei 55,0 ± 2,5 Monaten (Median 45 Monate; 95%-KI 34,9 - 55,1), bei einem Larynxkarzinom bei **60,0 ± 9,0** Monaten (Median in diesem Fall nicht möglich) und bei 88,4 ± 3,9 Monaten (Median in diesem Fall nicht möglich) und bei einem Hypopharynxkarzinom bei **48,5 ± 11,3** Monaten (Median 20 Monate) und bei 39,6 ± 3,5 Monaten (Median 23

Monate; 95%-KI 16,2 - 29,8) gelegen (Tabelle 23). Das Auftreten eines Zweitkarzinoms zeigt demnach keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die Fallzahlen sind in den Gruppen mit Zweitkarzinom im Vergleich zu den Gruppen ohne Zweitkarzinom sehr unterschiedlich, so dass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Die Schätzer sind darüber hinaus sehr ungenau, da die geringe Anzahl an Patienten mit einem Zweitkarzinom große Standardfehler zur Folge hat.

<b>Lokalisation Indextumor</b>	<b>Patienten mit Zweitkarzinom</b>				<b>Patienten ohne Zweitkarzinom</b>			
	<b>Schätzer</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>Median</b>	<b>95%- KI</b>	<b>Schätzer</b>	<b>Standard- fehler</b>	<b>Median</b>	<b>95%- KI</b>
<b>Mundhöhle</b>	60,1	10,8	70	0,0 - 157,8	58,7	3,9	60	42,4 - 77,6
<b>Oropharynx</b>	56,9	7,3	61	32,3 - 89,7	55,0	2,5	45	34,9 - 55,1
<b>Larynx</b>	60,0	9,0	-	-	88,4	3,9	-	-
<b>Hypopharynx</b>	48,5	11,3	20	-	39,6	3,5	23	16,2 - 29,8

Tab.23: Gegenüberstellung der Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom (Angaben in Monaten)

#### 4.3 Patientenkollektiv mit Spätmetastase

Vierundvierzig der 1.219 Patienten des Gesamtkollektivs sind an einer Spätmetastase erkrankt (3,6%). Die Häufigkeit von Spätmetastasen ist im Hinblick auf die anatomische Lokalisationen des Indextumors unterschiedlich und folgendermaßen verteilt:

<b>Spätmetastase</b>	<b>Tumorlokalisation</b>				
	<b>Mundhöhle</b>	<b>Oropharynx</b>	<b>Larynx</b>	<b>Hypopharynx</b>	<b>gesamt</b>
<b>ja</b>	13 (7,4%)	17 (3,7%)	10 (2,6%)	4 (2,0%)	44 (3,6%)
<b>nein</b>	162 (92,6%)	438 (96,3%)	376 (97,4%)	199 (98,0%)	1175 (96,4%)
<b>gesamt</b>	175 (100%)	455 (100%)	386 (100%)	203 (100%)	1.219 (100%)

Tab.24: Anzahl der Spätmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Die Spätmetastase ist bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom im Mittel nach 10 Monaten aufgetreten (Standardabweichung 6,7; Median 10), bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom im Mittel nach 10,4 Monaten (Standardabweichung 6,9; Median 9), bei Patienten mit einem Larynxkarzinom im Mittel nach 17,8 Monaten (Standardabweichung 17; Median 11) und bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom im Mittel nach 14 Monaten (Standardabweichung 12,5; Median 15).

#### 4.3.1 Geschlechterverteilung

Das Geschlecht zeigt bei Patienten mit einem Larynxkarzinom Einfluss auf das Auftreten von Spätmetastasen: Frauen mit einem Larynxkarzinom scheinen im Vergleich zu Männern mit einem Larynxkarzinom gefährdeter zu sein, eine Spätmetastase zu entwickeln. Allerdings muss in diesem Zusammenhang auf die geringen Fallzahlen in den verschiedenen analysierten Gruppen hingewiesen werden, die diese Aussage in ihrer Bedeutung schmälern. Die beschriebene Tendenz wird allerdings auch bei Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen sichtbar, sodass insgesamt der prozentuale Anteil der Frauen innerhalb des Patientenkollektives mit einer Spätmetastase größer ist (30%) als der Frauenanteil in der Gruppe ohne Spätmetastasen (17%). Dieser Unterschied ist insgesamt statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Einen Überblick gibt Tabelle 25.

Tumorlokalisation	Patienten mit Spätmetastase		Patienten ohne Spätmetastase	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
<b>Mundhöhle</b>	8 (61,5%)	5 (38,5%)	127 (78,4%)	35 (21,6%)
<b>Oropharynx</b>	14 (82,4%)	3 (17,6%)	342 (78,1%)	96 (21,9%)
<b>Larynx</b>	6 (60,0%)	4 (40,0%)	329 (87,5%)	47 (12,5%)
<b>Hypopharynx</b>	3 (75,0%)	1 (25,0%)	174 (87,4%)	25 (12,6%)
<b>gesamt</b>	31 (70,5%)	13 (29,5%)	972 (82,7%)	203 (17,3%)

Tab.25: Gegenüberstellung der Geschlechterverteilung der Patienten mit und ohne Spätmetastase

#### 4.3.2 Nikotinkonsum

Der Nikotinkonsum unterscheidet sich insgesamt zwischen den Patienten mit und denen ohne Spätmetastase kaum. Es zeigt sich allerdings ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Spätmetastasen bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom ( $p < 0,05$ ). Nichtraucher mit einem Mundhöhlenkarzinom scheinen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Spätmetastase zu haben im Vergleich zu Rauchern mit einem Mundhöhlenkarzinom. Tabelle 27 veranschaulicht das Rauchverhalten aller Patienten.

Tumorlokalisation	Patienten mit Spätmetastase		Patienten ohne Spätmetastase	
	Raucher	Nichtraucher	Raucher	Nichtraucher
<b>Mundhöhle</b>	6 (46,2%)	7 (53,8%)	117 (72,2%)	45 (27,8%)
<b>Oropharynx</b>	13 (76,5%)	4 (23,5%)	320 (73,1%)	118 (26,9%)
<b>Larynx</b>	9 (90,0%)	1 (10,0%)	298 (79,3%)	78 (20,7%)
<b>Hypopharynx</b>	3 (75,0%)	1 (25,0%)	170 (85,4%)	29 (14,6%)
<b>gesamt</b>	31 (70,5%)	13 (29,5%)	905 (77,0%)	270 (23,0%)

Tab.27: Gegenüberstellung des Nikotinkonsums der Patienten mit und ohne Spätmetastase

#### 4.3.3 TNM-Kategorie

Die Tabellen 29 und 30 verdeutlichen, dass Hypopharynxkarzinome innerhalb des Patientenkollektivs mit Spätmetastase häufiger in einem frühen T-Stadium diagnostiziert worden sind als innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase. Die Beobachtung beruht allerdings nur auf 4 Patienten mit einer Spätmetastase, so dass ein Vergleich, wenn überhaupt, nur eingeschränkt möglich ist. Der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose des Karzinoms wird ebenfalls in den Tabellen 29 und 30 aufgezeigt. Karzinome mit einem kleinen Lymphknotenstatus scheinen am ehesten mit dem Auftreten von Spätmetastasen einherzugehen.

Tumorlokalisation	T-Kategorie				N-Kategorie		
	T1	T2	T3	T4	N0	N1-N2b	N2c,N3
<b>Mundhöhle</b>	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (76,9%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)
<b>Oropharynx</b>	2 (11,8%)	5 (29,4%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)	6 (35,3%)	7 (41,2%)	4 (23,5%)
<b>Larynx</b>	2 (20,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)
<b>Hypopharynx</b>	2 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0 (0,0%)
<b>gesamt</b>	12 (27,3%)	16 (36,4%)	8 (18,2%)	8 (18,2%)	25 (56,8%)	13 (29,5%)	6 (13,6%)

Tab.29: T- und N-Stadien der Patienten **mit** Spätmetastase

Tumor- lokalisation	T-Kategorie					N-Kategorie		
	Tcis	T1	T2	T3	T4	N0	N1-N2b	N2c,N3
<b>Mundhöhle</b>	5 (3,1%)	53 (32,7%)	57 (35,2%)	28 (17,3%)	19 (11,7%)	92 (56,8%)	47 (29,0%)	23 (14,2%)
<b>Oropharynx</b>	8 (1,9%)	65 (14,8%)	113 (25,8%)	103 (23,5%)	149 (34,0%)	125 (28,5%)	221 (50,5%)	92 (21,0%)
<b>Larynx</b>	26 (6,9%)	134 (35,6%)	66 (17,6%)	80 (21,3%)	70 (18,6%)	292 (77,7%)	56 (14,9%)	28 (7,4%)
<b>Hypopharynx</b>	2 (1,0%)	9 (4,5%)	29 (14,6%)	56 (28,1%)	103 (51,8%)	42 (21,1%)	97 (48,7%)	60 (30,2%)
<b>gesamt</b>	41 (3,5%)	261 (22,2%)	265 (22,6%)	267 (22,7%)	341 (29,0%)	551 (46,9%)	421 (35,8%)	203 (17,3%)

Tab.30: T- und N-Stadien der Patienten **ohne** Spätmetastase

Ein Patient mit einer Spätmetastase hat Fernmetastasen aufgewiesen (2,3%), während 38 Patienten ohne Spätmetastase Fernmetastasen aufgewiesen haben (3,2%).

#### 4.3.4 Strahlentherapie und Neck dissection

Eine Bestrahlung ist im Rahmen der Primärtherapie bei 14 Patienten mit Spätmetastase (31,8%) erfolgt, während innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase 487 Patienten bestrahlt worden sind (41,4%). Tabelle 33 zeigt die Verteilung der der Patienten mit und ohne erfolgte Strahlentherapie.

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Spätmetastase			Patienten ohne Spätmetastase		
	primäre Radiatio	adjuvante Radiatio	keine Radiatio	primäre Radiatio	adjuvante Radiatio	keine Radiatio
<b>Mundhöhle</b>	1 (7,7%)	2 (15,4%)	10 (76,9%)	25 (15,4%)	39 (24,1%)	98 (60,5%)
<b>Oropharynx</b>	4 (23,5%)	5 (29,4%)	8 (47,1%)	138 (31,5%)	87 (19,9%)	213 (48,6%)
<b>Larynx</b>	0 (0,0%)	1 (10,0%)	9 (90,0%)	22 (5,9%)	42 (11,1%)	312 (83,0%)
<b>Hypopharynx</b>	1 (25,0%)	0 (0,0%)	3 (75,0%)	56 (28,1%)	78 (39,2%)	65 (32,7%)
<b>gesamt</b>	6 (13,6%)	8 (18,2%)	30 (68,2%)	241 (20,5%)	246 (20,9%)	688 (58,6%)

Tab.33: Gegenüberstellung der Bestrahlung bei Patienten mit und ohne Spätmetastase

Eine Ausräumung der lokoregionären Lymphknoten im Rahmen der Therapie des Indextumors ist bei 24 Patienten (54,4%) mit einer Spätmetastase erfolgt, was mit 587 Patienten innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase vergleichbar ist ( 50,0%) (Tabelle 34).

Tumor- lokalisation	Patienten mit Spätmetastase		Patienten ohne Spätmetastase	
	Neck dissection	keine Neck dissection	Neck dissection	keine Neck dissection
<b>Mundhöhle</b>	7 (53,8%)	6 (46,2%)	83 (51,2%)	79 (48,8%)
<b>Oropharynx</b>	10 (58,8%)	7 (41,2%)	243 (55,5%)	195 (44,5%)
<b>Larynx</b>	5 (50,0%)	5 (50,0%)	140 (37,2%)	236 (62,8%)
<b>Hypopharynx</b>	2 (50,0%)	2 (50,0%)	121 (60,8%)	78 (39,2%)
<b>gesamt</b>	24 (54,5%)	20 (45,5%)	587 (50,0%)	588 (50,0%)

Tab.34: Gegenüberstellung der Häufigkeiten einer Neck dissection bei Patienten mit und ohne Spätmetastase

#### 4.3.5 Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Spätmetastase

Die Gesamtüberlebenszeit hat bei Patienten **mit** und *ohne* einer Spätmetastase bei einem Mundhöhlenkarzinom im Mittel bei **52,2 ± 11,0** Monaten (Median 26 Monate) und bei 58,9 ± 3,9 Monaten (Median 60 Monate; 95%-KI 42,3 - 77,7), bei einem Oropharynxkarzinom bei **28,6 ± 5,1** Monaten (Median 19 Monate; 95%-KI 12,1 - 25,9) und bei 56,2 ± 2,4 Monaten (Median 49 Monate; 95%-KI 37,9 - 60,0), bei einem Larynxkarzinom bei **81,0 ± 12,0** Monaten (Median 90 Monate) und bei 88,6 ± 3,7 Monaten und bei einem Hypopharynxkarzinom bei **58,7 ± 8,4** Monaten und bei 40,1 ± 3,5 Monaten (Median 22 Monate; 95%-KI 15,7 - 28,3) gelegen (Tabelle 35). Das Überleben der Gruppen ist mit Ausnahme der Oropharynxkarzinome vergleichbar. Oropharynxkarzinom-Patienten mit einer Spätmetastase überleben kürzer, weil vermutlich zum Diagnosezeitpunkt der Spätmetastase im Wesentlichen nur noch palliative Therapiekonzepte bestehen. Oropharynxkarzinome werden häufig primär oder adjuvant radiotherapiert, so dass beim Auftreten einer Spätmetastase dann nur noch palliative Therapieansätze bestehen. Eine weitere Ausnahme stellen Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom dar: Die errechnete längere Überlebenszeit der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen mit im Vergleich zu solchen Patienten ohne Spätmetastase ist bei der geringen numerische Fallzahl analysierter Fälle (n=4) allerdings nicht weiter zu berücksichtigen.

