

Aus der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Nordwestdeutsche Kieferklinik) der Universitäts- und Poliklinik  
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle

**Frequenz, Lokalisation, Stadium, Therapie und Prognose von  
Zweitkarzinomen des Mund-Kiefer-Gesichtsbereichs  
- Eine retrospektive Studie –**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Christian Remke

aus Hamburg

Hamburg 1998

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am **30. Nov. 1999**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachberichts Medizin  
der Universität Hamburg

Sprecher: **Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß**

Referent: **Priv. Doz. Dr. Dr. R. E. Friedrich**

Korefferent: **Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle**

<b><u>Systematik</u></b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Definitionen	2
1.2. Ätiopathogenese	5
1.2.1. Präkanzerosen	6
1.2.2. Risikofaktoren	7
1.3. Inzidenz	10
1.4. Indextumorlokalisation und Zweittumorfrequenz	11
1.5. Lagebeziehungen	12
1.6. Therapie	13
1.6.1. Behandlungsmethoden	15
1.7. Prognose	16
1.8. Problemstellung der eigenen Arbeit	19
<b>2. Material und Methode</b>	<b>21</b>
2.1. Patientengut	22
2.2. Auswertung	24
2.3. Beurteilende Statistik	27
2.3.1. Überlebensanalysen	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Einleitung	29
3.2. Übersicht	29
3.3. Gesamtkollektiv - Patientendaten	30
3.3.1. Geschlechterverteilung	30
3.3.2. Altersstruktur	30
3.3.3. Blutgruppen	32
3.4. Risikofaktoren	33
3.4.1. Exogene Risikofaktoren	34
3.4.1.1. Nikotin und Alkohol	34
3.4.1.2. Ernährungs- und Allgemeinzustand	35
3.4.2. Endogene Faktoren	36
3.4.2.1. Komorbidität	36
3.4.2.2. Erbliche Vorbelastung	37
3.5. Gesamtkollektiv - Tumordaten	38
3.5.1. Lokalisation des Indextumors	38
3.5.2. Stadium des Indextumors	39
3.5.3. Differenzierung des Indextumors	41

---

3.5.4. Behandlung des Index Tumors	42
	<b>Seite</b>
3.6. Gesamtkollektiv Überlebensanalyse	44
3.6.1. Einfluß des Geschlechts auf das Überleben	45
3.6.2. Einfluß der Tumorlokalisation auf das Überleben	46
3.6.3. Einfluß des Tumorstadiums auf das Überleben	47
3.6.4. Einfluß des Differenzierungsgrades auf das Überleben	48
3.6.5. Komorbidität und Überlebensverhalten	49
3.7. Zweitkarzinomkollektiv Patientendaten	50
3.7.1. Inzidenz und Geschlechterverteilung	50
3.7.2. Altersstruktur bei Diagnose des Index Tumors	50
3.7.3. Altersstruktur bei Diagnose des Zweitkarzinoms	50
3.7.4. Blutgruppe	52
3.8. Risikofaktoren	53
3.8.1. Exogene Faktoren	53
3.8.1.1. Nikotin und Alkohol	53
3.8.1.2. Allgemein- und Ernährungszustand	54
3.8.2. Endogene Faktoren	54
3.8.2.1. Komorbidität	54
3.8.2.2. Erbliche Vorbelastung	55
3.9. Zweitkarzinompatienten Tumordaten	56
3.9.1. Lokalisation des Index Tumors	56
3.9.2. Index Tumorstadium	58
3.9.3. Index Tumordifferenzierung	59
3.9.4. Lokalisation des Zweittumors	59
3.9.5. Stadium des Zweittumors	60
3.9.6. Differenzierung des Zweittumors	61
3.9.7. Lagebeziehungen zwischen Index- und Zweittumor	61
3.9.8. Intervall zwischen Index- und Zweittumor	63
3.9.9. Behandlung des Zweittumors	66
3.10. Überlebensanalyse	67
3.10.1. Einfluß des Geschlechts	68
3.10.2. Einfluß der Zweittumorlokalisation	69
3.10.3. Einfluß des Zweittumorstadiums	70
3.10.4. Einfluß der Zweittumordifferenzierung	71
3.10.5. Einfluß des Intervalls	71

	<b>Seite</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>73</b>
4.1. Patientendaten	73
4.1.1. Geschlechterverteilung	73
4.1.2. Altersverteilung	74
4.2. Ätiologie / Risikofaktoren	76
4.2.1. Exogene Risikofaktoren	76
4.2.2. Endogene Risikofaktoren	78
4.2.2.1 Genetische Faktoren	78
4.2.2.2. Blutgruppe	80
4.3. Zweittumorinzidenz	81
4.4. Indextumordaten/Zweittumordaten	84
4.4.1. Indextumorlokalisation	84
4.4.2. Stadium des Indextumors	88
4.4.3. Differenzierung des Indextumors	91
4.4.4. Zweittumordaten	91
4.5. Intervall zwischen Erst- und Zweittumor	92
4.6. Lagebeziehung zwischen Index - und Zweittumor	97
4.7. Therapie	99
4.8. Prognose	102
4.8.1. Einfluß des Geschlechts auf die Prognose	104
4.8.2. Einfluß der Komorbidität auf die Prognose	104
4.8.3. Einfluß des auf die Prognose	105
4.8.4. Einfluß der Lokalisation auf die Prognose	107
4.8.5. Einfluß von Stadium und Differenzierung auf die Prognose	108
4.8.6. Einfluß der Therapie auf die Prognose	109
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>111</b>
- Literatur	
- Anhang	
- Danksagung	

---

- Lebenslauf

### **Abkürzungen**

5-JÜRL	Fünfjahresüberlebensrate
k.A.	keine Angabe
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
MPT	Multiple Primärtumoren

## **1. Einleitung**

Christian-Theodor Billroth beschrieb 1860 als erster Mediziner das Auftreten zweier Tumoren zur selben Zeit bei einem Patienten:

" So ist wohl auch die Annahme nicht auszuschliessen, daß bei einem Individuum sich zweimal im Leben Carcinom entwickeln kann, wenn das erste Mal radicale Heilung durch eine Operation erzielt worden war".

Erst 1932 wurde das Phänomen des Zweitkarzinoms von Warren und Gates wieder aufgegriffen und eine bis heute gültige Definition für diesen Begriff geschaffen, welche eine Abgrenzung zu Rezidiven und Metastasen ermöglicht und durch diese Vereinheitlichung internationale Studien vergleichbar gemacht hat. Seitdem lassen sich über dieses Phänomen viele Publikationen finden. Doch gerade in jüngerer Vergangenheit gewannen Untersuchungen über Zweitkarzinome in den verschiedensten Organsystemen zunehmend an Bedeutung. Dabei ist eine ansteigende Inzidenz von Zweitkarzinomen zu beobachten. Dieser Anstieg ist jedoch möglicherweise mit eben dieser zunehmenden Bedeutung und des daraus resultierenden steigenden medizinischen Interesses, sowie der Entwicklung besserer

Untersuchungstechniken zu erklären. Es ist besonders zu bedenken, daß ständig verbesserte Therapiekonzepte in den letzten Jahren die Überlebensrate von Tumorpatienten erhöht haben. Das Erreichen eines im Durchschnitt höheren Lebensalters bei Patienten mit Zustand nach einem malignen Tumor erhöht auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen. Insgesamt ist die publizierte Inzidenz von Zweittumoren bei Patienten mit dem Primärtumor im oberen Aerodigestivtrakt höher als in anderen Organsystemen (*Black et al. 1983, Mersheimer et al. 1964*).

Die Ursachen hierfür sind sowohl in der geweblichen Beschaffenheit des oberen Aerodigestivtraktes als auch in der ständigen Einwirkung einer Vielzahl gesicherter und/oder angeschuldigter Karzinogene auf diesen Körperbereich zu sehen. Als entscheidende und bestuntersuchte Karzinogene, welche sowohl bei der Entstehung einzelner als auch multipler Primärtumoren des oberen Aerodigestivtraktes beteiligt sind, gelten Alkohol und Nikotin.

Aber auch Genußmittel, wie z.B. die Betelnuß in asiatischen Regionen sowie mangelhafte Mundhygiene und der Gebrauch von Mundwasser werden als Karzinogene in Betracht gezogen und sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.(*Newcomb and Arendorf 1983, Thomas and Wilson 1993, Thomas and Kearsley 1993, Wynder et al. 1983*).

Dem Intervall zwischen Erst- und Zweittumor kommt genauso wie dem Stadium und der Lokalisation des Tumors ein erheblicher Stellenwert bezüglich Prognose und Behandlung der Patienten zu. Dabei haben Patienten mit einem Zweittumor eine schlechtere Prognose als Patienten bei denen sich nur ein Tumor entwickelt hat.

Im folgenden werden wir zur Einleitung in unsere Studie:

1. Die Definition des Begriffes "Zweitkarzinom" erläutern.
2. Die in der Literatur untersuchte Ätiologie und Pathogenese der Zweitkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes darstellen.
3. Die beschriebene Inzidenz von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes verdeutlichen.
4. Untersuchen, welche Faktoren beschrieben werden, die das Auftreten von Zweitkarzinomen bezüglich Zeitpunkt und Lokalisation beeinflussen.
5. Eine Beschreibung gebräuchlicher Therapieschemata vornehmen.
6. Einen Überblick hinsichtlich der Prognose für Patienten mit Zweitkarzinom nach Primärtumor des oberen Aerodigestivtraktes aufzeigen.

### 1.1. Definitionen

Die Synonyme für das Zweitkarzinom variieren in der Literatur beträchtlich. Gebräuchlich sind die Begriffe des "**Multiplen Primärtumors**", des "**Zweiten Primärtumors**", des "**Mehrfachkarzinoms**" und des "**Zweitkarzinoms**", welchen wir im folgenden in erster Linie benutzen werden. Den **zuerst entstandenen Tumor** nennen wir den "**Primärtumor**" bzw. "**ersten Primärtumor**" oder den "**Indextumor**".

Die Unterscheidung zwischen Zweitumor, Rezidiv oder Metastase ist nicht nur für die Tumorforschung von Bedeutung, sondern vornehmlich für den Tumorpatienten, da Zweitkarzinome häufig einer effektiven Behandlung zugänglich sind, während dies bei dem Auftreten von Metastasen eines Primärtumors oft nicht mehr gegeben ist. (*de Vries and Gluckman 1990*).

Warren und Gates entwickelten 1932 in einer Studie mit 1259 Patienten eine bis heute anerkannte Definition für die Diagnose des Zweitkarzinoms:

- 1) Primärtumor und Zweitkarzinom müssen  
-histologisch gesichert- malignen Ursprungs sein.
- 2) Beide Tumoren müssen durch gesundes Gewebe getrennt sein,  
können aber durchaus in demselben Organ liegen.
- 3) Es muß ausgeschlossen sein, daß es sich bei der Neoplasie um  
eine Metastase des Primärtumors handelt.

Die Anwendung dieser Definitionskriterien bereitet jedoch in einigen Fällen Schwierigkeiten.

Kann der Pathologe durch histologische Untersuchung das Vorliegen einer Metastase mit Sicherheit bestätigen bzw. ausschließen, ist nach Überprüfung der anderen Kriterien die Diagnose des Zweitumors leicht zu sichern. Ist diese Differenzierung jedoch nicht möglich, so muß auf andere Erfahrungswerte zurückgegriffen werden. Ein Zweitumor liegt mit Sicherheit vor, wenn die histologische Untersuchung unterschiedliche Gewebetypen ergibt (*de Vries and Gluckman 1990*). Bei Tumoren gleichen histologischen Ursprungs, aber unterschiedlicher Differenzierung, ist die Diagnose des Zweitumors in der Regel ebenfalls zu stellen, obwohl bekannt ist, daß sich auch Metastasen im Differenzierungsgrad vom Indextumor unterscheiden können (*de Vries and Gluckman 1990*).

Schwierigkeiten ergeben sich jedoch dann, wenn Gewebetyp und Differenzierung übereinstimmen. In diesem Fall gilt als Beweis, daß ein Zweitumor und keine Metastase vorliegt, wenn der Übergang von gesundem Gewebe oder aber einem Karzinoma in situ in eine invasive Neoplasie gezeigt werden kann (*de Vries and Gluckman 1990*).

Aus dem zweiten Kriterium von Warren und Gates (1932) entsteht erneuter Definitionsbedarf, nämlich die Festlegung des Abstandes zwischen beiden Neoplasien. Warren und Gates selber, geben hierfür 2 cm an, während Sharp et al 1,5 cm vorgeben (1960). Nach de Vries und Gluckman (1990) handelt es sich bei solchen Festlegungen jedoch um "willkürliche" Werte. Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Festlegung auf den Begriff "gesundes Gewebe".

In vielen Fällen, und zwar vornehmlich im Falle der Mundhöhle, zeigt das dem Primärtumor benachbarte Gewebe dysplastische Veränderungen oder es liegt eine Leukoplakie vor. In solchen Abschnitten kann es durchaus zu der Entwicklung zweier voneinander unabhängiger Tumoren kommen. Bei strenger Einhaltung der Definitionskriterien dürfte in diesem Fall auch bei histologischer Sicherung von zwei Primärtumoren nicht von einem Zweitkarzinom gesprochen werden. De Vries und Gluckman (1990) empfehlen auch bei dieser Konstellation die Diagnose "Zweitkarzinom" zu stellen.