Tumor-lokalisation	Patienten mit Spätmetastase				Patienten ohne Spätmetastase			
	Schätzer	Standard-fehler	Median	95%-KI	Schätzer	Standard-fehler	Median	95%-KI
<b>Mundhöhle</b>	52,2	11,0	26	-	58,9	3,9	60	42,3 - 77,7
<b>Oropharynx</b>	28,6	5,1	19	12,1 - 25,9	56,2	2,4	49	37,9 - 60,0
<b>Larynx</b>	81,0	12,0	90	-	88,6	3,7	-	-
<b>Hypopharynx</b>	58,7	8,4	-	-	40,1	3,5	22	15,7 - 28,3

Tab.35: Gegenüberstellung der Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit und ohne Spätmetastase (Angaben in Monaten)

## 5. Diskussion

### 5.1 Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege

Das Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege ist eine häufig auftretende Erkrankung. Schätzungen des Robert-Koch-Institutes nach erkrankten im Jahr 2010 in Deutschland 426.800 Menschen an Krebs, welcher bei 15.510 Patienten in den Luft- und oberen Speisewegen lokalisiert ist. Weltweit erkrankten 650.000 Menschen pro Jahr an einem Malignom im Kopf- und Halsbereich (Duray et al., 2010), womit diese Karzinome in der Häufigkeit an sechster Stelle aller Krebserkrankungen stehen (Gallegos-Hernandez, 2006). Karzinomerkrankungen der Luft- und oberen Speisewege umfassen bösartige Neubildungen unterschiedlicher Lokalisation und Histologie. In der vorliegenden Dissertationsschrift liegt der Fokus auf Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx und des Hypopharynx. Plattenepithelkarzinome machen einen Anteil von über 90% der Kopf- und Halsmalignome aus (Marur and Forastiere, 2008) und treten am häufigsten im Larynx auf (Dhooge et al., 1998; Jones et al., 1995; Lopez et al., 2008). Die Mehrheit der Malignome der Luft- und oberen Speisewege ist beim männlichen Geschlecht zu finden (Chuang et al., 2008; Dhooge et al., 1998; Erisen et al., 1996). Nikotin- und Alkoholkonsum sind als Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung von Karzinomen vielfach untersucht und mittlerweile gesichert, wobei zusätzlich davon ausgegangen wird, dass die Kombination dieser karzinogenen Substanzen das Risiko nochmals erhöht (Ansary-Moghaddam et al., 2009; Pelucchi et al., 2008). Humane Papillomviren werden ebenfalls als Risikofaktor diskutiert (Hoffmann et al., 2004, 2010) und scheinen genau wie mangelnde Mundhygiene und schlecht sitzende Zahnprothesen eine Rolle in der Karzinogenese zu spielen (Larson et al., 1990). Die Prognose dieser Erkrankungen variiert stark je nach Lokalisation und Stadium des Karzinoms, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt seit 30 Jahren bei nur 50% liegt (Chuang et al., 2008; Duray et al., 2010).

Einige Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich erkranken zusätzlich an einem Zweitkarzinom. Dies ist bei Patienten mit einem Karzinom in den Luft- und oberen Speisewegen deutlich häufiger zu beobachten als bei Patienten mit anderen Krebserkrankungen (Ogden et al., 1991). Die „field cancerization“ versucht die hohe Zweitkarzinomrate zu begründen: karzinogene Substanzen wirken auf die gesamte

Schleimhaut der Luft- und oberen Speisewege ein und fördern so die Entwicklung von Mehrfachkarzinomen (Slaughter et al., 1953). Die Kriterien für ein Zweitkarzinom entsprechen in der vorliegenden Arbeit der allgemein anerkannten Definition von Warren und Gates (Warren and Gates, 1932): Primär- und Zweitkarzinom müssen histologisch als maligne gesichert sein, durch gesundes Gewebe voneinander getrennt sein und es muss ausgeschlossen sein, dass das Zweitkarzinom eine Metastase oder ein Rezidiv des Index Tumors ist. Die Entwicklung eines Zweitkarzinoms kann für betroffene Patienten eine Einschränkung der Überlebensdauer (Chuang et al., 2008) und auch der Lebensqualität bedeuten.

Dasselbe gilt für das Auftreten von Spätmetastasen. Halslymphknotenmetastasen werden als Spätmetastasen bezeichnet, wenn sie in dem nicht operierten oder innerhalb des nach stattgehabter Ausräumung der Lymphknoten karzinomfreien regionären Lymphabflussgebietes auftreten. Der Lymphknotenstatus stellt einen wesentlichen prognostischen Faktor dar (Rivelli et al., 2011), der das Überleben der Patienten stark negativ beeinflussen kann (Som, 1992). Spätmetastasen sind somit, ebenso wie Zweitkarzinome, für den Krankheitsverlauf von großer Bedeutung. Eine besondere Rolle wird daher der rechtzeitigen Diagnose der Zweitkarzinome und Spätmetastasen zugeschrieben.

Patienten, die in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege behandelt werden, werden hierzu einer umfangreichen Diagnostik unterzogen. Das Staging beinhaltet die Sonographie des Halses und des Abdomens, ein Röntgenbild des Thorax, eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie des Halses und in ausgewählten Fällen eine Computertomographie des Thorax. Eine besondere Form der Diagnostik stellt die Panendoskopie dar, welche bei jedem Patienten mit einem Karzinom der Luft- und oberen Speisewege durchgeführt wird. Die Panendoskopie umfasst die starre Tracheobronchoskopie, starre Ösophagoskopie, Mikrolaryngoskopie, Naso-/Oro-/Hypopharyngoskopie und die Inspektion der Mundhöhle. Der Ausschluss bzw. die rechtzeitige Diagnose eines Zweitkarzinoms ist neben der exakten Beschreibung der anatomischen Lokalisation und der Größenausdehnung des Index Tumors sowie der Entnahme einer Gewebeprobe aus dem Tumor für die histologische Diagnosesicherung die Hauptindikation für eine Panendoskopie. Zweitkarzinome und auch Metastasen können durch die Vielzahl an diagnostischen Schritten frühzeitig ausgeschlossen bzw. diagnostiziert werden,

um eine möglichst erfolgversprechende Therapie zu gewährleisten, die für eine Verbesserung der Überlebenszeiten betroffener Patienten ausschlaggebend ist.

Fortschritte in der Prävention von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen sind bis jetzt nicht zu verzeichnen. Eine hinreichende Erklärung für derartige Erkrankungsverläufe liegt in der Literatur nicht vor. Es gilt deshalb prädisponierende Faktoren für Zweitkarzinome und Spätmetastasen zu identifizieren, um auch diese frühzeitig diagnostizieren und therapieren zu können. Die vorliegende Promotionsschrift beschreibt daher 1.219 Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege erkrankt sind unter besonderer Berücksichtigung solcher Patienten, die synchron oder im Erkrankungsverlauf ein Zweitkarzinom oder eine Spätmetastase entwickelt haben. Zunächst wird das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten beschrieben, worauf sich die Diskussion mit Fokus auf den Patienten mit Zweitkarzinom bzw. Spätmetastasen anschließt.

## **5.2 Relevante deskriptive Ergebnisse des Gesamtkollektivs**

Das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit besteht aus 1.219 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege. Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit den wichtigsten Ergebnissen, um einen grundlegenden Überblick über das gesamte Patientenkollektiv zu vermitteln.

### **5.2.1 Geschlechterverteilung und Alter**

Es zeigt sich mit 82,2% Männern im Gesamtkollektiv eine eindeutige Prädisposition des männlichen Geschlechts für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Luft- und oberen Speisewege (Tab. 2). Dies ist mit einem Anteil des männlichen Geschlechts von 70-91% in in der gegenwärtigen Literatur beschriebenen Patientenkollektiven anderer Untersuchungen vergleichbar (Chuang et al., 2008; Dhooge et al. 1998; Erisen et al., 1996). Die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt, dass überwiegend Patienten jenseits des 60. Lebensjahres an einem Malignom der Luft- und oberen Speisewege erkranken, wobei hier wiederum die 60-70-jährigen den Hauptanteil ausmachen (Tab. 3). Auch Jones et al. sehen eine steigende Inzidenz dieser Tumorentität bei den über 60-jährigen Patienten in England (Jones et al., 1995). Erisen et al. haben jedoch die höchste Inzidenz bei Patienten zwischen 41 und 60 Jahren beobachtet, wobei hier ein Patientenkollektiv aus der Türkei untersucht worden ist (Erisen et al., 1996).

### 5.2.2 Lokalisation des Indextumors

Die Mehrheit der 1.219 untersuchten Patienten (37,3%) ist an einem Oropharynxkarzinom erkrankt (Tab. 1). Diese Beobachtung in diesem Patientenkollektiv stimmt nur bedingt mit den Angaben in der Literatur überein, in der vorwiegend der Larynx als häufigster (Jones et al. 1995; Lopez Molla et al., 2008) und der Oropharynx als zweithäufigster anatomischer Ursprungsort (Dhooge et al., 1998) bei Malignomen im Kopf- und Halsbereich angegeben werden. Der Larynx ist in der vorliegenden Untersuchung mit 31,7% als zweithäufigste primäre Tumorlokalisation festgestellt worden (Tab. 1). Diese in der vorliegenden Arbeit gemachte Beobachtung ist jedoch in Einklang mit einem weltweit zu verzeichnenden Inzidenzanstieg von Oropharynxkarzinomen, was wiederum auf die bereits erwähnte Infektion mit HPV speziell von Karzinomen dieser anatomischen Lokalisation zurückgeführt werden kann.

### 5.2.3 Noxen

Zahlreiche vergleichbare Analysen haben verschiedene Risikofaktoren untersucht, die zu einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege führen können. Mittlerweile gilt der regelmäßige Konsum von Tabak als Hauptrisikofaktor bei der Karzinogenese dieser Tumore (Johnson, 2001; Pelucchi et al., 2008). Die vorliegende Untersuchung kann dieses Ergebnis stützen, da 936 der 1.219 Patienten (76,8%) in der Anamnese einen Nikotinkonsum angegeben haben (Tab. 4). Die Mehrheit der Patienten (70,5%), die an einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege erkrankt sind, hat ebenso regelmäßigen Alkoholkonsum angegeben. Nur 349 von den 1.219 Patienten (28,6%) haben angegeben, nie Alkohol zu sich zu nehmen (Tab. 5). Der Konsum von Alkohol scheint also ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms dieser Region darzustellen, was mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmt (Franceschi et al., 1994; Kruk-Zagajewska et al., 2001). Diese Beobachtung ist nicht zu unterschätzen, da die Erhebung einer Alkoholanamnese schwierig ist und oftmals wahrscheinlich ein höherer Alkoholkonsum besteht als dokumentiert wird. Es ist davon auszugehen, dass ein Anteil der Patienten ihren Alkoholkonsum nicht richtig einschätzt und ihr Bericht somit bewusst oder unbewusst nicht den objektiven Gegebenheiten entspricht.

### **5.2.4 Tumorkategorie**

Die Tumorkategorie zum Zeitpunkt der Diagnose zeigt deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen: Mundhöhlenkarzinome sind eher in einem frühen T-Stadium diagnostiziert worden (ca. 73% Tcis, T1 oder T2), während vor allem Hypopharynxkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt schon deutlich weiter fortgeschritten waren (ca. 79% T3 oder T4) (Tab. 6). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Mundhöhle für den Patienten und den Arzt besser einsehbar ist, Karzinome dort früher symptomatisch und dementsprechend früher diagnostiziert werden. Diese Tendenz können Alvarenga et al. bestätigen: Mundhöhlenkarzinome sind in deren Untersuchung häufig in einem frühen Stadium diagnostiziert worden (ca. 48% waren T1 oder T2) und Hypopharynxkarzinome waren von allen Lokalisationen am weitesten fortgeschritten (ca. 80% T3 oder T4) (Alvarenga et al., 2008).

### **5.2.5 Überlebensdaten**

Die 5-Jahres-Überlebensraten variieren zwischen den verschiedenen anatomischen Tumorlokalisationen erheblich. Die beste 5-Jahres-Überlebensrate zeigt sich mit 60,9% bei Larynxkarzinomen, gefolgt von 48,3% bei Mundhöhlenkarzinomen, 43,7% bei Oropharynxkarzinomen und 25,4% bei Hypopharynxkarzinomen (Tab. 10). Diese Daten entsprechen den durchschnittlichen Therapieergebnissen in Europa, wie der Vergleich von Ergebnissen von Sant et al. zeigt, die eine 5-Jahres-Überlebensrate für Larynxkarzinome von 62%, für Mundhöhlenkarzinome von 45%, für Oropharynxkarzinome von 32% und für Hypopharynxkarzinome von 25% angeben (Sant et al., 2003). Die schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass diese Karzinome größtenteils in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und häufig schon einen Befall der Halslymphknoten aufweisen. Die Halslymphknoten der Patienten mit einem Larynxkarzinom hingegen sind in der vorliegenden Arbeit nur in 86 Fällen (22,3%) befallen, was die relativ guten Überlebensraten erklären kann (Tab. 6).

## **5.3 Zweitkarzinome der Luft- und oberen Speisewege**

Das Auftreten von Zweitkarzinomen wird bei Patienten mit einem Primärkarzinom in den Luft- und oberen Speisewegen deutlich häufiger beobachtet als bei anderen Krebs-

erkrankungen (Ogden, 1991). Das Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, ist bei Patienten mit einem Malignom im Kopf- und Halsbereich um den Faktor 10 bis 30 höher als in der Normalbevölkerung (Schwartz et al., 1994). Slaughter et al. haben schon 1953 die Theorie der sog. Feldkanzerisierung (engl. „field cancerization“) aufgestellt, um die hohe Rezidivrate im Kopf- und Halsbereich zu erklären und diese scheint auch für die Entstehung von Zweitkarzinomen stichhaltig: Substanzen wie Alkohol und Nikotin wirken in allen Bereichen der Schleimhaut in den Luft- und oberen Speisewegen kanzerogen, indem sie zu einer irreversiblen, zellulären Umstrukturierung des Epithels führen, welche nach längerem und intensivem Einwirken der Karzinogene prädisponierend für Malignität ist (Slaughter et al., 1953). Die Kriterien für Zweitkarzinome, die schon 1932 von Warren und Gates aufgestellt wurden, sind auch heute noch allgemein anerkannt und folgendermaßen definiert:

- Der maligne Ursprung muss sowohl bei dem Primärkarzinom als auch bei dem Zweitkarzinom histologisch gesichert sein
- Primär- und Zweitkarzinom müssen durch gesundes Gewebe voneinander getrennt sein
- Die Möglichkeit, dass das Zweitkarzinom eine Metastase oder ein Rezidiv des Primärkarzinoms ist, muss ausgeschlossen sein (Warren and Gates, 1932).

Die Therapie von Karzinomen in den Luft- und oberen Speisewegen ist dank der Fortschritte in Chirurgie, Strahlen- und/oder Chemotherapie sehr effektiv. Die Inzidenz von im weiteren Verlauf auftretenden Zweitkarzinomen ist dennoch hoch und wird mit bis zu 17,6% beschrieben (DeVries et al., 1986). Zweitkarzinome stellen bei der Behandlung der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich ein wesentliches Problem dar (Shiga et al., 2011). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Karzinom in den Luft- und oberen Speisewegen beträgt ca. 50% und bei Patienten, die zusätzlich noch ein Zweitkarzinom im Kopf- und Halsbereich aufweisen dagegen nur 20-30% (Chuang et al., 2008; Schwartz et al., 1994). Es erscheint daher von besonderer Bedeutung, dieses Krankheitsbild genauer zu untersuchen, um auch hier Fortschritte in der Therapie und vor allem in der Prävention zu erreichen.

### **5.3.1.1 Zweitkarzinominzidenz**

Ein Zweitkarzinom in den anatomischen Regionen Mundhöhle, Oropharynx, Larynx und Hypopharynx (*im Folgenden „HNO-Bereich“*) ist in der vorliegenden Promotionsarbeit bei 54 der 1.219 Patienten diagnostiziert worden, was einer Inzidenz innerhalb des

Patientenkollektivs von 4,4% entspricht. 116 Patienten sind insgesamt von einem Mehrfachmalignom betroffen, wenn die Zweitkarzinome im Ösophagus und Bronchialsystem ebenfalls berücksichtigt werden. Die daraus resultierende Inzidenz beträgt 9,5%. Die Angaben in der Literatur für Zweitkarzinome des gesamten Luft- und oberen Speiseweges variieren diesbezüglich beträchtlich und liegen zwischen 2,6% und 19,0% (De Vries et al., 1986; Dhooge et al., 1998; Panosetti et al., 1990; Schwartz et al., 1994; Tandon et al., 1996). Die erheblichen Unterschiede der Inzidenzen sind nicht klar zu begründen.

Fünfzehn diagnostizierte Zweitkarzinome ausschließlich des HNO-Bereichs sind synchron zur Primärtumorerkrankung aufgetreten, was 27,8% aller Zweitkarzinome und innerhalb des Gesamtkollektivs einer Inzidenz von 1,2% entspricht. Ein synchrones Zweitkarzinom liegt vor, wenn es zur selben Zeit diagnostiziert wird wie der Index tumor. Zweitkarzinome in Ösophagus oder im Bronchialsystem sind in 9 weiteren Fällen synchron aufgetreten, was einer Inzidenz im Gesamtkollektiv von 1,9% entspricht. Sechs der insgesamt 24 synchronen Zweitkarzinome der Luft- und oberen Speisewege sind in der klinischen Untersuchung entdeckt worden, 13 im Rahmen des Staging und nur 5 erst in der Panendoskopie. Das Auftreten von synchronen Zweitkarzinomen ist im hier untersuchten Patientenkollektiv sehr selten, was einige Untersuchungen bestätigen, die eine Inzidenz von 1% bis 3,9% solcher Zweitkarzinome in den jeweiligen Untersuchungsgruppen angeben (Davidson et al., 2000; Hujala et al., 2005; Rennemo et al., 2011; Ricard et al., 2007). Andere Autoren jedoch berichten über weitaus höhere Inzidenzen synchroner Zweitkarzinome: Dammer et al. beschreiben so eine Inzidenz von 8,4% (Dammer et al., 1999) und McGuirt et al. sogar von 17,3% (McGuirt et al., 1982) in den von ihnen untersuchten Kollektiven. Diese hohen Zahlen könnten durch unterschiedliche Definitionen des Begriffes „synchron“ erklärt werden. Ein Zweitkarzinom wird, wie bereits oben erwähnt, in der aktuellen Untersuchung, wie auch überwiegend in der gegenwärtigen Literatur, als synchron bezeichnet, wenn er zum selben Zeitpunkt diagnostiziert wird wie das Primärkarzinom. Einige Untersuchungen schließen jedoch alle Malignome in diese Bezeichnung mit ein, die innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose des Primärkarzinoms diagnostiziert werden und unterscheiden nicht weiter zwischen diesen Gruppen.

### 5.3.1.2 Panendoskopie

Alle Patienten, die in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege vorstellig werden, unterziehen sich einer Panendoskopie, sofern es ihr Allgemeinzustand zulässt. Eine Panendoskopie erfolgt in Intubationsnarkose und ist eine Kombination mehrerer endoskopischer Verfahren. Sie beinhaltet in der Regel die starre Tracheobronchoskopie, starre Ösophagoskopie, Mikrolaryngoskopie, Naso-/Oro-/Hypopharyngoskopie und die Inspektion der Mundhöhle. Dieser Eingriff ermöglicht die exakte Beschreibung der Größenausdehnung des Primärkarzinoms, die Entnahme einer Gewebeprobe für die histologische Diagnosesicherung des Primärkarzinoms und ist vor allem zum Ausschluss bzw. zur rechtzeitigen Diagnose eines Zweitkarzinoms geeignet. Die Panendoskopie ist bei 2 Patienten (bzw. 5 Patienten bei Berücksichtigung der Zweitkarzinome in Ösophagus und Bronchialsystem) das wegweisende, diagnostische Instrument gewesen, da nur bei diesen das Zweitkarzinom ohne vorheriges Verdachtsmoment gefunden worden ist. Die übrigen Mehrfachkarzinome sind bereits in der Computertomographie im Rahmen des Staging oder bei der HNO-ärztlichen Untersuchung gesehen oder zumindest vermutet worden. Die sich hieraus tatsächlich ergebende Notwendigkeit des Eingriffes der Panendoskopie fußt in Hinblick auf die Diagnose des Zweitkarzinoms also insgesamt auf nur 0,16% (bzw. 0,4%) positiven Fällen des in dieser Arbeit untersuchten Gesamtkollektivs. Das Ergebnis wirft die Frage auf, ob der finanzielle und apparative Aufwand einer Panendoskopie generell gerechtfertigt ist, oder ob eine gezielte Endoskopie zur Probengewinnung und Bestimmung der Größenausdehnung des Indextumors ausreichend wäre. Die Gefahren der Narkose und mögliche Komplikationen sind demzufolge hierbei gegenüber dem Nutzen abzuwägen. Risiken allein des chirurgischen Verfahrens sind unter anderem Perforation, Zahnschädigungen, Ödeme, Luxation des Aryknorpels und Blutungen.

Die wissenschaftliche Literatur spricht sich mehrheitlich für die routinemäßige Durchführung einer Panendoskopie aus. Dammer et al. haben in ihrem Patientenkollektiv 8,4% synchrone Zweitkarzinome im HNO-Bereich identifiziert und empfehlen die Endoskopie für das Staging. Die Autoren haben in ihrer Untersuchung auch Präkanzerosen auf diese Weise diagnostiziert und berichten über gute Erfahrungen und einen komplikationslosen Verlauf, welche den Aufwand rechtfertigen (Dammer et al., 1999). Auch Atkinson et al. befürworten den Einsatz einer Panendoskopie, obwohl nur 1,5% der synchronen Zweitkarzinome

(Ösophagus und Bronchialsystem eingeschlossen) allein mithilfe dieses Eingriffes innerhalb des von ihnen untersuchten Kollektivs entdeckt wurden. Ihrer Ansicht nach ist der finanzielle und zeitliche Aufwand deutlich geringer als der einer Karzinombehandlung eines später diagnostizierten Zweitkarzinoms, welcher bei einer verzögerten Diagnose vermutlich schon weiter fortgeschritten und somit schlechter zu therapieren wäre (Atkinson et al., 1982). Die Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel schließt sich dieser Auffassung zum gegenwärtigen Zeitpunkt an. Es liegen allerdings auch Stellungnahmen mit einer ablehnenden Haltung zur generell durchgeführten Panendoskopie bei allen Patienten vor. Davidson et al. berichten über eine Inzidenz von synchronen Zweitkarzinomen von 1,3% im HNO-Bereich und halten aufgrund dieser geringen Zahl die routinemäßige Panendoskopie für nicht notwendig (Davidson et al., 2000).

### **5.3.2 Lokalisation des Zweit- und Indextumors**

Das Zweitkarzinom war bei 44 (37,9%) Patienten im Bronchialsystem lokalisiert, bei 40 (19,8%) im Oropharynx, bei 18 (15,5%) im Ösophagus, bei 24 (11,2%) in der Mundhöhle, bei 30 (10,3%) im Larynx und bei 22 (1,7%) im Hypopharynx. Die meisten Untersuchungen in der Literatur haben gezeigt, dass das Bronchialsystem am häufigsten von einem Zweitkarzinom betroffen ist (Di Martino et al., 2000; Lopez Molla et al., 2008). Es besteht in der Literatur allerdings kein Konsens darüber, welche anatomische Lokalisation innerhalb des HNO-Bereichs am häufigsten ein Zweitkarzinom aufweist. Schwartz et al. beschreiben die meisten Zweitkarzinome in der Mundhöhle (Schwartz et al., 1994), während Lopez Molla et al. innerhalb des HNO-Bereichs im Oropharynx die Mehrheit der Zweitkarzinome beobachtet haben (Lopez Molla et al., 2008). Die Untersuchung von Jones et al. hat ebenfalls ergeben, dass die Mundhöhle die bevorzugte Lokalisation für Zweitkarzinome ist (Jones et al., 1995).

Es ist andererseits nach den in dieser Promotionsarbeit ermittelten Ergebnissen für die Entstehung von Zweitkarzinomen von größerer Bedeutung, in welcher anatomischen Lokalisation der Indextumor lokalisiert ist (Tab. 11). Die Häufigkeit des Auftretens eines Zweitkarzinoms innerhalb des HNO-Bereichs unterscheidet sich zwischen den unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen des Erstkarzinoms deutlich. Die wenigsten Mehrfachkarzinome treten prozentual bei Patienten mit einem Larynxkarzinom auf. Elf der 386 Patienten mit einem Larynxkarzinom sind innerhalb des hier untersuchten

Patientenkollektivs an einem Zweitkarzinom erkrankt. Das entspricht einer Inzidenz von 2,9%. Patienten mit einem Indextumor in der Mundhöhle hingegen weisen mit 8,0% die höchste Inzidenz auf: Ein Zweitkarzinom wird bei 14 von 175 Patienten mit einem Karzinom in der Mundhöhle diagnostiziert. Die gleichen Beobachtungen sind auch bei Berücksichtigung der Zweitkarzinome in den gesamten Luft- und oberen Speisewegen zu machen: Patienten mit einem Larynxkarzinom weisen mit 7,8% die niedrigste Inzidenz auf (30 von 386 Patienten) und die meisten Mehrfachkarzinome treten prozentual mit 13,7% bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom auf (24 von 175 Patienten). Die Inzidenzangaben in Abhängigkeit der Indextumorlokalisation variieren in der Literatur beträchtlich. Morris et al. haben im Rahmen ihrer Untersuchung das Risiko für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation des Erstkarzinoms untersucht und konnten bis zu den 90er Jahren ein besonders hohes Zweitkarzinomrisiko bei Hypo- und Oropharynxkarzinomen feststellen. Das Risiko für Patienten mit einem Oropharynxkarzinom ist in deren Arbeit allerdings seit Beginn der 90er Jahre, also zu Zeiten steigender HPV-Infektionen, deutlich gesunken und so niedrig wie bei keiner anderen Lokalisation (Morris et al., 2011). Diese Beobachtung steht im deutlichen Gegensatz zu dem weltweit zu verzeichnenden Inzidenzanstieg von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen.

Es herrscht jedoch eine weitgehende Übereinstimmung, dass Zweitkarzinome bei Erstkarzinomen in der Mundhöhle die höchste Inzidenz aufweisen (Jones et al., 1995; Lamprecht et al., 1983). Eine Risikogruppe scheinen somit Patienten darzustellen, die an einem Mundhöhlenkarzinom erkrankt sind. Das sollte berücksichtigt werden, indem betroffene Patienten einer besonders gründlichen und engmaschigen Nachsorge unterzogen werden. Die Nachsorge sollte mit speziellem Augenmerk auf eine mögliche Entwicklung eines Zweitkarzinoms erfolgen, damit dieses so früh wie möglich diagnostiziert und entsprechend therapiert wird.

### **5.3.3 Geschlechterverteilung**

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem Zweitkarzinom innerhalb des HNO-Bereichs ist entsprechend der Geschlechterverteilung bei Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen generell männlich: Männer machen innerhalb des Patientenkollektivs einen Anteil von 81,5% aus (Tab. 12). Es herrscht in der wissenschaftlichen Literatur Einigkeit über die Prädisposition des männlichen Geschlechts hinsichtlich des Auftretens eines

Zweitkarzinoms. Die Angaben variieren jedoch bezüglich der Ausprägung dieser Prädisposition (Efflom et al., 2008; Jones et al., 1995). Das Gesamtkollektiv mit einem Primärkarzinom der Luft- und oberen Speisewege besteht in der vorliegenden Untersuchung vorwiegend aus Männern. So sind 1.003 der 1.219 Patienten männlich. Es ist also nicht unerwartet, dass die meisten Patienten mit einem Zweitkarzinom auch männlich sind. Das Patientenkollektiv mit einem Zweitkarzinom unterscheidet sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung kaum vom Patientenkollektiv ohne Zweitkarzinom.

Die Literatur beschäftigt sich umfassend mit der Risikoverteilung für das Auftreten eines Zweitkarzinoms zwischen den Geschlechtern. Es liegen allerdings unterschiedliche Ergebnisse hierzu in der Literatur vor: Tepperman und Fitzpatrick konnten ein erhöhtes Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, für Frauen beobachten (Tepperman u. Fitzpatrick, 1981). Es liegen jedoch auch Untersuchungen vor, die feststellten, dass Männer insgesamt ein höheres Risiko als Frauen haben (Jones et al., 1995), ohne eine Begründung für ihre Beobachtung anzuführen. Die vorliegende Arbeit kann keinem Geschlecht ein erhöhtes Risiko zuweisen. 4,4% der Männer sind an einem Zweitkarzinom erkrankt, was mit dem Anteil von 4,6% bei den Frauen zu vergleichen ist. Es tauchen allerdings beträchtliche Unterschiede in Hinblick auf die Lokalisation des Erstkarzinoms auf. Alle Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom, bei denen zusätzlich ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde, sind Männer. Dies ist einem Anteil von 87% des männlichen Geschlechts innerhalb des Patientenkollektivs ohne Zweitkarzinom gegenüberzustellen. Es befinden sich jedoch nur 25 Frauen in dem Patientenkollektiv mit einem Hypopharynxkarzinom, sodass aufgrund der geringen Anzahl nicht automatisch ein geringes Risiko für Frauen deklariert werden kann. Das Patientenkollektiv mit einem Mundhöhlenkarzinom weist hingegen andere Zahlen auf: Nur 71,4% der Patienten mit einem Mundhöhlen- und einem Zweitkarzinom sind männlich. Das Kollektiv der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, das kein Zweitkarzinom entwickelt hat, besteht aus 125 Männern (78,1%) und 35 Frauen (21,9%). Weibliche Patientinnen mit einem Mundhöhlenkarzinom haben in der vorliegenden Untersuchung demnach das höchste Risiko für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms: 10% aller Frauen mit besagtem Indextumor erkrankten zusätzlich an einem Zweitkarzinom. Das Risiko für diese Patientinnen ist damit höher als für Männer und auch als für Frauen mit einem anderen Indextumor. Jovanovic et al. haben im Rahmen ihrer Untersuchung 727 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom untersucht und haben ebenfalls ein höheres Risiko für Frauen als für

Männer festgestellt, ohne dies jedoch mit anderen Primärtumorlokalisationen zu vergleichen (Jovanovic et al., 1994). Die Autoren sehen eine mögliche Erklärung darin, dass Frauen grundsätzlich seltener von einem Karzinom in den Luft- und oberen Speisewegen betroffen sind und das relative Risiko deswegen steigt. DeVries et al. berichten über eine gegenteilige Beobachtung: in ihrer Untersuchung sind 21,4% der Männer mit einem Mundhöhlenkarzinom an einem Zweitkarzinom erkrankt und 12% der Frauen (DeVries et al., 1986). Zusammenfassend ist das Risiko für Frauen mit einem Mundhöhlenkarzinom, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, in der vorliegenden Untersuchung deutlich erhöht. Ein generell höheres Risiko für Frauen kann jedoch scheinbar nicht zwingend postuliert werden.