Es wird aber auch vorgeschlagen hier von einem "konfluierenden Primärtumor" zu sprechen (Black and Gluckman 1983, Gluckman et al. 1980). Desweiteren wird im zweiten Kriterium von Warren und Gates (1932) der Zeitfaktor außer Acht gelassen. So kann es sich bei einer Neoplasie, die an der Stelle eines einige Jahre zuvor erfolgreich behandelten Primärtumors auftritt, durchaus um einen Zweittumor handeln (de Vries and Gluckman 1990). Es gibt jedoch in der Literatur keinen allgemein anerkannten Zeitpunkt nach Diagnose des Index Tumors, von dem an bei Auftreten einer erneuten Neoplasie definitionsgemäß von einem Zweitkarzinom gesprochen wird. Dem Intervall zwischen Index- und Zweitkarzinom kommt, wie schon erwähnt bezüglich der Prognose des Patienten eine erhebliche Bedeutung zu. Moertel definierte 1964 als erster die Kriterien für die Benennung des Zweittumors nach seinem zeitlichen Auftreten:

- Als **Index- oder Primärtumor** wird die erstdiagnostizierte, maligne Neoplasie bezeichnet.
- **Simultantumoren** liegen vor, wenn beide Tumoren zur selben Zeit diagnostiziert werden.
- Ein **Zweittumor** wird als **synchron** bezeichnet, wird er innerhalb von 6 Monaten nach dem Primärtumor diagnostiziert.
- Ein **metachroner Zweittumor** liegt vor, wenn die Diagnose später als 6 Monate nach Auftreten des Primärtumors gestellt wird.

---

Kapsinow definierte 1962 die Benennung des Zweittumors nach seiner lokalen Beziehung zu dem Indextumor:

- "**Multicentrische Tumoren**" treten in demselben Organ wie der Primärtumor auf.
- "**Systemische Tumoren**" finden sich innerhalb desselben Organsystems, also einem funktionell oder anatomisch angegliedertem Organ, wie z.B. Larynx und Lunge.
- "**Paarige Tumoren**" finden sich in bilateralen Organen, also z.B. den Tonsillen.
- "**Zufällig lokalisierte Tumoren**" finden sich in voneinander vollkommen unabhängigen Organen.

Nur die Einhaltung der Definitionen gewährleistet die Vergleichbarkeit der Studien über Zweitkarzinome. Die differierende Auslegung der Kriterien nach Warren und Gates führt möglicherweise, neben anderen Faktoren, zu den häufig unterschiedlichen Ergebnissen bei den Inzidenzuntersuchungen von Zweitkarzinomen nach einem Primärtumor des oberen Aerodigestivtraktes.

## 1.2. Ätiopathogenese

Bei der Betrachtung des Phänomens Zweitkarzinom erscheint die Frage nach der Ätiologie besonders schwer zu wiegen. Es gibt dementsprechend viele Theorien über Ursachen und Mechanismen, die zur Entstehung von Zweitkarzinomen führen können. Eine international anerkannte Studie aus dem Jahre 1953 von Slaughter et al. beschreibt die "field cancerisation". Es fiel den Autoren zunächst auf, daß sich Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle weniger infiltrativ als viel mehr flächig ausbreiten. Desweiteren wurde gezeigt, daß bei Patienten mit Primärtumor der Mundhöhle ganze Areale des Epithels mit Foci unterschiedlicher und unabhängig voneinander bestehender, pathologisch veränderter Zellpopulationen durchsetzt waren. In der Studie entwickelten von n=783 dieser Patienten n=88 (11,2%) ein Zweitkarzinom, wobei es sich bei n=44 (50%) dieser Zweitkarzinome um multizentrische Tumoren handelte (*Slaughter et al. 1953*).

### **1.2.1. Präkanzerosen**

Innerhalb des oberen Aerodigestivtraktes finden sich Präkanzerosen in auffällig hoher Frequenz. Als bevorzugte Lokalisation ist hier die Mundhöhle zu nennen. Als wichtigste Präkanzerosen werden die Leukoplakie und die Erythroplakie angesehen. Eine befriedigende Erklärung für diese hohe selektive Frequenz konnte bis heute nicht gefunden werden.

#### **a) Leukoplakie**

Die Leukoplakie ist die meist gefundene Präkanzerose der Mukosa der Mundhöhle und des Oropharynx (*de Vries and Gluckman 1990*). Die WHO definiert die Leukoplakie als nicht wegweisbaren, weißlich, scholligen Belag des Oberflächenepithels, der histologisch und klinisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann (*Pindborg 1982*).

Zur Ätiologie der Leukoplakie sind drei Formen zu unterscheiden:

- Erbliche und idiopatische Leukoplakien
- Endogen-irritative Leukoplakien
- Exogen-irritative Leukoplakien

Die Noxen, welche zur exogen-irritativen Leukoplakie führen, sind mit den Karzinogenen der Mundhöhlenkarzinome identisch. Zu nennen sind auch hier Tabak, Alkohol, Betelnußkauen, schlechte Mundhygiene, Infekte sowie mechanische Reizungen. Kommt es nach Ausschaltung der Noxe zu keiner Besserung des Befundes, ist eine weitere histologische Abklärung indiziert.

Die maligne Entartungsrate der Leukoplakie wird von Shibuya mit 6% angegeben (*Shibuya et al. 1986*). Burkhart und Maerker untersuchten 200 Patienten mit oraler Leukoplakie und beobachteten die Entwicklung in Abhängigkeit der Leukoplakieform. Dabei wurde für die Leukoplakia simplex eine maligne Entartungsrate von 3%, für die Leukoplakia verrucosa 11% und für die Leukoplakia erosiva 38% festgestellt (*Burkhart und Maerker 1981*).

Außer der Art der Leukoplakie ist desweiteren das Alter der Patienten, die Lokalisation der Leukoplakie sowie die Beobachtungsdauer von entscheidender Bedeutung für die Entartungsrate (*Burkhart und Maerker 1981, Pindborg 1982, Shibuya et al. 1986*).

---

In internationalen Studien aus 7 verschiedenen Ländern mit Beobachtungszeiträumen zwischen 2 und 11 Jahren sowie unterschiedlichen Patientenzahlen differieren die Entartungsraten zwischen 0,13% und 6,0% (*Pindborg 1982*).

#### b) Erythroplakie

Die Erythroplakie ist definiert als dunkelroter Schleimhautbezirk, der nicht wegwischtbar ist und keiner anderen Erkrankung zuzuordnen ist.

Hinter Erythroplakien sind häufig bereits Frühstadien von Karzinomen verborgen. Die Erythroplakie gilt im Bereich der oralen Mukosa auch als Standortvariante des M. Bowen (ICD-O-8081/2), welcher obligat in ein Plattenepithelkarzinom übergeht. In einigen Studien wurde gezeigt, daß die Erythroplakie eine wesentlich höhere Entartungsfrequenz aufweist als die Leukoplakie (*Mashberg 1978, Shafer and Waldron 1975*).

Waldron und Shafer fanden 1975 ein im Vergleich zur Leukoplakie 17-fach höheres Auftreten von Karzinomen nach Erythroplakie.

### **1.2.2. Risikofaktoren**

Stark vereinfacht gesehen stellen die Mundhöhle und ihre anhängenden Strukturen bereits in sich einen Risikofaktor bei der Malignomentstehung dar, denn die anatomische Beschaffenheit der Mundhöhle spielt eine prädisponierende Rolle bei der Entstehung von malignen Entartungen. Der Mundboden bildet anatomisch gesehen ein "Speichelreservoir". Die Zunge und der Mundboden sind somit ständig von Speichel umgeben, welcher gelöste Karzinogene in mannigfaltiger Form enthalten kann (*Mashberg and Maiers 1976, Wynder et al. 1977*). Aus diesem Grund spricht Slaughter bei der Entwicklung der Hypothese der "field cancerisation" auch von der "condemned mucosa" (Slaughter et al 1953, de Vries and Gluckman 1990). Desweiteren bewegen sich Karzinogene im oberen Aerodigestivtrakt, bedingt durch dessen Anatomie, stets auf zwei Achsen, der Atemwegsachse und der Achse des oberen Verdauungsapparates. Es finden sich auf diesen Achsen Lagebeziehungen zwischen Erst- und Zweitmalignom (*Lamprecht et al. 1983, Panosetti et al. 1989*).

Nikotin- und Alkoholkonsum stellen besonders in Kombination einen vielfach untersuchten und gesicherten Hauptrisikofaktor für die Entstehung sowohl des Primär- als auch des Zweikarzinoms dar (*Black and Gluckman 1983, Brugere et al. 1986, Choy et al. 1992, Day et al. 1994, Gluckman and Crissman 1980, Hsairi et al. 1989, Kissin et al. 1973, Moore 1971, Silverman et al. 1983, Vrabec 1979, Wynder 1977*).

Die isoliert karzinogene Wirkung von Nikotin auf den oberen Aerodigestivtrakt kann als gesichert gelten. Moore konnte zeigen, daß von 203 Rauchern mit Primärtumor im oberen Aerodigestivtrakt 40% derer, die den Nikotinabusus im folgenden nicht einstellten, ein Zweitkarzinom entwickelten. Aus der Gruppe der Patienten, die das Rauchen aufgaben, erlitten nur 6% einen Zweittumor (*Moore 1971*). Silverman et al. (1983) kommen in ihrer Studie zu fast identischen Ergebnissen. Schwierig erscheint die Einstufung der karzinogenen Potenz des Alkohols. Kissin et al. (1973) konnten eine stark erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen bei rauchenden Alkoholkonsumenten belegen (286,5/100.000 vs. 53,9/100.000). Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, ob Alkohol als isoliertes Karzinogen oder als Co-Faktor zu begreifen ist. Gesichert ist jedoch, daß Alkoholiker ein erhöhtes Risiko aufweisen, einen Tumor des oberen Aerodigestivtraktes zu entwickeln (*Pindborg 1982*). Desweiteren ist davon auszugehen, daß die bei Alkoholikern häufig vorhandene Mangelernährung zu einer Immunsuppression und damit zur Begünstigung der Entstehung maligner Neoplasien führt (*Larson et al. 1990*).

Schlechter Mundhygiene sowie mangelhaft restaurierten Zähnen und falsch sitzenden Prothesen und den daraus resultierenden chronischen Entzündungen kommen ebenfalls wichtige Rollen bei der Ätiologie von Mundhöhlen und Oropharynxkarzinomen zu (*Larson et al. 1990*).

Das Problem, welches sich jedoch bei der Beurteilung dieser drei Faktoren ergibt, ist deren häufiges Auftreten, durch welches es schwierig ist, eine kausale Beziehung zu der Entstehung von Neoplasien in der Mundhöhle herzustellen. Graham et al. benutzten daher in einer Studie von 1977 einen Dentitionsindex, in welchem bei jedem Patienten die oben genannten Faktoren zusammengenommen wurden. Dabei wurde bei schlechten Indexwerten ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Karzinoms der Mundhöhle festgestellt. Marshall et al. (1992) beschreiben desweiteren eine Prädisposition zur Entstehung von malignen Neoplasien bei mangelndem Zahnstatus in Form nicht ersetzter Zähne.

---

Der in jüngerer Zeit ansteigende Gebrauch von Mundwassern muß ebenfalls in die Ätiologie des Mundhöhlenkarzinoms eingebracht werden (*Newcomb et al. 1983, Marshall et al. 1992, Wynder 1983*). Möglicherweise ist der Gebrauch von Mundspülungen jedoch eher eine Reaktion auf Mundhöhlenerkrankungen, welche das Krebsrisiko erhöhen, als deren Ursache (*Marshall et al. 1992*). Es gibt bis dato aber nur wenige Publikationen über die Bedeutung dieses Faktors.

Eine individuelle Disposition, genetische Faktoren- wie das HLA- System- onkogene DNA und auch der Immunstatus spielen möglicherweise genauso eine Rolle bei der Entstehung multipler maligner Neoplasien, wie geographische Einflüsse. Moertel et al. ermittelten bereits 1961 eine familiäre Prädisposition. Grimaud und Wayhoff kommen 1969 zu ähnlichen Ergebnissen. In einer Studie von Cachin et al. konnte 1978 eine genetische Prädisposition jedoch genausowenig bestätigt werden wie ein ebenfalls häufig erwähntes Risiko für Patienten der Blutgruppe A. Auch geographische Zusammenhänge in der Entstehung von Zweitkarzinomen sind Gegenstand einiger Untersuchungen. So konnten Deviri et al. 1982 in einer interessanten Untersuchung, für in Israel geborene, im Gegensatz zu andernorts geborenen Juden, nach Larynxkarzinom ein erhöhtes Zweitkarzinomrisiko feststellen.

Eine Häufung von Mehrfachkarzinomen bei immungeschwächten Patienten, z.B. nach aggressiver onkologischer Therapie (Radiochemotherapie), aber auch im Rahmen eines C2-Abusus wird von einigen Autoren diskutiert (*Panosetti et al. 1990, de Vries and Gluckman 1990*). Die Rolle der Radiotherapie bei der Entstehung von Zweitkarzinomen ist dabei schwierig einzuordnen. Manche Autoren (*Schneider 1986*) berichten über erhöhte, andere über erniedrigte Inzidenzen nach therapeutischer Strahlenexposition (*Kogelnick et al. 1975, Larson et al. 1990, Saikawa and Ebihara 1991, Tepperman and Fitzpatrick 1981*). Es kann jedoch angenommen werden, daß Auswirkungen fraktionierter therapeutischer Strahlung und damit deren Bewertbarkeit erst nach Dekaden manifest werden. Wynder et al. weisen daher daraufhin, daß zwischen der Radiotherapie und der Diagnose des Zweitkarzinoms ca. 20 Jahre verstreichen sollten, bevor von einem Zusammenhang überhaupt erst ausgegangen werden kann (*Wynder et al. 1977*).

Nutritive Faktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle als Karzinogene. So wird angenommen, daß bei Oesophagus- und Pharynxkarzinomen, die mit dem Plummer-Vincent Syndrom vergesellschaftet sind, der Mangel an Riboflavin und Eisen die Ursache für die Entstehung der Neoplasie darstellt. Vitamin B2 und Eisenmangel wirken sich störend auf die Mitochondrienfunktionen aus und bilden damit das Anfangsglied in der Kette der Zellstoffwechselstörung. Andere nutritive Stoffe wie z.B. Selen, Retinoide und Vit E. haben hingegen möglicherweise eine protektive Wirkung (*Roberts et al. 1991*).

Insgesamt ist die genaue Feststellung karzinogener Faktoren schwierig, da sich pathogene Vorgänge bis zur Karzinomentstehung nicht verfolgen und damit beweisen lassen. Dennoch stellt schon ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten verdächtiger Karzinogene im Zusammenhang mit einer erhöhten Tumorinzidenz ein unerläßliches Wissen für die Beratung, Nachsorge und besonders für die Vorsorge von Tumorpatienten dar.