### **5.3.4 Noxen**

#### **5.3.4.1 Nikotinkonsum**

Der regelmäßige Nikotinkonsum muss als Risikofaktor für die Entstehung von Zweitkarzinomen in den Luft- und oberen Speisewegen in Betracht gezogen werden, da er auch in der Karzinogenese von Primärkarzinomen eine bedeutende Rolle spielt und die Noxen allseits gleich einwirken. Zweiundvierzig der 54 Patienten, bei denen ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde, haben in der Anamnese regelmäßigen Nikotinkonsum angegeben. Das entspricht einem relativen Anteil von 77,8%. Dieses Ergebnis lässt jedoch nicht darauf schließen, dass Patienten mit Nikotinabusus ein höheres Risiko haben, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, als Patienten, die nicht rauchen. Das Patientenkollektiv ohne Zweitkarzinom besteht in der vorliegenden Arbeit mit einem Anteil von 76,7% nämlich ebenfalls hauptsächlich aus Rauchern. Der Einfluss von regelmäßigem Nikotinkonsum auf die Entstehung eines Zweitkarzinoms ist in der Literatur vielfach untersucht. Die meisten Untersuchungen stellen fest, dass regelmäßiger Nikotinkonsum das Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken, erhöht (Day et al., 1994; Franceschi et al., 1994; Schwartz et al., 1994). Es liegt eine Untersuchung vor, die ein erhöhtes Risiko mit steigender Nikotindosis nachweist (Hsairi et al., 1989). Dies lässt sich durch die vorliegende Promotionsarbeit jedoch nicht nachvollziehen, da die exakte Anzahl der Packungsjahre in der Analyse nicht berücksichtigt worden sind.

Die anamnestischen Angaben über den Tabakkonsum variieren bei den Patienten in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisationen des Index Tumors (Tab. 14). Der Tabakkonsum scheint bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom keinen Einfluss auf das

Auftreten von Zweitkarzinomen zu haben: Patienten mit Nikotinkonsum machen in beiden Gruppen ca. 70% aus. Es ist jedoch auffällig, dass Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom seltener Tabakkonsum angegeben haben als Patienten mit einem Karzinom anderer Lokalisation und trotzdem prozentual hier die meisten Zweitkarzinome auftreten. Dieses Ergebnis widerspricht der Theorie, dass regelmäßiger Nikotinkonsum das Risiko für ein Zweitkarzinom erhöht. Diese Beobachtung kann jedoch nicht für das Gesamtkollektiv verallgemeinert werden. Der Anteil der Raucher innerhalb des Patientenkollektivs mit einem Hypopharynx- oder Larynxkarzinom ist zwar bei Patienten mit einem Zweitkarzinom etwas niedriger als bei Patienten ohne Zweitkarzinom, allerdings kann die vorliegende Untersuchung bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom eine gegenteilige Beobachtung machen. Der Anteil der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom, die regelmäßigen Nikotinkonsum angegeben haben, ist nämlich innerhalb des Kollektivs mit Zweitkarzinom höher als innerhalb des Kollektivs ohne Zweitkarzinom: 17 von 20 Patienten mit einem Zweitkarzinom sind Raucher (85,0%), während 313 von 430 Patienten ohne Zweitkarzinom Raucher sind (72,8%).

Die vorliegende Arbeit kann kein prinzipiell erhöhtes Zweitkarzinomrisiko für Patienten mit Nikotinabusus feststellen, da, wie oben erwähnt, der Anteil der Raucher innerhalb des Patientenkollektivs mit Zweitkarzinom kongruent ist mit dem innerhalb des Patientenkollektivs ohne Zweitkarzinom.

Eine Begründung für die von der Literatur abweichenden Ergebnisse könnte in dem retrospektiven Studiendesign gesehen werden. Patienten, die nach der Diagnose des Erstkarzinoms weiterhin rauchen, scheinen ein höheres Risiko zu haben, ein Zweitkarzinom zu bekommen, als diejenigen, die aufhören zu rauchen (Silverman et al., 1983). Der Nikotinkonsum nach Diagnosestellung wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht erhoben und kann auch im Nachhinein nicht nachvollzogen werden. Es kann somit keine Aussage darüber gemacht werden, wie das Rauchverhalten der Patienten nach der Diagnose des Index Tumors gewesen ist. Grundsätzlich muss darüber hinaus der subjektive Charakter der Angaben der Patienten über ihren Nikotinkonsum bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

#### 5.3.4.2 Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich gilt ebenso wie der Nikotinkonsum als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Zweitkarzinoms (Day et al., 1994). Die Verteilung der Angaben zum Alkoholkonsum ist in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit einem Zweitkarzinom der bei Patienten ohne Zweitkarzinom sehr ähnlich (Tab. 15). Über 60% der Patienten beider Gruppen haben angegeben, regelmäßig Alkohol zu trinken. Die Beobachtungen stützen zwar die These, dass Alkohol bei der Karzinogenese von Tumoren der Luft- und oberen Speisewege eine tragende Rolle spielt, allerdings zeigt sich im Gesamtkollektiv kein signifikanter Einfluss des Trinkverhaltens auf das Auftreten eines Zweitkarzinoms.

Der Alkoholkonsum zeigt hingegen bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Zweitkarzinomen ( $p < 0,05$ ): 7 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom und einem Zweitkarzinom haben hohen Alkoholkonsum angegeben (50,0%), 6 geringen (42,9%) und 1 keinen (7,1%). Der Anteil der Patienten mit einem Zweitkarzinom innerhalb des Kollektivs mit einem Mundhöhlenkarzinom, der angab keinen Alkohol zu trinken, ist somit deutlich geringer als der Anteil der Patienten ohne Zweitkarzinom, bei denen 33% keinen Alkohol zu trinken angab. Das bedeutet, dass 92,9% der Patienten mit einem Zweitkarzinom (innerhalb des Kollektivs mit einem Mundhöhlenkarzinom) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung regelmäßigen Alkoholkonsum betrieben haben und nur 7,1% nicht. Patienten haben in allen anderen Gruppen deutlich häufiger angegeben, keinen Alkohol zu trinken.

Der Anteil der Patienten innerhalb des Patientenkollektivs mit einem Larynxkarzinom und einem Zweitkarzinom, der berichtet hat, keinen Alkohol zu trinken, ist mit 54,5% (6 von 11 Patienten) überraschend hoch. Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom, die zusätzlich an einem Zweitkarzinom erkrankt sind, gaben ebenfalls unerwartet häufig an, keinen Alkohol zu trinken (44,4%). Dies ist vor allem im Vergleich zu den Patienten mit einem Larynx- oder Hypopharynxkarzinom, die kein Zweitkarzinom bekamen, bemerkenswert: Der Anteil der Patienten, die keinen Alkohol trinken, ist hier deutlich geringer als bei den Patienten mit Zweitkarzinom.

Eine Vielzahl von Untersuchungen berichten über ein erhöhtes Zweitkarzinomrisiko für Patienten, die regelmäßig Alkohol trinken, gegenüber denen, die keinen Alkohol trinken (Day et al., 1994; Franceschi et al., 1994; Schwartz et al., 1994). Diese Beobachtung kann die

vorliegende Arbeit nur für Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom bestätigen. Eine Problematik ergibt sich aus der Frage, ob der nach Diagnose des Erstkarzinoms fortgeführte Alkoholkonsum das Risiko für ein Zweitkarzinom erhöht oder ob der langjährige Konsum vor Diagnosestellung von größerer Bedeutung ist. Do et al. sehen ein höheres Risiko bei Patienten, die weiterhin Alkohol trinken (Do et al., 2003), jedoch kann dies anhand der vorliegenden Ergebnisse aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht beurteilt werden. Die vorliegende Analyse kann also, falls das Risiko bei Alkoholkarenz tatsächlich sinkt, keine Stellung beziehen, ob das bei den Patienten dieser Untersuchung der Fall war. Es gilt darüber hinaus erneut darauf hinzuweisen, dass anamnestische Angaben bezüglich des Alkoholkonsums wahrscheinlich oftmals nicht der Realität entsprechen. Das ist bei einer Alkoholanamnese vermutlich aufgrund von mangelnder gesellschaftlicher Akzeptanz noch bedeutsamer als bei einer Erhebung des Nikotinkonsums. Die Ursache dafür, dass die vorliegende Arbeit kein generell erhöhtes Zweitkarzinomrisiko bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum zeigen kann, könnte unter Umständen auch hierin gesehen werden. Die Ergebnisse sollten daher mit einer gewissen Zurückhaltung betrachtet werden.

Es liegen einige Untersuchungen in der gegenwärtig zum Thema vorliegenden Literatur vor, die den gemeinsamen Einfluss von Nikotin und Alkohol untersucht haben. Die Arbeit von Maier et al. hat einen synergistischen Effekt dieser beiden Karzinogene festgestellt (Maier et al., 1990). Die hier vorgestellte Untersuchung kann hingegen keine Aussage zum Zusammenspiel von Nikotin und Alkohol machen, da der Konsum dieser beiden Noxen getrennt evaluiert wurde.

### **5.3.5 Tumorstadium des Index Tumors**

Das Tumorstadium zeigt bei gemeinsamer Betrachtung aller anatomischer Lokalisationen einen Einfluss auf das Auftreten von Zweitkarzinomen, welcher vor allem bei Patienten mit einem Oro- oder Hypopharynxkarzinom deutlich wird: 40% der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom und einem Zweitkarzinom (8 der 20 Patienten) haben bei Diagnosestellung des Index Tumors ein T3- oder T4-Stadium aufgewiesen, während es bei den Patienten ohne Zweitkarzinom 58,4% (251 der 430 Patienten) waren. Der Trend ist bei den Hypopharynxkarzinomen noch stärker ausgeprägt: Das Karzinom ist bei 55,5% der Patienten mit Zweitkarzinom (5 der 9 Patienten) einem T3- bzw. T4-Stadium zuzuordnen und bei

81,3% der Patienten ohne Zweitkarzinom (156 der 192 Patienten). Die Fallzahlen der Patienten mit einem Zweitkarzinom sind in den einzelnen Gruppen jedoch so klein, dass lediglich die Betrachtung der Prozentzahlen darauf schließen lassen könnte, dass Oro- und Hypopharynxkarzinome bei Patienten mit einem Zweitkarzinom tendenziell in einem weniger weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert als bei Patienten ohne Zweitkarzinom (Tab. 16 und 17). Dies ist vermutlich auch der Tatsache geschuldet, dass Patienten mit einem kleineren Indextumor eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben und somit eher dem Risiko eines Zweitkarzinoms ausgesetzt sind.

Kjuir et al. kamen zu einem kontroversen Standpunkt und haben eine erhöhte Zweitkarzinomrate bei Patienten erkannt, deren Primärkarzinom in einem höheren Stadium diagnostiziert worden ist (Khuri et al., 2001). Ihre Arbeit betrachtet allerdings nur T1- und T2-Karzinome, so dass die Ergebnisse nicht mit den vorliegenden zu vergleichen sind. Andere Statistiken können keinen Einfluss des Tumorstadiums auf das Zweitkarzinomrisiko feststellen (Ambrosch et al., 2004; Boysen and Loven, 1993; Licciardello et al., 1989). Die meisten Untersuchungen haben ähnliche Beobachtungen gemacht wie in der hier vorgestellten Arbeit und bestätigen die eher früh diagnostizierten Primärkarzinome von Patienten mit einem Zweitkarzinom (Cooper et al., 1989; Jones et al., 1995; Larson et al., 1990).

Die meist bessere Prognose der Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium könnte als Begründung herangezogen werden. Die Überlebenszeit der Patienten verlängert sich durch die verhältnismäßig gute Prognose und daraus resultiert wiederum eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms (Cooper et al., 1989). Die Erklärung, dass Patienten mit niedrigen Tumorstadien seltener bestrahlt werden und deswegen mehr Zweitkarzinome bekommen, ist in diesem Zusammenhang ebenfalls denkbar. Die Überlegung lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht verifizieren, da das Patientenkollektiv mit Zweitkarzinom sogar häufiger bestrahlt wurde (Tab. 19). 51,9% der Patienten mit Zweitkarzinom sind mithilfe einer primären oder adjuvanten Bestrahlung therapiert worden, wohingegen nur 40,6% der Patienten ohne Zweitkarzinom bestrahlt worden sind. Day und Blot sowie Jones et al. haben ebenfalls keinen Einfluss einer Radiotherapie auf das Auftreten von Zweitkarzinomen erkennen können (Day and Blot, 1992; Jones et al., 1995). Lawson und Som haben eine entgegengesetzte Beobachtung gemacht: Ihre Untersuchung hat ergeben, dass die Bestrahlung des Indextumors mit einer erhöhten Inzidenz von Zweitkarzinomen assoziiert ist (Lawson and Som, 1975). Die Zweitkarzinome könnten

theoretisch radiogen sein, da sie erst 5 bis 25 Jahre nach Behandlung des Index Tumors aufgetreten sind. Die metachronen Zweitkarzinome in der vorliegenden Untersuchung sind im Mittel deutlich früher und spätestens nach 7 Jahren und 10 Monaten diagnostiziert worden.