### **1.3. Inzidenz**

In den letzten Jahrzehnten läßt sich eine stetig ansteigende Inzidenz von multiplen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes erkennen (*de Vries and Gluckman 1990*). Für dieses Phänomen lassen sich unterschiedliche Interpretationen finden. So stieg mit der Bedeutung der Zweittumoren auch die Zahl der Untersuchungen auf diesem Gebiet in allen Teilen der Welt. Gleichzeitig erleichtern ständig verbesserte diagnostische Methoden die Früherkennung und Identifizierung von Index- und Zweittumoren. Nicht zuletzt bedingt auch die durch innovative Therapieprinzipien im Schnitt erhöhte Überlebensrate eine ansteigende Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zweittumoren. Doch auch ein realer Anstieg muß in Erwägung gezogen werden (*Gluckman and Crissman 1983*). Trotz alledem mag die publizierte Inzidenz von Zweittumoren noch unter den tatsächlichen Zahlen liegen, wenn man bedenkt, daß die meisten Studien viele betroffene Patienten nicht erfassen können, weil sich deren weitere Krankengeschichte nicht nachverfolgen läßt.

Die publizierte Inzidenz von Mehrfachtumoren bei Patienten mit Primärtumor im Kopf- und Halsbereich variiert in retrospektiven Studien zwischen 1,8% (*Lyons et al. 1986*) und 27,0% (*Tepperman and Fitzpatrick 1981*) und in prospektiven Studien zwischen 2,0% (*Hordijk and de Jong 1983*) und 37,0% (*Lemans and Engelbrecht 1994*). Dabei treten Zweitkarzinome nach Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten auf (*Cohn and Peppard 1980, Day et al. 1994, Donath et al. 1992, Jones and Morar 1995, Jovanovic et al. 1993, Tepperman and Fitzpatrick 1981, Vrabec 1979*). In den retrospektiven Studien überwiegen eindeutig metachrone Zweittumoren mit 4,2% (*Weichert and Shumrick 1979*) bis 17,8% (*Larson et al. 1990*) gegenüber den synchron aufgetretenen Mehrfachtumoren mit 1,1% (*Day et al. 1994*) bis 9,5% (*Wangerin und Schow 1992*). Prospektive Studien weisen mit bis zu 17,0% (*Mc Guirt et al. 1981*) synchronen und nur bis zu 5,5% (*Panosetti et al. 1990*) metachronen Zweittumoren ein gegenläufiges Ergebnis aus.

#### **1.4. Lokalisation des Indextumors und Zweittumorfrequenz**

Bei der Besprechung der Inzidenz von Mehrfachtumoren im Kopf- und Halsbereich ist es wichtig, die Lage des Primärtumors zu unterscheiden.

Die Inzidenz der Zweittumoren ist abhängig von der Lokalisation des Indextumors. Mehrere Studien befassen sich ausgiebig mit dieser Thematik (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980, Gluckman and Crissman 1980, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Panosetti et al. 1989, Shikani et al. 1986, Tepperman and Fitzpatrick 1981*).

Die höchsten Zweittumorinzidenzen werden nach Primärtumor in der Mundhöhle, dem Oropharynx, Hypopharynx und Larynx beschrieben. Primärtumoren des oberen Aerodigestivsystems sind in der Mundhöhle mit einer beschriebenen Frequenz von 12,9% bis 55,6% zu finden (*Hordijk and de Jong 1983, Weichert and Shumrick 1979*). Desweiteren werden Primärtumoren des Kehlkopfes mit 10,4% bis 70% (*Hordijk and de Jong 1983, Panosetti et al. 1989*), des Oropharynx mit 9,8% bis 47,8% (*Cohn and Peppard 1980, de Vries 1994*) und Primärtumoren des Hypopharynx mit 2,0% bis 26,1% (*Panosetti et al. 1989, de Vries 1994*) angegeben.

Die Frequenz von Zweittumoren bei Patienten mit Primärtumor in der Mundhöhle wird mit 9,6% bis 30% (*Panosetti et al. 1989, Tepperman and Fitzpatrick 1981*) beschrieben. Zweittumoren nach Primärtumor im Bereich der Mundhöhle treten größtenteils metachron auf (*Black et al. 1983, Day et al. 1994, Haughey et al. 1992, Lamprecht et al. 1983, Panosetti et al. 1989, Shikani et al. 1986*). Bei Indextumoren im Oropharynx liegt die Frequenz nachfolgender Zweittumoren zwischen 5,8% und 23% (*Haughey et al. 1992, Lamprecht et al. 1983*). Auch bei den Patienten mit Indextumor des Oropharynx treten die meisten multiplen Primärtumoren metachron auf. (*Black et al. 1983, Haughey et al. 1992, Lamprecht et al. 1983, Panosetti et al. 1989, Shikani et al. 1986*). Obwohl Primärtumoren des Hypopharynx seltener auftreten als Karzinome der Mundhöhle, und desweiteren eine ausgesprochen schlechte Prognose haben, findet sich eine sehr hohe Frequenz von folgenden Zweittumoren, welche zwischen 6,3% und 38,8% (*Gluckman et al. 1980, Lamprecht et al. 1983*) beschrieben wird. Zweittumoren nach Hypopharynxkarzinom treten nahezu gleich häufig synchron und metachron auf (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Panosetti et al. 1989, Shikani et al. 1986*). Zweittumoren nach Indextumor im Larynx finden sich mit einer Häufigkeit zwischen 5,7% und 20,5% (*Gluckman et al. 1980*) und treten meist metachron auf (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Panosetti et al. 1989, Shikani et al. 1986*).

### **1.5. Lagebeziehungen**

Zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Lokalisation des Zweittumors lassen sich Relationen erkennen. Die von Kapsinow 1962 angegebene und bis heute gültige Nomenklatur bezüglich der Lokalisationsbeziehung zwischen Index- und Zweittumor haben wir bereits erläutert (Seite 5). Bei einem Erstkarzinom in der Mundhöhle erscheinen die meisten Zweittumoren multizentrisch oder werden in Oropharynx und Hypopharynx diagnostiziert. (*Jones et al. 1995, Jovanovic et al. 1994, Lamprecht et al. 1983, Levi et al. 1993, Panosetti et al. 1989, Panosetti et al. 1990, Saikawa and Ebihara 1991, Shibuya et al. 1987, Tepperman 1981, Vrabec 1979, de Vries et al. 1986*).

Vrabec beschreibt 1979 die Rate von multizentrischen Zweittumoren nach Ersttumor in der Mundhöhle mit 31,8 % , Jones et al. 1995 mit 36% und Jovanovic et al. 1994 mit 40%. Bei Indextumor des Oropharynx werden Zweittumoren größtenteils in Hypopharynx und Ösophagus sowie in der Mundhöhle diagnostiziert (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Haughey et al. 1992, Lamprecht et al. 1983*). Liegt der Primärtumor im Hypopharynx, ist der Zweittumor hauptsächlich in der Mundhöhle, dem Oropharynx oder dem Ösophagus zu erwarten (*de Vries and Gluckman 1990*). Jones et al. (1995) finden bei Hypopharynx und Oropharynx-Tumor die meisten Zweitkarzinome in der Lunge. Bei Ersttumor im Larynx können Zweittumoren ebenfalls in der Lunge beobachtet werden (*Jones et al. 1995, Lamprecht et al. 1983, Vrabec 1979, de Vries and Snow 1986*). In einigen Studien werden diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt. Hier finden sich die meisten Zweitkarzinome nach Indextumor des Larynx im Oesophagus (*Choy et al. 1992, de Vries and Snow 1986, de Vries and Gluckman 1990*).

Betrachtet man die Lokalisationsbeziehungen zwischen Erst- und Zweittumor, so scheinen Tumorachsen in den Speise- sowie den Luftwegen vorzuliegen. Dabei spiegelt sich der Weg der Noxe wieder, wobei die Straße des Nikotins: Mundhöhle-Oropharynx-Larynx-Bronchialbaum, der Straße des Alkohols: Mundhöhle-Oropharynx-Hypopharynx-Oesophagus gegenübersteht. (*Lamprecht et al. 1983*).

## 1.6. Therapie

Die beschriebene hohe Inzidenz von Zweittumoren im oberen Aerodigestivtrakt fordert nach der Behandlung des Indextumors eine besonders sorgfältige Nachsorge der Patienten mit Indextumor im Kopf- und Halsbereich. Es muß stets daran gedacht werden, daß eine hohe Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Zweittumors im oberen Aerodigestivtrakt besteht, aber auch jedes andere Organsystem betroffen sein kann. Es ist genauso wie bei Primärtumoren davon auszugehen, daß sich die Prognose für den Patienten verbessert, je früher der Zweittumor entdeckt und die Behandlung eingeleitet werden kann.

---

Die Art der Behandlung des Zweittumors ist abhängig von mehreren Faktoren und kann gegebenenfalls z.B. bei synchronem Auftreten von Index- und Zweittumor kompromißbehaftet sein.

Bedeutung für die Therapie können folgende Kriterien haben:

- a) Die Lokalisation des Zweittumors
- b) Handelt es sich um einen synchronen oder metachronen Tumor bzw. welcher Zeitraum ist seit Auftreten und Behandlung des Primärtumors vergangen?
- c) In welchem TNM-Stadium befindet sich der Zweittumor?
- d) In welchem Allgemeinzustand befindet sich der Patient physisch und psychisch? Wie alt ist der Patient?
- e) Ist eine kurative Behandlung möglich oder handelt es sich um eine palliative Maßnahme?

Grundsätzlich muß die Therapie von simultanen- und synchronen- bzw. metachronen Tumoren unterschieden werden.

Bei simultan aufgetretenen Tumoren muß jede der diagnostizierten Neoplasien einzeln der für sie am erfolgversprechendsten Behandlung zugeführt werden.

Wenn möglich, sollten beide Tumoren in einem Behandlungsgang z.B. mit großflächiger Bestrahlung oder mit ausgedehnten Resektionsverfahren erfaßt werden. Jedoch sind die Voraussetzungen dafür selten gegeben. Können die Läsionen nicht gleichzeitig behandelt werden, so sollte die Therapie bei dem aggressiveren Tumor begonnen werden, in der Absicht, den zweiten Tumor in der Rehabilitationsphase präoperativ, z.B. durch Bestrahlung, unter Kontrolle zu halten oder sogar in Remission zu bringen. Auf diese Weise bleibt mehr Zeit für die Planung einer effektiven therapeutischen Vorgehensweise. Wegen der schlechten Prognose für diese Patienten sollte die Erhaltung einer gewissen Lebensqualität immer vorrangiges Therapieziel sein und die Erwartungen und Wünsche des Betroffenen sollten, soweit möglich, in die Planung mit einbezogen werden.

Die Therapie synchroner- bzw. metachroner Zweittumoren stellt sich weit weniger problematisch dar, da sich die Behandlung nur auf einen aktuellen Fokus konzentrieren muß. Vor Beginn der Therapie muß die exakte Diagnose eines Zweitkarzinoms gestellt werden und zwar unter Einhaltung der anfangs erläuterten Kriterien. Das heißt, es muß ausgeschlossen werden, daß es sich um eine Regional- oder Fernmetastase des Indextumors handelt.

Die Wahl der Therapie des Zweittumors wird von den eingangs genannten Faktoren mitbestimmt, wie z.B. Stadium des Tumors, Allgemeinzustand und Alter des Patienten, kann aber durch die Behandlung des Indextumors stark beeinflusst werden.

### ***1.6.1. Behandlungsmethoden***

Die chirurgische Behandlung von Tumoren im Kopf- Halsbereich findet ihre Grenzen in erster Linie im Zustand des Patienten und in der Ausbreitung der Läsion. Bei ausgedehnten Tumoren bringt die chirurgische Sanierung je nach Umfang der Resektion Vernarbungen und Funktionseinbußen wie Schluckbeschwerden, Artikulationsstörungen und Einschränkungen der Kaufunktion mit sich.

In einigen Fällen, zum Beispiel im Falle besonders ausgedehnter Tumoren, oder an chirurgisch schwer erreichbaren Lokalisationen befindlicher Tumoren, ist eine Entfernung des malignen Tumorgewebes in sano nicht immer möglich.

In diesem Falle bietet die Kombinationsmöglichkeit der chirurgischen Ablation mit der Strahlentherapie einen guten Verfahrensweg. Dabei kann die Radiotherapie praeoperativ zur Verkleinerung des malignen Gewebes genutzt werden oder postoperativ zur Erfassung nicht exzidierbarer Areale.

Problematisch wird diese Behandlungsmethode bei flächiger Ausbreitung der Läsion, da stets befürchtet wird, daß die Radiotherapie nicht alle Tumorzellen abtöten kann. In jedem Fall ist die perkutane Radiotherapie daß Mittel der Wahl bei chirurgisch nicht behandelbaren oder chirurgisch bereits mehrfach erfolglos vorbehandelten Läsionen. Für den Patienten ist die Radiotherapie, wenn sie erfolgreich eingesetzt werden kann, eine verhältnismäßig nebenwirkungsarme Behandlungsmethode. Jedoch wird nach erfolgter Radiotherapie bei den behandelten Patienten häufig eine Xerostomie mit Schluckbeschwerden und Aspiration beobachtet..

Die Poly- oder Monotherapie kann in unterschiedlicher Weise bei der Behandlung von Zweitkarzinomen eingesetzt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen ist für eine Chemotherapie als erfolgsversprechende Behandlungsmethode jedoch wenig Spielraum. Allerdings wird bei Patienten mit unresektablen Tumoren des Mund- Kiefer-Gesichtsbereiches die Chemoradiotherapie zur palliativen Behandlung empfohlen, jedoch für den Preis einer erheblichen Belastung des Patienten durch die Nebenwirkungen der Therapie (*Catimel 1996*).

Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Radiologen und Onkologen müssen auch in Zukunft eng zusammenarbeiten, um neue Therapiekonzepte und Behandlungsstandards für die Zukunft entwickeln zu können, und so den schwerst erkrankten Patienten mit Index- und Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes einer optimalen Behandlung zuführen zu können.