Eine weitere Auffälligkeit bezüglich des Tumorstadiums des Primärkarzinoms zeigt sich bei den Mundhöhlenkarzinomen (Tab. 16 und 17). Sowohl die Patienten mit als auch ohne Zweitkarzinom haben meist ein Primärkarzinom im T1- oder T2-Stadium aufgewiesen. 73% der Mundhöhlenkarzinome waren einem T1- oder T2-Stadium zuzuordnen, während es bei den anderen Primärkarzinomen 20% bis 57% waren. Das Ergebnis ist vor allem deshalb bemerkenswert, da bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom eine besonders hohe Zweitkarzinomrate zu verzeichnen ist. Der Zeitpunkt der Therapie scheint somit auch keinen Einfluss auf die Zweitkarzinomrate zu haben, sodass selbst eine frühzeitige Therapie eines kleinen Karzinoms das Risiko für ein Zweitkarzinom nicht unbedingt senkt.

### **5.3.6 Überlebensdaten**

Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege haben einen limitierenden Einfluss auf das Überleben betroffener Patienten. Das Auftreten eines Zweitkarzinoms kann die Überlebensraten der Patienten noch weiter herabsetzen (Schwartz et al., 1994). Die Überlebenszeit bei einem Larynxkarzinom liegt in der vorliegenden Promotionsarbeit bei Patienten ohne Zweitkarzinom bei 88,4 Monaten und verringert sich durch die Entwicklung eines Zweitkarzinoms deutlich auf 60 Monate (Tab. 23). Diese Beobachtung gilt allerdings nicht für die anderen Tumorlokalisationen. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom verändert sich durch das Auftreten eines Zweitkarzinoms kaum. Patienten, die an einem Hypopharynxkarzinom erkrankt sind, weisen sogar mit Zweitkarzinom eine längere Gesamtüberlebenszeit auf (48,5 Monate) als Patienten ohne Zweitkarzinom (39,6 Monate). Die geringe Anzahl an Patienten mit einem Zweitkarzinom bedingt relativ große Standardfehler, sodass der Schätzer recht ungenau ist. Das 95%-Konfidenzintervall ist darüber hinaus bei Patienten mit Zweitkarzinom deutlich größer als bei Patienten ohne Zweitkarzinom. Diese beiden Faktoren bezüglich der statistischen Auswertung haben nur bedingt genaue Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektivs mit Zweitkarzinom zur Folge.

Es wäre jedoch durchaus denkbar, dass sich die Entwicklung eines Zweitkarzinoms nicht unbedingt negativ auf das Überleben auswirkt. Patienten mit Zweitkarzinom weisen zum einen häufig ein eher kleines Primärkarzinom auf, das in der Regel besser zu therapieren ist als ein Karzinom in einem höheren Stadium. Weit fortgeschrittene Primärkarzinome bringen eine höhere Mortalität mit sich, sodass das Überleben dieser Patienten trotz Abwesenheit eines Zweitkarzinoms schlechter ist. Patienten mit einem Zweitkarzinom befinden sich zum anderen in längerer und engmaschigerer Nachsorge, da sie sich zusätzlich der Therapie des Zweitkarzinoms unterziehen und sich eventuell auch der Notwendigkeit der Nachsorge bewusster sind. Metastasen, aber auch Begleiterkrankungen, die das Überleben limitieren, können so eher diagnostiziert und unter Kontrolle gebracht werden.

Die Überlegungen erklären allerdings nicht, warum die Entwicklung eines Zweitkarzinoms bei Patienten mit einem Larynxkarzinom die Gesamtüberlebenszeit so stark herabsetzt. Nur 11 Patienten mit einem Larynxkarzinom sind an einem Zweitkarzinom erkrankt, so dass die Aussage durch die geringe Patientenzahl geschwächt wird. Die Literatur beschreibt weitgehend eine Reduktion der Überlebensraten bei Auftreten eines Zweitkarzinoms und zwar bei allen Lokalisationen des Indextumors (Jones et al., 1995; Schwartz et al., 1994). Jones et al. stellen die kürzesten Überlebenszeiten für Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom fest und die längsten für Patienten mit einem Larynxkarzinom (Jones et al., 1995). Das stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung überein. Die Arbeit von Rennemo et al. konnte, ebenso wie die vorliegende Arbeit, keinen limitierenden Einfluss des Auftretens eines Zweitkarzinoms auf das Überleben erkennen. Sie haben ein Gesamtüberleben ab dem Diagnosezeitpunkt des Primärkarzinoms bei Patienten mit Zweitkarzinom von 6 Jahren und bei Patienten ohne Zweitkarzinom von 3 Jahren beobachtet (Rennemo et al., 2008).

#### **5.4 Spätmetastasen**

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege haben ein hohes Risiko für die Entstehung von Halslymphknotenmetastasen (Knappe et al., 2000). Der Lymphknotenstatus ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei diesen Patienten (Rivelli et al., 2011). Die Überlebensraten nehmen durch die Metastasierung in die regionären Lymphabflusswege bei betroffenen Patienten dramatisch ab (Knappe et al., 2000). Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen auf einer Seite des Halses reduziert die 5-Jahres-

Überlebensrate um 50%, das Auftreten von Lymphknotenmetastasen auf beiden Seiten des Halses sogar um 75% (Som, 1992).

Die Diagnostik zur Beurteilung des Status der ableitenden Lymphabflusswege spielt daher eine bedeutende Rolle und beinhaltet neben der Palpation die B-Sonographie des Halses mit eventueller Gewinnung einer Feinnadelaspirationszytologie auffälliger Befunde und gegebenenfalls eine Computertomographie des Halses. Eine Ausräumung der Halslymphknoten (sog. Neck dissection) mit anschließender histologischer Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten wird bei klinischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen therapeutisch oder bei entsprechenden histopathologischen oder klinischen Befunden des Primärtumors elektiv diagnostisch durchgeführt. Eine Indikation zu einer solchen elektiven Neck dissection besteht aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von okkulten Metastasen bei einer Invasionstiefe größer als 4 mm bei Zungenrand- und Mundbodenkarzinomen, bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa, in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades der Karzinome, des T-Stadiums und der anatomischen Lokalisation der Tumoren.

Einige Metastasen bleiben jedoch trotz verbesserter Bildgebung verborgen und sogar bei der histopathologischen Routineuntersuchung werden nicht immer alle Metastasen entdeckt. Die Inzidenz okkulter Metastasen beträgt bis zu 42% (Ambrosch et al., 1995; Ho et al., 1992; van den Brekel et al., 1996). Die Metastasen sind teilweise nur 2-3 mm groß und aus diesem Grund sowohl in der Sonographie als auch im histologischen Bild oft nicht zu erkennen. Die nicht diagnostizierten Tumorzellen vermehren sich, sodass diese Mikrometastasen mit der Zeit größer werden und die Ursache für im weiteren Verlauf auftretende Spätmetastasen sein könnten. In der vorliegenden Arbeit wird von einer Spätmetastase gesprochen, wenn in dem nicht operierten oder nach Ausräumung der Lymphknoten nach histopathologischen Kriterien karzinomfreien regionären Lymphabflussgebiet eine Metastase auftritt. Die Inzidenz von Spätmetastasen variiert in der Literatur deutlich und liegt zwischen 8,4% und 32,1% (Lim et al., 2004; Okamoto et al., 2002; Rivelli et al., 2011; van den Brekel et al., 1999; Winter, 2008).

Untersuchungen zur Charakterisierung von Risikopatienten und mögliche Ursachen für die hohe Inzidenz von Spätmetastasen liegen in der aktuellen Literatur kaum vor, sodass dies Gegenstand der aktuellen Promotionsarbeit ist. Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, positiv prädiktive Faktoren für Spätmetastasen zu finden, da solche bisher unbekannt sind.

### 5.4.1 Spätmetastaseninzidenz

Vierundvierzig der 1.219 Patienten (3,6%) aus dem hier vorgestellten Patientenkollektiv sind an einer Spätmetastase erkrankt. Die Häufigkeit von Spätmetastasen ist hinsichtlich der anatomischen Lokalisation des Index Tumors unterschiedlich verteilt (Tab. 24): Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom sind mit einer Inzidenz von 7,4% prozentual am häufigsten von einer Spätmetastase betroffen (13 der 175 Patienten). Siebzehn der 455 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom sind an einer Spätmetastase (3,7%) erkrankt und 10 der 386 Patienten mit einem Larynxkarzinom (2,6%). Die niedrigste Inzidenz ist mit 2,0% bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom auszumachen (4 der 203 Patienten).

Die vorliegende Inzidenz innerhalb des gesamten Patientenkollektivs liegt mit 3,6% deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Zahlen von 8,4% bis 32,1% (Kurokawa et al., 2002; Lim et al., 2004; Okamoto et al., 2002; Rivelli et al., 2011; Winter, 2008). Die große Spanne zwischen den angegebenen Daten lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass keine einheitliche Definition für Spätmetastasen vorliegt. Winter (2008) bezeichnet z.B. solche Metastasen als Spätmetastasen, die erstmals 2 Jahre nach Therapie eines nicht metastasierten Karzinoms auftreten. In der vorliegenden Untersuchung sind die ersten Spätmetastasen 2 Monate und die letzten 58 Monate nach Diagnose des Index Tumors aufgetreten. Die Autoren der meisten Untersuchungen definieren den Begriff Spätmetastase nicht, sodass eine vergleichende Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt durchführbar ist.

Die Mehrheit der Arbeiten haben ausschließlich die Inzidenz von Spätmetastasen bei Karzinomen der Mundhöhle untersucht (Asakage et al., 1998; Kurokawa et al., 2002; Okamoto et al., 2002) oder die malignen Tumore im Kopf- und Halsbereich nicht getrennt betrachtet (Winter, 2008), sodass kaum Daten über Unterschiede zwischen den anatomischen Lokalisationen vorliegen. Die höchsten Inzidenzen werden in Untersuchungen angegeben, die nur Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in ihre Untersuchung eingeschlossen haben (Lim et al., 2004; Okamoto et al., 2002). Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen bei Mundhöhlenkarzinomen zwar mit 7,4% die höchste Inzidenz von Spätmetastasen, allerdings ist auch diese bei Weitem nicht so hoch wie die in der Literatur beschriebenen (Lim et al., 2004, Okamoto et al., 2002). Eine Ursache für die erhebliche Varianz ist nicht klar ersichtlich. Die Untersuchungen, die sehr hohe Inzidenzen angeben, stammen sämtlich aus Japan (Kurokawa et al., 2002; Lim et al., 2004; Okamoto et al., 2002). Eine mögliche, wenn auch

rein spekulative Erklärung könnte dementsprechend in möglichen genetischen Einflüssen oder Umweltfaktoren gesehen werden, die bei japanischen Patienten die Entstehung von Spätmetastasen begünstigen. Diese Vermutung lässt sich jedoch nicht verifizieren, da hierzu keine Untersuchungen vorliegen. Da die Inzidenz des Auftretens von Spätmetastasen von der Therapie des N0-Halses abhängt, ist die wahrscheinlichere Erklärung, dass bei Patienten, die in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel behandelt werden und eine Invasionstiefe von 4 mm und/oder eine Lymphangiosis carcinomatosa aufweisen, eine elektive Neck dissection durchgeführt wird, während viele Zentren dies erst bei 7 mm praktizieren oder die Invasionstiefe sogar gar nicht berücksichtigen.

#### **5.4.2 Geschlechterverteilung**

Das Patientenkollektiv mit Spätmetastase besteht wie das Patientenkollektiv ohne Spätmetastase vorwiegend aus Männern (Tab. 25). Der Anteil an Frauen ist innerhalb des Kollektivs mit Spätmetastase allerdings deutlich größer als innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase: 13 von 44 Patienten mit einer Spätmetastase sind weiblich (29,5%), während 203 von 1175 Patienten ohne Spätmetastase weiblich sind (17,3%). Die Tendenz lässt sich vor allem bei Patienten mit einem Larynxkarzinom beobachten: Frauen machen innerhalb des Patientenkollektivs mit Spätmetastase einen Anteil von 40% aus, was einem Anteil von 12,5% innerhalb des Patientenkollektivs ohne Spätmetastase gegenüberzustellen ist. Das Geschlecht hat hier einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Spätmetastasen ( $p < 0,05$ ). Die Signifikanz wird allerdings nur in den Prozentzahlen augenscheinlich, da nur 10 Patienten mit einem Larynxkarzinom eine Spätmetastase aufgewiesen haben. Eine tendenziell ähnliche Beobachtung kann bei Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Hypopharynxkarzinom gemacht werden, allerdings ist der Einfluss hier statistisch nicht signifikant. Es liegt aktuell keine Literatur vor, die die hier vorgestellten Ergebnisse bestätigt bzw. widerlegt. Der Großteil anderer Untersuchungen hat keinen Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten von Spätmetastasen festmachen können (Asakage et al. 1998; Okamoto et al., 2002; Spector et al., 2001). Lim et al. berichten über eine erhöhte Inzidenz innerhalb des männlichen Patientenkollektivs (Lim et al., 2004), allerdings ist das Ergebnis nicht signifikant. Es ist jedoch zu betonen, dass sich außerordentlich wenige Untersuchungen mit der Identifikation von Faktoren, die auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätmetastasen hinweisen,

beschäftigen. Angaben über die Risikoverteilung zwischen den Geschlechtern liegen somit kaum vor. Der vorliegenden Beobachtung, dass Frauen mit einem Larynxkarzinom ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spätmetastasen haben, sollte gerade deshalb eine besondere Bedeutung beigemessen werden.

### 5.4.3 Nikotinkonsum

Der regelmäßige Nikotinkonsum spielt bei der Karzinogenese von Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege eine wichtige Rolle. Die Patienten der vorliegenden Arbeit gaben mehrheitlich regelmäßigen Tabakkonsum an, wobei zwischen dem Patientenkollektiv mit und dem ohne Spätmetastase kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rauchverhaltens zu erkennen ist: 79,5% der Patienten mit Spätmetastase sind Raucher und 82,7% der Patienten ohne Spätmetastase (Tab. 27). Der Konsum von Nikotin scheint somit innerhalb des Gesamtkollektivs keinen Einfluss auf das Auftreten von Spätmetastasen zu haben. Dies scheint auch plausibel, da davon ausgegangen werden kann, dass das Auftreten von Spätmetastasen von der Qualität der Therapie des Primärtumorleidens abhängt und weniger von Faktoren, die zur initialen Karzinogenese führen.

Die getrennte Betrachtung der anatomischen Lokalisationen der Malignome ergibt bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss des Nikotinkonsums auf das Auftreten von Spätmetastasen ( $p < 0,05$ ). Der Anteil der Raucher ist hier innerhalb des Kollektivs mit Spätmetastase deutlich niedriger als der Anteil der Raucher innerhalb des Patientenkollektivs ohne Spätmetastase: 6 von 13 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, bei denen eine Spätmetastase diagnostiziert worden ist, haben Nikotinkonsum an (46,2%) angegeben, während es bei den 162 Patienten ohne Spätmetastase 117 gewesen sind (72,2%).

Nur sehr wenige Patienten innerhalb des Kollektivs mit einem Karzinom der Mundhöhle sind in der vorliegenden Arbeit an einer Spätmetastase erkrankt. Es ist daher Vorsicht geboten, ein verringertes Risiko für die Entwicklung einer Spätmetastase prinzipiell allen Rauchern mit einem Mundhöhlenkarzinom zuzuordnen. Die anamnestischen Angaben bezüglich des Nikotinkonsums sind darüber hinaus schwierig zu bewerten. Sie sind sehr subjektiv und es muss davon ausgegangen werden, dass zum Diagnosezeitpunkt des Karzinoms eventuell mehr Patienten regelmäßig geraucht haben, als die vorliegende Datenerhebung suggeriert.

Die Risikobewertung des Rauchens wird in kaum einer Untersuchung thematisiert. Asakage et al. haben den Einfluss des Nikotinkonsums auf die Entwicklung von Spätmetastasen untersucht, konnten aber keinen Zusammenhang erkennen (Asakage et al., 1998). Weitere Forschungsarbeiten sind für eine zuverlässige Risikobewertung unabdingbar.

#### **5.4.4 Ausdehnung des Karzinoms**

Die lokale Ausbreitung des Karzinoms zeigt bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Spätmetastasen ( $p < 0,05$ ), allerdings ist die statistische Aussagekraft bei einer als klein zu bezeichnenden Fallzahl gering. Karzinome des Hypopharynx sind innerhalb des Patientenkollektivs mit Spätmetastase häufiger in einem frühen T-Stadium diagnostiziert worden als innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase (Tab. 29 und 30): 2 der 4 Patienten (50,0%) mit einer Spätmetastase wiesen einen malignen Tumor im T1-Stadium auf und jeweils 1 Patient (25,0%) im T3- bzw. T4-Stadium. Die Hypopharynxkarzinome der Patienten ohne Spätmetastase sind hingegen eher selten in einem niedrigen Stadium diagnostiziert worden: Nur 40 der 199 Patienten (20,1%) sind an einem Carcinoma in situ oder einem Karzinom im T1- oder T2-Stadium erkrankt. Die Beobachtung, dass die Malignome bei Patienten mit einer Spätmetastase tendenziell in einem weniger weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert worden sind als bei Patienten ohne Spätmetastase, kann auch bei Mundhöhlenkarzinomen und bei gemeinsamer Betrachtung aller anatomischen Lokalisationen gemacht werden, allerdings sind die Ergebnisse nicht signifikant.

Untersuchungen, die ähnliche Resultate zeigen, liegen in der Literatur nicht vor. Spector et al. konnten Spätmetastasen am häufigsten bei Patienten beobachten, bei denen ein Primärmalignom im T4-Stadium diagnostiziert wurde (Spector et al., 2001). Eine Untersuchung von Kurokawa et al. hat ein erhöhtes Risiko für Spätmetastasen bei Karzinomen ergeben, die größer als 3 cm sind (Kurokawa et al., 2002). Die Mehrheit der in der gegenwärtigen Literatur vorliegenden Untersuchungen sieht keinen signifikanten Einfluss der Tumorgröße auf das Auftreten von Spätmetastasen (Asakage et al., 1998; Lim et al., 2004; Okamoto et al., 2002). Die Analysen, die keinen Einfluss der Tumorgröße erkennen konnten, haben ebenso wie Kurokawa et al. nur Karzinome der Zunge im T1- und T2-Stadium ohne Befall der Halslymphknoten berücksichtigt, während die vorliegende Arbeit Karzinome der

gesamten Luft- und oberen Speisewege ohne Einschränkungen bezüglich des Tumorstadiums betrachtet.

Besagte Untersuchungen deklarieren hingegen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spätmetastasen bei einer Invasionstiefe des Karzinoms von über 4 mm (Asakage et al., 1998; Kurokawa et al., 2002; Lim et al., 2004). Asakage et al. konnten bei 70% der Patienten, deren Karzinom eine Invasionstiefe von über 4 mm aufwies, die Entwicklung einer Spätmetastase beobachten (Asakage et al., 1998). Angaben über die Invasionstiefe liegen für die Patienten der hier vorgestellten Arbeit nicht regelmäßig vor, sodass der Einfluss an dieser Stelle nicht beurteilt werden kann.

Eine denkbare Erklärung für die in der vorliegenden Untersuchung gemachte Beobachtung ist, dass Patienten mit niedrigen Tumorstadien seltener einer elektiven Neck dissection unterzogen werden und deswegen häufiger Spätmetastasen entwickeln. Die Häufigkeit einer Neck dissection unterscheidet sich allerdings nicht wesentlich zwischen den Tumorstadien: 40% der Patienten mit einem Karzinom im T1- oder T2-Stadium wurden mithilfe einer Ausräumung der Lymphknoten therapiert, während es bei den Patienten mit einem Karzinom im T3- oder T4-Stadium 50% waren.

#### **5.4.5 N-Status und Ausräumung der Lymphknoten**

Patienten mit einer Spätmetastase zeigten zum Diagnosezeitpunkt des Karzinoms klinisch seltener einen Befall der Halslymphknoten als Patienten ohne Spätmetastase (Tab. 29 und 30): 56,8% der Patienten, bei denen im weiteren Verlauf eine Spätmetastase diagnostiziert wurde, haben bei Erstvorstellung die Nodalkategorie N0 aufgewiesen, während es bei den Patienten ohne Spätmetastase nur 46,9% waren ( $p > 0,05$ ). Auch diese Beobachtung korreliert gut mit der Annahme, dass das Auftreten von Spätmetastasen von der effizienten Therapie des Primärtumors abhängt. Werden hierbei okkulte Metastasen nicht erkannt und entsprechend behandelt, steigt die Wahrscheinlichkeit von Spätmetastasen. Diese Hypothese lässt sich in dem hier untersuchten Patientenkollektiv jedoch nicht verifizieren, da eine Neck dissection zusätzlich zur Therapie des Karzinoms bei 24 Patienten (54,5%) innerhalb des Kollektivs mit Spätmetastase erfolgte und bei 587 Patienten (50,0%) innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase (Tab. 34). Da diese Auswertung ohne Berücksichtigung der initialen N-Kategorie durchgeführt wurde, lässt sich hieraus allerdings keine wertende Schlussfolgerung ableiten.

Es liegen auch hier kaum Untersuchungen vor, die sich mit dem Einfluss des Lymphknotenstatus auf die Entwicklung von Spätmetastasen befassen. Spector et al. haben gehäuft Spätmetastasen bei Patienten mit positiven Lymphknotenstatus beobachten können und beschreiben ein dreifach erhöhtes Risiko für Patienten mit dem Nodalstadium N2 und N3 (Spector et al., 2001).

Die häufigere Durchführung einer Bestrahlung bei Patienten mit einem Befall der Lymphknoten ist dagegen eine mögliche Erklärung für die bei diesen Patienten seltener auftretenden Spätmetastasen. 41,4% der Patienten ohne Spätmetastase sind bestrahlt worden im Vergleich zu 31,8% der Patienten mit Spätmetastase. Diese Beobachtung zeigt allerdings ebenfalls keine statistische Signifikanz. Die Mehrheit der Patienten (70,1%), die eine Spätmetastase entwickelt hat, weist zum Diagnosezeitpunkt des malignen Tumors den Lymphknotenstatus N0 oder N1 auf und von diesen haben nur 16,1% eine Strahlentherapie erhalten. Dementsprechend kommt der elektiven Neck dissection zur Diagnostik okkultter Metastasen eine besondere Bedeutung zu.

Einige Untersuchungen thematisieren die Notwendigkeit einer Neck dissection auch bei Patienten mit unauffälligem Lymphknotenstatus. Die Diskussion spielt bei der Annahme, dass Spätmetastasen auf dem Boden okkultter Halslymphknotenmetastasen entstehen, auch für die hier vorgestellte Arbeit eine Rolle. Ho et al. und Shah et al. empfehlen eine Neck dissection wegen der hohen Inzidenz okkultter Lymphknotenmetastasen auch bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus in Erwägung zu ziehen (Ho et al., 1992; Shah, 1990). Ambrosch et al. konnten bei 7,9% der Patienten Mikrometastasen in klinisch unauffälligen Neck dissection-Präparaten detektieren und sehen in der Invasionstiefe des Karzinoms den einzigen Risikofaktor für die Entwicklung solcher Metastasen. Sie halten eine elektive Ausräumung der Halslymphknoten unter Berücksichtigung der Invasionstiefe des Karzinoms bei klinisch nicht befallenen Lymphabflusswegen ebenfalls für indiziert (Ambrosch et al., 1995). Die etablierten Indikationen für eine elektive Neck dissection sind in der Einleitung zu diesem Kapitel dargestellt. Knappe et al. sprechen sich hingegen aufgrund der Kosten-Nutzen-Analyse gegen elektive Neck dissections aus. Das Vorgehen würde ihrer Ansicht nach bis zu 80% unnötige Operationen mit der damit verbundenen Morbidität bedeuten (Knappe et al., 2000). Auch andere Untersuchungen sehen keinen Vorteil gegenüber einer intensiven und sorgfältigen Nachsorge (Khafif et al., 1991; Nieuwenhuis et al., 2002).

### 5.4.6 Überlebensdaten

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen reduziert die Überlebensraten betroffener Patienten dramatisch (Knappe et al., 2000; Som, 1992). Die Beobachtung trifft in der vorliegenden Arbeit auch für das Auftreten von Spätmetastasen zu. Patienten mit einem Mundhöhlen-, Oropharynx- oder Larynxkarzinom, bei denen zusätzlich eine Spätmetastase diagnostiziert wurde, haben deutlich kürzere Überlebenszeiten als Patienten ohne Spätmetastase (Tab. 35). Der Einfluss ist bei Oropharynxkarzinomen besonders ausgeprägt: Die Überlebenszeit liegt bei Patienten mit einer Spätmetastase bei Oropharynxkarzinomen im Mittel bei 28,6 Monaten und bei Patienten ohne Spätmetastase im Mittel bei 56,2 Monaten, wobei die Beobachtung nur auf 17 Patienten mit einer Spätmetastase fußt. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Larynxkarzinom verringert sich durch das Auftreten einer Spätmetastase jeweils um ca. 6 Monate. Patienten, die an einem Hypopharynxkarzinom erkrankt sind, weisen hingegen mit Spätmetastase paradoxer Weise eine längere Überlebenszeit auf (58,7 Monate) als Patienten ohne Spätmetastase (40,1 Monate). Nur 4 Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom sind allerdings an einer Spätmetastase erkrankt, sodass das Ergebnis nur bedingt aussagekräftig ist. Eine Untersuchung von Kurokawa et al. konnte bei Patienten mit einer Spätmetastase verminderte Überlebensraten verzeichnen (Kurokawa et al., 2002).

Weitere Untersuchungen sind anzustreben, damit der Entstehung von Spätmetastasen vorgebeugt und somit das Überleben der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege verlängert werden kann.

Die kleinen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen der Patienten mit Zweitkarzinom bzw. Spätmetastase schränken die statistische Aussagekraft teilweise ein und sind eine Limitierung der vorliegenden Arbeit. Das gesamte Patientenkollektiv ist sehr umfangreich und somit eine Stärke der Untersuchung, allerdings beziehen sich die statistischen Berechnungen jeweils nur auf die Gruppe einer Lokalisation und dort sind teilweise nur wenige Patienten mit Zweitkarzinom bzw. Spätmetastase. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die statistische Auswertung jeweils nur den Einfluss eines Aspekts auf das Auftreten von Zweitkarzinomen bzw. Spätmetastasen untersucht. Es ist nicht berücksichtigt worden, wie sich verschiedene Faktoren untereinander verhalten, da Verknüpfungen mehrerer Gesichtspunkte nicht untersucht worden sind.

## 6. Zusammenfassung

Plattenepithelkarzinome der Luft- und oberen Speisewege stehen in der Häufigkeit an sechster Stelle der Krebserkrankungen weltweit. Die Therapieoptionen und -erfolge, sowie die Lebenserwartung und -qualität betroffener Patienten können durch das Auftreten von Zweitkarzinomen limitiert werden, welche bei Plattenepithelkarzinomen der Luft- und oberen Speisewege häufiger zu beobachten sind als bei anderen Krebserkrankungen. Der Lymphknotenstatus ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten mit einem Malignom im Kopf- und Halsbereich. Eine besondere Bedeutung im Erkrankungsverlauf der Patienten kommt dem Auftreten von Spätmetastasen zu. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen zu identifizieren, da eine hinreichende Erklärung für die Entstehung derartiger Erkrankungsverläufe in der Literatur nicht vorliegt.

Das Patientenkollektiv der hier vorgestellten Arbeit umfasst 1.219 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx, die in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in dem Zeitraum von 1998 bis 2008 behandelt worden sind. Die Patientendaten sind retrospektiv anhand der Krankenakten mithilfe von standardisierten Dokumentationsbögen und der Statistik-Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ausgewertet worden.

Vierundfünfzig der 1.219 Patienten sind an einem Zweitkarzinom im Kopf- und Halsbereich erkrankt (4,4%), von denen 15 synchron diagnostiziert worden sind (27,8% der Zweitkarzinome und 1,2% des gesamten Patientenkollektives). 62 Patienten haben darüber hinaus ein Zweitkarzinom im Bronchialsystem oder Ösophagus aufgewiesen, von denen wiederum 9 synchron aufgetreten sind. Die meisten Zweitkarzinome innerhalb des HNO-Bereichs waren im Oropharynx lokalisiert, während der Indextumor am häufigsten in der Mundhöhle lokalisiert ist. Zwei Zweitkarzinome innerhalb des HNO-Bereichs und 3 im Bronchialsystem oder Ösophagus wurden ausschließlich mithilfe der Panendoskopie diagnostiziert, ohne dass vorher der Verdacht auf ein Zweitkarzinom bestanden hat. Der finanzielle und zeitliche Aufwand einer Panendoskopie scheint aber trotz der in Hinblick auf die Diagnose des Zweitkarzinoms selten bestehende Notwendigkeit des Eingriffes gerechtfertigt.