## **1.7. Prognose**

Die Prognose, also die Überlebensrate der Patienten mit Mehrfachtumoren des oberen Aerodigestivtraktes, hängt ab von der Lokalisation und dem Stadium des Primärtumors, von dem Intervall zwischen Erst- und Zweittumor sowie von der Lokalisation und dem Stadium des Zweittumors.

Ferner sind die Behandlungsmethoden und -erfolge sowie das Verhalten des Patienten in der Folgezeit ausschlaggebend für die Überlebensdauer nach Primär- und Zweittumoren. Die relativen Überlebenszeiten von Patienten mit Zweittumor im oberen Aerodigestivtrakt werden in vielen Studien untersucht. Angegeben wird in der Regel die Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜLR).

Die gezeigten 5-JÜLR von Patienten mit Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes differieren zwischen 12,5% (*Lamprecht et al. 1983*) und 55,0% (*Panosetti et al. 1989*) und unterliegen damit erheblichen Schwankungen. Diese Schwankungen sind durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive, die differierenden Tumorlokalisationen, Stadien und Behandlungsmethoden erklärbar. Insgesamt läßt sich aber schnell erkennen, daß die Prognose für Patienten mit Zweittumor des oberen Aerodigestivtraktes wesentlich schlechter erscheint als für Patienten mit nur einem Tumor in diesem Bereich.

Die 5-JÜLR für Patienten mit nur einem Tumor des Oberen Aerodigestivtraktes werden von Lamprecht et al. (1983) mit 70% bis 80% angegeben. Gluckman and Crissman (1983) fanden in ihrem Patientenkollektiv eine 5-JÜLR von 35 % für Patienten mit einem Primärtumor und nur 22,3% für Patienten mit Zweittumor. Signifikante Unterschiede in der Prognose sind auch zwischen synchronen und metachronen Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes zu finden.

Panosetti et al. (1989,1990) beschreiben in zwei unterschiedlichen Studien für Patienten mit synchronen Zweittumoren eine 5-JÜLR von 18% während die Rate bei metachronem Auftreten zwischen 41% und 55 % liegt.

Gluckman and Crissman (1983) kommen in ihrer Studie zu genau entgegengesetzten Ergebnissen. Insgesamt beschreiben sie bei 548 Fällen die 5-JÜLR bei Patienten mit metachronem Zweitkarzinom mit 17%, während sie bei synchronem Auftreten bereits bei 27,7% liegt. Gliedert man die Überlebensraten nach der Lokalisation des Primärtumors, so werden die schlechtesten Prognosen, wie bereits beschrieben, für Zweitkarzinome nach Hypopharynx tumor mit 9,1% (Gluckman and Crissman 1983) angegeben. In einer Studie (Lamprecht et al. 1983) überlebte von vier Patienten mit Zweittumor nach Hypopharynxkarzinom keiner fünf Jahre. Auch nach Primärtumor im Oropharynx sinkt die 5-JÜRL bei folgendem Zweitkarzinom auf 20% bzw. 22,4%. Die beste Prognose wird für Patienten mit Zweitkarzinom nach Indextumor des Larynx mit einer 5-JÜRL von 26,7% (Gluckman and Crissman 1983) bzw. 41,7% (Lamprecht et al. 1983) angegeben.

Noch günstiger erscheint die 5-JÜRL bei Patienten mit Zweitkarzinomen nach Indextumor der Mundhöhle. Diese wird mit 58,3% (Lamprecht et al. 1983) beschrieben. Auch nach Indextumor der Lippen werden mit 38,4% (Gluckman and Crissman 1983) verhältnismäßig hohe 5-JÜLR gefunden, bei Patienten mit Lippenkarzinom ohne Zweittumor findet sich eine 5-JÜRL von bis zu 64%. Es ist jedoch zu erwähnen, daß für die Entstehung des Lippenkarzinoms andere ätiopathogenetische Faktoren, wie z.B. aktinische Schäden, als bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes verantwortlich sind.

Der Differenzierungsgrad der Tumoren hat ebenfalls erheblichen Einfluß auf die Prognose für Patienten mit Zweitumor des oberen Aerodigestivtrakts. Bei GI-Zweitumoren lag die 5-JÜRL in einer Studie von Larson et al. (1990) bei 40% bei GII-Zweitumoren nur noch bei 30% und schließlich bei GIII-Zweitumoren mit 20% am niedrigsten. In der Literatur werden jedoch unerwartet wenige Angaben über die Prognose in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades gemacht, so daß wir die Angaben von Larson et al. (1990) am eigenen Patientengut überprüfen wollen.

Der hohe Stellenwert der Nachsorge und der damit möglichen Früherkennung von Zweitumoren im oberen Aerodigestivtrakt läßt sich nach Durchsicht der Überlebensraten in Abhängigkeit des Stadiums der Mehrfachtumoren erkennen. Die 5-JÜLR in Bezug auf das Stadium des Zweitumors stellen sich in der Studie von Larson et al. (1990) eindrucksvoll wie folgt dar: 52% in Stadium I, 47,5% in Stadium II, 40% in Stadium III und 15% in Stadium IV. Die dabei zugrundeliegende Stadieneinteilung ist aus Tab. 1.1. ersichtlich.

**Tabelle 1.1.:** Stadieneinteilung (Staging) von Tumoren im Kopf-Halsbereich nach dem TNM - System UICC (1992)

---

<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0	<b>Stadium IV</b>	T4	N0,N1	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0		T1 - 4N2,N3		M0
<b>Stadium III</b>	T3	N0	M0		T1 - 4N0 - 3		M1
	T1	N1	M0				
	T2	N1	M0				
	T3	N1	M0				

Eine weitere Studie (Steinhart u. Kleinsasser 1992) in der nur die Ausdehnung (T) von Primärkarzinomen der Mundhöhle in Bezug auf das Überlebensverhalten beobachtet wurde, kommt zu tendenziell gleichen Ergebnissen. Bei T1 Tumoren betrug die Fünfjahresüberlebensrate 80%, bei T2 50%, bei T3 33% und bei T4 nur noch 22%.

## 1.8. Problemstellung der eigenen Arbeit

Die publizierte Inzidenz von Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes weist, wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, recht unterschiedliche Werte auf. Wir werden daher in unserer retrospektiven Studie die Inzidenz von Zweittumoren des oberen Aerodigestivtraktes anhand unseres Patientenkollektives darstellen. Viele Faktoren scheinen die Inzidenz von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes zu beeinflussen.

Wir wollen einige dieser Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Indexstadium und Lokalisation sowie die Behandlung untersuchen. Aufgrund der publizierten Lagebeziehungen zwischen der Lokalisation des Index- und des Zweittumors wird ein gezieltes Screening in der Nachsorge möglich. Eine Überprüfung dieser Lagebeziehungen wird daher ebenfalls in unserer Studie vorgenommen.