Der Alkoholkonsum zeigt bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Zweitkarzinomen, wobei der subjektive Charakter der Angaben der Patienten über ihren Alkoholkonsum bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Das Oro- bzw. Hypopharynxkarzinom von Patienten ohne Zweitkarzinom ist tendenziell in einem höheren T-Stadium diagnostiziert worden als von Patienten mit Zweitkarzinom, was vermutlich auf die längere Überlebenszeit und die daraus resultierende erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms zurückzuführen ist. Das Ergebnis erreicht statistische Signifikanz.

Vierundvierzig der 1.219 Patienten (3,6%) aus dem hier vorgestellten Patientenkollektiv sind an einer Spätmetastase erkrankt, wobei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom mit einer Inzidenz von 7,4% prozentual am häufigsten betroffen waren. Der Anteil an Frauen ist innerhalb des Kollektivs mit Spätmetastase deutlich größer als innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase. Das Ergebnis erreicht bei Patienten mit einem Larynxkarzinom statistische Signifikanz, die aufgrund der geringen absoluten Zahlen der Patienten mit Spätmetastase allerdings nur bei Betrachtung der Prozentzahlen augenscheinlich wird. Das Kollektiv mit Spätmetastase umfasst innerhalb der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom einen statistisch signifikant kleineren Anteil an Rauchern als das Patientenkollektiv ohne Spätmetastase, wobei auch hier berücksichtigt werden muss, dass nur 13 Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom eine Spätmetastase entwickelt haben. Karzinome des Hypopharynx sind innerhalb des Patientenkollektivs mit Spätmetastase tendenziell in einem früheren T-Stadium diagnostiziert worden als innerhalb des Kollektivs ohne Spätmetastase. Die Überlebenszeiten der Patienten mit einer Spätmetastase sind vor allem bei Oropharynxkarzinomen deutlich kürzer als bei Patienten ohne Spätmetastase.

Es liegen außerordentlich wenig Untersuchungen in der gegenwärtigen Literatur vor, die sich mit der Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung von Spätmetastasen beschäftigen. Weitere Untersuchungen sind anzustreben, damit der Entstehung von Spätmetastasen vorgebeugt und somit die Lebensdauer und -qualität der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege verbessert werden kann.

Die vorliegende Arbeit ergibt insgesamt, dass Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom das größte Risiko haben, an einem Zweitkarzinom oder einer Spätmetastase zu erkranken. Vierzehn der 175 Patienten innerhalb dieser Gruppe haben ein Zweitkarzinom aufgewiesen und 13 eine Spätmetastase. 15,4% der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom haben somit

eins der Krankheitsbilder entwickelt und sollten dementsprechend besonders eng nachkontrolliert werden.

Die Inzidenz von Spätmetastasen ist in der vorliegenden Untersuchung mit 3,6% im Vergleich zu der gegenwärtigen Literatur auffallend niedrig. Das Ergebnis bestätigt das Konzept der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, bei einer Invasionstiefe von 4 mm und bei Lymphangiosis carcinomatosa eine elektive Neck dissection durchzuführen.

## 7. Literaturverzeichnis

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, 68-73

Ambrosch,P., Veltmaat,S., Kron,M. (2004): The effectiveness of follow-up care in tumour patients in the early detection of metachronous second primary tumours after curative detection of carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich.*, 98, 251-257

Ambrosch,P., Kron,M., Fischer,G., Brinck,U. (1995): Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck*, 17, 473-479

Ansary-Moghaddam,A., Huxley,R.R., Lam,T.H., Woodward,M. (2009): The risk of upper aero digestive tract cancer associated with smoking, with and without concurrent alcohol consumption. *Mt. Sinai J. Med.*, 76, 392-403

Asakage,T., Yokose,T., Mukai,K., Tsugane,S., Tsubono,Y., Asai,M., Ebihara,S. (1998): Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer*, 82, 1443-1448

Atkinson,D., Fleming,S., Weaver,A. (1982): Triple endoscopy. A valuable procedure in head and neck surgery. *Am. J. Surg.*, 144, 416-419

Blot,W.J., McLaughlin,J.K., Winn,D.M., Austin,D.F., Greenberg,R.S., Preston-Martin,S., Bernstein,J., Schoenberg,J.B., Stemhagen,A., Fraumeni,J.F. (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.*, 48, 3282-7

Boysen,M., Loven,J.O. (1993): Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncol.*, 32, 283-288

Chuang,C.S, Scelo,G., Tonita,J.M., Tamaro,S., Jonasson,J.G., Kliewer,E.V., Hemminki,K., Weiderpass,E., Pukkala,E., Tracey,E., Friis,S., Pompe-Kirn,V., Brewster,D.H., Martos,C., Chia,K.S., Boffetta,P., Brennan,P., Hashibe,M. (2008): Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Int. J. Cancer*, 123, 2390-2396

Cooper,J.S., Pajak,T.F., Rubin,P., Tupchong,L., Brady,L.W., Leibel,S.A., Laramore,G.E., Marcial,V.A., Davis,L.W., Cox,J.D. (1989): Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on RTOG experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17, 449-456

Dammer,R., Bonkowski,V., Kutz,R., Friesenecker,J., Schüsselbauer,T. (1999): Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie. *Mund Kiefer Gesichtschir.*, 3, 61-66

Day,G.L., Blot,W.J. (1992): Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer*, 70, 14-19

Day,G.L., Blot,W.J., Shore,R.E., McLaughlin,J.K., Austin,D.F., Greenberg,R.S., Liff,J.M., Preston-Martin,S., Sarkar,S., Schoenberg,J.B., Fraumeni,J.F. (1994): Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 131-137

Davidson,J., Gilbert,R., Irish,J., Witterick,I., Brown,D., Birt,D., Freeman,J., Gullane,P. (2000): The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head Neck*, 22,449-454

DeVries,N., Van der Waal,I., Snow,G.B. (1986): Multiple primary tumours in oral cancer. *Int. J. Oral Maxillofaci. Surg.*, 15, 85-87

Dhooge,I.J., De Vos,M., Van Cauwenberge,P.B. (1998): Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope*, 108, 250-256

Di Martino,E., Rieger,M., Hassan,H.A., Hausmann,R., Reinecke,T., Lohmann,M., Westhofen,M. (2000): Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies. *Laryngorhinootologie*, 79, 711-718

Do,K.A., Johnson,M.M., Doherty,D.A., Lee,J.J., Wu,X.F., Dong,Q., Hong,W.K., Khuri,F.R., Fu,K.K., Spitz,M.R. (2003): Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol. *Cancer Causes Control*, 14, 131-138

Duray,A., Demoulin,S., Hubert,P., Delvenne,P., Saussez,S. (2010): Immune suppression in head and neck cancer: a review. *Clin. Dev. Immunol.*, 2010, 701657

Efflom,O.A., Adeyemo,W.L., Omitola,O.G., Ajayi,O.F., Emmanuel,M.M., Gbotolorun,O.M. (2008): Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 66, 1595-1599

Erisen,L., Basut,O., Tezel,I., Onart,S., Arat,M., Hizalan,I., Coskun,H. (1996): Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 15, 225-229

Franceschi,S., Bidoli,E., Negri,E., Barbone,F., LaVecchia,C. (1994): Alcohol and cancer of the upper aerodigestive tract in men and women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 3, 299-304

Gallegos-Hernandez,J.F. (2006): Head and neck cancer. Risk factors and prevention. *Cir. Cir.*, 74, 287-293

Ho,C.M., Lam,K.H., Wei,W.I., Lau,S.K., Mal,L.K. (1992): Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck*, 14, 359-363

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, 520-524

Hoffmann,M., Ihloff,A.S., Görögh,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, 1595-1602

Hsairi,M., Luce,D., Point,D., Rodriguez,J., Brugere,J., Leclerc,A. (1989): Risk factors for simultaneous carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 11, 426-430

Hujala,K., Sipilä,J., Grenman,R. (2005): Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 262, 17-20

Johnson,N. (2001): Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J. Dent. Educ.*, 65, 328-339

Jones,A.S., Morar,P., Phillips,D.E., Field,J.K., Husband,D., Helliwell,T.R. (1995): Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 75, 1343-53

Jovanovic,A., van der Tol, I.G., Schulten,E.A., Kostense,P.J., de Vries,N., Snow,G.B., van der Waal,I. (1994): Risk of multiple primary tumors following oral squamous-cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 56, 320-323

Khafif,R.A., Gelbfish,G.A., Tepper,P., Attie,J.N. (1991): Elective radical neck dissection in epidermoid cancer of the head and neck. A retrospective analysis of 853 cases of mouth, pharynx, and larynx cancer. *Cancer*, 67, 67-71

Khuri,F.R., Kim,E.S., Lee,J.J., Winn,R.J., Benner,S.E., Lippmann,S.M., Fu,K.K., Cooper,J.S., Vokes,E.E., Chamberlain,R.M., Williams,B., Pajak,T.F., Goepfert,H., Hong,W.K. (2001): The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor

incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 10, 823-829

Knappe,M., Louw,M., Gregor,R.T. (2000): Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 126, 1091-1096

Kramer,F.J., Janssen,M., Eckardt,A. (2004): Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin. Oral Investig.*, 8, 56-62

Kruk-Zagajewska,A., Szmeja,Z., Piatkowski,K., Pazdrowski,J., Karlik,M. (2001): Oral cavity and oropharyngeal carcinomas in the materials of the university of medical science, ENT department, in poznan, in years 1980-1999. *Otolaryngol. Pol.*, 55, 377-382

Kurokawa,H., Yamashita,Y., Takeda,S., Zhang,M., Fukuyama,H., Takahashi,T. (2002): Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck*, 24, 731-736

Lamprecht,J., Lamprecht,A., Morgenstern,C. (1983): Multiple tumors in the upper aerodigestive tract - a retrospective study. *Laryngol. Rhinol. Otol.*, 62, 499-501

Larson,J.T., Adams,G.L., Fattah,H.A. (1990): Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 103, 14-24

Lawson,S., Som,M. (1975): Second primary cancer after irradiation of laryngeal cancer. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 84, 771-775

Licciardello,J.T., Spitz,M.R., Hing,W.K. (1989): Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus and lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17, 467-476

Lim,S.C., Zhang,S., Ishii,G., Endoh,Y., Kodama,K., Miyamoto,S., Hayashi,R., Ebihara,S., Cho,J.S., Ochiai,A. (2004): Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin. Cancer Res.*, 10, 166-172

Lippman,S.M., Spitz,M., Trizna,Z., Benner,S.E., Ki Hong,W. (1994): Epidemiology, biology and chemoprevention of aerodigestive cancer. *Cancer*, 74, 2719-2725

Lopez Molla,C., Estelles Ferriol,E., Carrasco Llatas,M., Seijas Rosales,T., Morales Suarez-Varela,M., Dalmau Galofre,J. (2008): Malignant multiple neoplasms in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, 59, 427-432

Maier,H., Weidauer,H. (1995): Alcohol drinking and tobacco smoking are the chief risk factors for ENT tumor. Increased incidence of the mouth cavity, pharyngeal and laryngeal carcinomas. *Fortschr. Med.*, 113, 157-160

Maier,H., Dietz,A., Gewelke,U., Seitz,H.K., Heller,W.D. (1990): Tobacco- and alcohol-associated cancer risk of the upper respiratory and digestive tract. *Laryngorhinootologie*, 69, 505-511

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

McGuirt,W.F., Matthews,B., Koufman,J.A. (1982): Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer. A prospective, sequential panendoscopic study. *Cancer*, 50, 1195-1199

Morris,L.G., Sikora,A.G., Patel,S.G., Hayes,R.B., Ganly,I. (2011): Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 29, 739-746

Nieuwenhuis,E.J., Castelijns,J.A., Pijpers,R., Van den Brekel,M.W., Brakenhoff,R.H., Van der Waal,I., Snow,G.B., Leemans,C.R. (2002): Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage

oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck*, 24, 282-289

Ogden, G.R. (1991): Second malignant tumours in head and neck cancer. *BMJ*, 302, 193-194

Okamoto, M., Nishimine, M., Kishi, M., Kirita, T., Sugimura, M., Nakamura, M., Konishi, N. (2002): Prediction of delayed neck metastasis in patients with stage I/II squamous cell carcinoma of the tongue. *J. Oral Pathol. Med.*, 31, 227-233

Panosetti, E., Arnold, W., Müller, W. (1990): Site and incidence of multiple cancers in patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Laryngorhinootologie*, 69, 449-453

Parker, J.T., Hill, J.H. (1988): Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope*, 98, 147-149

Pelucchi, C., Gallus, S., Garavello, W., Bosetti, C., La Vecchia, C. (2008): Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur. J. Cancer Prev.*, 17, 340-344

Rennemo, E., Zätterström, U., Boysen, M. (2011): Synchronous second primary tumors in 2016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *Laryngoscope*, 121, 304-309

Ricard, A.S., Majoufre-Lefebvre, C., Demeaux, H., Siberchicot, F., Zwetyenga, N. (2007): Simultaneous squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 108, 509-512

Rivelli, V., Luebbers, H.T., Weber, F.E., Cordella, C., Grätz, K.W., Kruse, A.L. (2011): Screening recurrence and lymph node metastases in head and neck cancer: the role of computer tomography in follow-up. *Head Neck Oncol.*, 3, 18

Sant,M., Aareleid,T., Berrino,F., Bielska Lasota,M., Carli,P.M., Faivre,J., Grosclaude,P., Hedelin,G., Matsuda,T., Moller,H., Möller,T., Verdecchia,A., Capocaccia,R., Gatta,G., Micheli,A., Santaquilani,M., Roazzi,P., Lisi,D., EUROCARE Working Group (2003): EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann. Oncol.*, 14, 61-118

Schwartz,L.H., Ozsahin,M., Zhang,G.N., Touboul,E., DeVataire,F., Andolenko,P., Lacau-Saint-Guily,J., Laugier,A., Schlienger,M. (1994): Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, 74, 1933-1938

Shah,J.P. (1990): Pattern of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am. J. Surg.*, 160, 405-409

Shiga,K., Tateda,M., Katagiri,K., Nakanome,A., Ogawa,T., Asada,Y., Kato,K., Kobayashi,T. (2011): Distinct features of second primary malignancies in head and neck cancer patients in japan. *Tohoku J. Exp. Med.*, 225, 5-12

Silverman,S.Jr., Gorsky,M., Greenspan,D. (1983): Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J. Am. Dent. Assoc.*, 106,33-35

Slaughter,D.P., Southwick,H.W., Smejkal,W. (1953): “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6, 963-968

Som,P.M. (1992): Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 158, 961-969

Spector,J.G., Sessions,D.G., Haughey,B.H., Chao,K.S., Simpson,J., El Mofty,S., Perez,C.A. (2001): Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*, 111, 1079-1087

Tandon,D.A., Bahadur,S., Rath,G.K., Mohanti,B.K. (1996): Synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: A nine year study. *Indian J. Otolaryngol.*, 48, 205-209

Tepperman,B.S., Fitzpatrick,P.J. (1981): Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet.*, 12, 547-549

van den Brekel,M.W., Castelijns,J.A., Reitsma,L.C., Leemans,C.R., Van der Waal,I., Snow,G.B. (1999): Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 125, 153-156

van den Brekel,M.W., van der Waal,I., Meijer,C.J., Freeman,J.L., Castelijns,J.A., Snow,G.B. (1996): The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope*, 106, 987-991

Warren,S., Gates,O. (1932): Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am. J. Cancer*, 16, 1358-1414

Winter,D. (2008): Stellenwert der Sonographie in der posttherapeutischen Nachsorge von Kopf-Halskarzinompatienten im Hinblick auf das Auftreten von Halsmetastasen bzw. Halsmetastasenrezidiven. *Med. Diss., Lübeck*

Zygogianni,A., Kyrgias,G., Mystakidou,K., Antypas,C., Kouvaris,J., Papadimitriou,C., Armonis,V., Alkati,H., Kouloulis,V. (2011): Potential role of the alcohol and smoking in the squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the current literature and new perspectives. *Asian Pac. J. Cancer Preview*, 12, 339-44

## 8. Anhang

<b>Tumor-lokalisation</b>	<b>Lokalrezidiv</b>	<b>lokoregionäres Rezidiv</b>	<b>Rezidivmetastase</b>	<b>Fernmetastase</b>
<b>Mundhöhle</b>	17 (9,7%)	13 (7,4%)	9 (5,1%)	6 (3,4%)
<b>Oropharynx</b>	38 (8,4%)	11 (2,4%)	9 (2,0%)	28 (6,2%)
<b>Larynx</b>	41 (10,6%)	13 (3,4%)	1 (0,3%)	12 (3,1%)
<b>Hypopharynx</b>	10 (4,9%)	2 (1,0%)	7 (3,4%)	13 (6,4%)
<b>gesamt</b>	106 (8,7%)	39 (3,2%)	26 (2,1%)	59 (3,2%)

Tab.7: Rezidivhäufigkeit des gesamten Patientenkollektives

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Schätzer</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>Median</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>
<b>Mundhöhle</b>	46,9	3,5	29	11,9 - 46,1
<b>Oropharynx</b>	46,5	2,3	26	18,6 - 33,4
<b>Larynx</b>	74,9	3,7	54	35,8 - 72,2
<b>Hypopharynx</b>	34,7	3,2	16	11,7 - 20,3

Tab.8: Rezidivfreie Überlebenszeiten (Angaben in Monaten) des gesamten Patientenkollektives

<b>Tumorlokalisation</b>	<b>Schätzer</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>Median</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>
<b>Mundhöhle</b>	59,0	3,7	60	41,7 - 78,3
<b>Oropharynx</b>	55,5	2,4	47	36,1 - 57,9
<b>Larynx</b>	88,2	3,8	-	-
<b>Hypopharynx</b>	41,1	3,5	23	16,3 - 29,7

Tab.9: Gesamtüberlebenszeit (Angaben in Monaten) des gesamten Patientenkollektives

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Zweitkarzinom				Patienten ohne Zweitkarzinom			
	<50 Jahre alt	50-60 Jahre alt	60-70 Jahre alt	>70 Jahre alt	<50 Jahre alt	50-60 Jahre alt	60-70 Jahre alt	>70 Jahre alt
<b>Mundhöhle</b>	1 (7,1%)	6 (42,9%)	6 (42,9%)	1 (7,1%)	34 (21,3%)	42 (26,3%)	52 (32,5%)	32 (20%)
<b>Oropharynx</b>	2 (10,0%)	9 (45,0%)	8 (40,0%)	1 (5,0%)	61 (14,2%)	148 (34,4%)	148 (34,4%)	73 (17%)
<b>Larynx</b>	0 (0,0%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	36 (9,8%)	99 (27,1%)	131 (35,8%)	100 (27,3%)
<b>Hypopharynx</b>	1 (11,1%)	5 (55,0%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)	20 (10,4%)	70 (36,5%)	67 (34,9%)	35 (18,2%)
<b>gesamt</b>	4 (7,4%)	24 (44,4%)	20 (37,0%)	6 (11,1%)	151 (13,2%)	359 (31,3%)	398 (34,7%)	240 (20,8%)

Tab.13: Gegenüberstellung der Altersverteilung der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Zweitkarzinom			Patienten ohne Zweitkarzinom		
	Laser- resektion	primäre Radio-/ Chemo- therapie	sonstige Therapie	Laser- resektion	primäre Radio-/ Chemo- therapie	sonstige Therapie
<b>Mundhöhle</b>	13 (92,9%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	124 (77,5%)	26 (16,3%)	10 (6,3%)
<b>Oropharynx</b>	14 (70,0%)	5 (25,0%)	1 (5,0%)	247 (57,4%)	138 (32,1%)	45 (10,5%)
<b>Larynx</b>	9 (81,8%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	236 (64,5%)	21 (5,7%)	109 (29,8%)
<b>Hypopharynx</b>	4 (44,4%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	72 (53,7%)	54 (40,3%)	8 (6,0%)
<b>gesamt</b>	40 (74,1%)	8 (14,8%)	6 (11,1%)	679 (62,3%)	239 (21,9%)	172 (15,8%)

Tab.18: Gegenüberstellung der Therapien der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

<b>Lokalisation Indextumor</b>	<b>Patienten mit Zweitkarzinom</b>		<b>Patienten ohne Zweitkarzinom</b>	
	<b>Neck dissection</b>	<b>keine Neck dissection</b>	<b>Neck dissection</b>	<b>keine Neck dissection</b>
<b>Mundhöhle</b>	8 (57,1%)	6 (42,9%)	81 (50,6%)	79 (49,4%)
<b>Oropharynx</b>	12 (60,0%)	8 (40,0%)	241 (56,0%)	189 (44,0%)
<b>Larynx</b>	7 (63,6%)	4 (36,4%)	134 (36,6%)	232 (63,4%)
<b>Hypopharynx</b>	6 (66,7%)	3 (33,3%)	116 (60,4%)	76 (39,6%)
<b>gesamt</b>	33 (61,1%)	21 (38,9%)	572 (49,8%)	576 (50,2%)

Tab.20: Gegenüberstellung der Häufigkeiten einer Neck dissection bei Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

	<b>Patienten mit Zweitkarzinom</b>	<b>Patienten ohne Zweitkarzinom</b>
<b>Lokalrezidiv</b>	3 (5,6%)	100 (8,7%)
<b>lokoregionäres Rezidiv</b>	2 (3,7%)	36 (3,1%)
<b>Rezidivmetastase</b>	2 (3,7%)	24 (2,1%)
<b>Fernmetastase</b>	2 (3,7%)	59 (5,1%)
<b>Spätmetastase</b>	2 (3,7%)	40 (3,5%)

Tab.21: Gegenüberstellung der Rezidivhäufigkeit der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom

Lokalisation Indextumor	Patienten mit Zweitkarzinom				Patienten ohne Zweitkarzinom			
	Schätzer	Standard- fehler	Median	95%-KI	Schätzer	Standard- fehler	Median	95%-KI
<b>Mundhöhle</b>	49,6	10,6	70	0,0 - 152,8	46,7	3,7	29	11,9 - 46,0
<b>Oropharynx</b>	43,3	6,1	61	29,5 - 92,4	46,6	2,4	26	19,3 - 32,7
<b>Larynx</b>	51,8	8,9	61	26,4 - 95,6	75,3	3,8	51	31,1 - 70,9
<b>Hypopharynx</b>	36,8	10,8	16	7,4 - 24,6	33,5	3,2	15	10,6 - 19,4

Tab.22: Gegenüberstellung der rezidivfreien Überlebenszeit der Patienten mit und ohne Zweitkarzinom (Angaben in Monaten)

Tumor- lokalisation	Patienten mit Spätmetastase				Patienten ohne Spätmetastase			
	<50 Jahre alt	50-60 Jahre alt	60-70 Jahre alt	>70 Jahre alt	<50 Jahre alt	50-60 Jahre alt	60-70 Jahre alt	>70 Jahre alt
<b>Mundhöhle</b>	2 (15,4%)	2 (15,4%)	5 (38,5%)	4 (30,7%)	33 (20,4%)	47 (29,0%)	53 (32,7%)	29 (17,9%)
<b>Oropharynx</b>	4 (23,5%)	7 (41,2%)	2 (11,8%)	4 (23,5%)	61 (13,9%)	152 (34,7%)	153 (34,9%)	72 (16,4%)
<b>Larynx</b>	3 (30,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	1 (10,0%)	34 (9,0%)	103 (27,4%)	136 (36,2%)	103 (27,4%)
<b>Hypopharynx</b>	1 (25,0%)	2 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	20 (10,1%)	75 (37,7%)	70 (35,2%)	34 (17,0%)
<b>gesamt</b>	10 (22,7%)	14 (31,8%)	10 (22,7%)	10 (22,7%)	148 (12,6%)	377 (32,1%)	412 (35,1%)	238 (20,3%)

Tab.26: Gegenüberstellung der Altersverteilung der Patienten mit und ohne Spätmetastase

Tumor- lokalisation	Alkoholkonsum					
	Patienten mit Spätmetastase			Patienten ohne Spätmetastase		
	hoch	gering	kein	hoch	gering	kein
<b>Mundhöhle</b>	2 (15,4%)	6 (46,1%)	5 (38,5%)	59 (36,4%)	54 (33,3%)	49 (30,3%)
<b>Oropharynx</b>	9 (52,9%)	3 (17,7%)	5 (29,4%)	147 (34,0%)	154 (35,7%)	131 (30,3%)
<b>Larynx</b>	4 (40,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	119 (32,1%)	147 (39,6%)	105 (28,3%)
<b>Hypopharynx</b>	3 (75,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	92 (46,4%)	55 (27,8%)	51 (25,8%)
<b>gesamt</b>	18 (40,9%)	13 (29,5%)	13 (29,5%)	417 (35,9%)	410 (35,2%)	336 (28,9%)

Tab.28: Gegenüberstellung des Alkoholkonsums der Patienten mit und ohne Spätmetastase

Tumor- lokalisation	Patienten mit Spätmetastase			Patienten ohne Spätmetastase		
	Laser- resektion	primäre Radio-/ Chemo- therapie	sonstige Therapie	Laser- resektion	primäre Radio-/ Chemo- therapie	sonstige Therapie
<b>Mundhöhle</b>	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	126 (77,8%)	25 (15,4%)	11 (6,8%)
<b>Oropharynx</b>	11 (64,7%)	4 (23,5%)	2 (11,8%)	254 (58,0%)	138 (31,5%)	46 (10,5%)
<b>Larynx</b>	6 (60,0%)	0 (0,0%)	4 (40,0%)	245 (65,2%)	22 (5,8%)	109 (29,0%)
<b>Hypopharynx</b>	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	74 (53,6%)	56 (40,6%)	8 (5,8%)
<b>gesamt</b>	32 (72,7%)	6 (13,6%)	6 (13,6%)	699 (62,8%)	241 (21,6%)	174 (15,6%)

Tab.31: Gegenüberstellung der Therapien bei Patienten mit und ohne Spätmetastase

	<b>Therapie</b>				
	<b>Laserresektion</b>	<b>Laryngektomie</b>	<b>endolaryng. laserchir. Larynxteil- resektion</b>	<b>primäre Radio-/ Chemotherapie</b>	<b>sonstige Therapie</b>
<b>Patienten mit Spätmetastase</b>	6 (60,0%)	0 (0,0%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Patienten ohne Spätmetastase</b>	245 (65,2%)	65 (17,3%)	35 (9,3%)	22 (5,8%)	9 (2,4%)

Tab.32: Gegenüberstellung der Therapien bei Larynxkarzinomen mit und ohne Spätmetastase

## **Danksagung**

Frau Prof. Dr. Petra Ambrosch danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation und für die zur Verfügung gestellten Daten.

Ich danke Dr. Saskia Pfannenschmidt für ihre Hilfestellungen und die Beantwortung vieler Fragen.

Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik möchte ich für die statistische Bearbeitung der Daten danken.

Ein großes Dankeschön auch an Petra Kolodzi, die mir vor allem den Einstieg in die Arbeit sehr erleichtert und tolle Arbeitsumstände geschaffen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Markus Hoffmann für die Vergabe des Dissertationsthemas und die kompetente, unermüdliche und vor allem motivierende Beratung. Die konstruktiven und schnellen Korrekturen waren mir ebenso wie die fortwährende Betreuung zu jeder Zeit eine große Hilfe. Herzlichen Dank dafür!

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben:

Name: Katrin Trapp  
 Geburtsdatum: 06.06.1986  
 Geburtsort: Köln  
 Familienstand: ledig

### Werdegang:

06/2005 Abitur am Bettina von Arnim Gymnasium in Dormagen  
 10/2005 - 09/2006 Studium der Biologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
 09/2006 - 08/2008 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest, Ungarn  
 08/2008 - 04/2009 Tätigkeit als studentische Aushilfe in der zentralen Notfallambulanz des Sana-Krankenhauses Hürth  
 04/2009 - 02/2012 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
 02/2012 - 01/2013 Praktisches Jahr an der Universität zu Köln  
 05/2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2)

### Promotion:

08/2009 - 04/2012 Promotion bei Priv.-Doz. Dr. Markus Hoffmann an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel:  
 „Inzidenz von Zweitkarzinomen und Spätmetastasen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Luft- und oberen Speisewege“

### Praktisches Jahr:

02/2012 - 06/2012 Pädiatrie, Universitätsklinikum Köln

06/2012 - 10/2012	Chirurgie, Kreiskrankenhaus Dormagen
10/2012 - 01/2013	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Dormagen

Famulaturen:

02/2009 - 03/2009	Allgemeinchirurgie, Lukaskrankenhaus Neuss
08/2009 - 09/2009	Innere Medizin, Sana-Krankenhaus Hürth
02/2010 - 03/2010	Kinder- und Jugendpsychiatrie, Zentrum für Integrative Psychiatrie am Universitätsklinikum Kiel
07/2010 - 08/2010	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße in Köln
02/2011 - 03/2011	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf

sonstige Praktika:

01/2003	Praktikum am Institut für Herz- und Kreislaufforschung an der Sporthochschule Köln
06/2005 - 08/2005	Praktikum als Krankenpflegerin am Sana-Krankenhaus Hürth