Neben der Lokalisation ist auch das Intervall zwischen der Diagnose des Ersttumors und dem Auftreten des Zweittumors von herausragender Bedeutung für die Prognose und für die Nachsorge der Patienten mit einem Primärtumor. Wir werden daher untersuchen, in welchen Fällen synchrone oder metachrone Tumoren zu verzeichnen waren und ob es auch hier signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation gibt. In der Literatur wird eine Abhängigkeit zwischen Intervall und Prognose dargestellt. Es werden hier jedoch, wie bereits gezeigt, unterschiedliche Angaben gemacht, so daß wir die Prognose unserer Patienten in Abhängigkeit des Intervalls untersuchen werden.

Der Erfolg der Behandlung sowohl des Erst- als auch des Zweittumors hängt, neben der bereits angesprochenen Lokalisation und anderen in der Einleitung dargestellten Faktoren, in besonderem Maße auch von dem Stadium ab, in welchem sich der Tumor bei Therapiebeginn befindet. Es ist daher sinnvoll, sowohl Index- als auch Zweittumor auf Stadium und Differenzierungsgrad zu untersuchen.

Wir versuchen Tendenzen bei der Behandlung und einem daraus resultierenden Einfluß für die Prognose der Patienten abzuleiten.

Insgesamt möchten wir in unserer retrospektiven Studie mit der Untersuchung eines umfangreichen Patientengutes der zunehmenden Bedeutung des Phänomens Zweitkarzinom Rechnung tragen. Es soll versucht werden mit neuen Erkenntnissen dazu beizutragen, daß in erster Linie Risikogruppen rechtzeitig erkannt und einer sensiblen Nachsorge unterzogen werden können. Nur so erscheint es möglich, das Auftreten von Zweitkarzinomen nach Primärtumor des oberen Aerodigestivtraktes, wenn auch nicht verhindern, so doch frühzeitig erkennen zu können und die geeignete Therapie einzuleiten. Auf diese Art kann möglicherweise dazu beigetragen werden, die schlechte Prognose und das schwere Schicksal dieser Patienten positiv zu beeinflussen.





## **2. Material und Methode**

Die Aufgabenstellung dieser retrospektiven Studie umfaßt folgende Fragestellungen:

1. Mit welcher Häufigkeit treten Zweitkarzinome in einem Kollektiv von Patienten mit Indextumor im Mund - Kiefer - Gesichtsbereich sowie des oberen Aerodigestivtraktes auf ?
  
2. Nach welchem Intervall und mit welcher Wahrscheinlichkeit ist mit dem Auftreten der Zweitkarzinome zu rechnen?
  
3. Welche Risikofaktoren können gesichert werden?
  
4. Welche Lokalisationen, Stadien und Differenzierungsgrade finden sich bei Index- und Zweittumor und existiert eine Lagebeziehung zwischen den Lokalisationen?
  
5. Wie verhalten sich die Überlebensraten der Tumorpatienten in Abhängigkeit zu folgenden Faktoren:
  - das Auftreten eines Zweittumors
  - Lokalisation von Index und Zweittumor
  - Stadien der Tumoren
  - Behandlung
  - Geschlecht und Alter
  - Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol, Komorbidität)

## 2.1. Patientengut

Die Zusammensetzung des Patientengutes erfolgte anhand einer Computerdatei, welche n=695 Patienten enthielt, die in dem Zeitraum zwischen 3/88 und 4/94 in der Nordwestdeutschen Kieferklinik der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf mit einem Karzinom des Mund-Kiefer- Gesichtsbereichs oder des oberen Aerodigestivtraktes therapiert wurden. Diese Datei wurde freundlicherweise von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Friedrich zur Verfügung gestellt. Die Patientenakten erhielten wir anhand dieser Liste aus dem Archiv der NWDKK.

N=46 Patienten wurden nach Durchsicht der Akten aus der Studie ausgenommen. Ausschlußkriterien waren hierbei unklare Angaben zur Histologie des Tumors, wenn z.B. nicht zwischen Primärtumor, Rezidiv oder Metastase eines unbekanntem Primärtumors unterschieden werden konnte, sowie ein vorzeitiger Abbruch oder eine Ablehnung der Therapie des Tumors durch den Patienten. Wenige Akten waren im Rahmen der Erfassungszeit im Archiv nicht erhältlich.

Die insgesamt n=46 Akten wurden nach Rücksprache mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Friedrich sowie Herrn Dipl. Math. T. Bregenzer aus dem Institut für Mathematik und Datenverarbeitung des UKE aus der Studie ausgenommen, sodaß sich das retrospektiv ausgewertete Patientengut aus insgesamt n=649 Patienten zusammensetzt.

Diese Patienten befanden sich wie eingangs beschrieben, in der Zeit von 3/88 bis 4/94 wegen eines Karzinoms des MKG- Bereichs oder des oberen Aerodigestivtraktes in der NWDKK in chirurgischer, chemo- oder strahlentherapeutischer Behandlung, wobei die Diagnose und der Beginn der Therapie bei einigen Patienten bereits vor 3/88 liegt, sich die Behandlung aber in diesen Zeitraum erstreckt und diese Patienten daher in der dem Patientengut zugrunde liegenden Datei enthalten sind.

Es handelte sich bei vielen der Patienten um die erstmalige Diagnose und Therapie eines Primärtumors. D.h. bei diesen Patienten war anamnestisch bisher in keiner Körperregion ein Tumor aufgetreten, nun aber ein Tumor des MKG-Bereichs oder des oberen Aerodigestivtraktes, welcher in der NWDKK diagnostiziert und therapiert wurde.

Bei einigen der n=649 Patienten war bereits in der Vorgeschichte ein Primärtumor entweder im MKG-Bereich bzw. im oberen Aerodigestivtrakt oder aber in einer anderen Körperregion diagnostiziert und behandelt worden.

Bei diesen Patienten trat nun entweder ein Rezidiv, eine Metastase oder ein Zweittumor im MKG-Bereich bzw. im oberen Aerodigestivtrakt auf und wurde in der NWDDK chirurgisch, chemo- oder strahlentherapeutisch zwischen 3/88 und 4/94 therapiert.

Die retrospektive Erfassung der Zweittumoren innerhalb dieses Patientengutes war primäres Ziel dieser Studie.

Der Berechnung der Überlebenszeit eines Patienten wird der Zeitpunkt des Therapiebeginns, des ersten diagnostizierten Primärtumors zugrunde gelegt. Eine Ausnahme ergibt sich bei der Berechnung der Überlebenszeit nach Diagnose eines Zweittumors, der der Therapiebeginn des zweiten diagnostizierten Primärtumors zugrundegelegt wird. Unter Therapiebeginn wird dabei stets eine chirurgische, chemo- oder strahlentherapeutische Intervention, sei es isoliert oder in Kombination verstanden.

In der dieser Studie anhängigen internationalen Literatur wird auf die gleiche Weise verfahren, was die Vergleichbarkeit der Studien gewährleistet.

Tabelle 2.1 zeigt die exakte zahlenmäßige Verteilung der n=649 Patienten gegliedert nach dem Therapiebeginn des ersten diagnostizierten Primärtumors im MKG-Bereich bzw. dem oberen Aerodigestivtrakt oder einer anderen Körperregion.

Der Todeszeitpunkt verstorbener Patienten wurde, sofern aus den Akten nicht ersichtlich, über die entsprechenden Einwohnermeldeämter schriftlich erfragt. Der Kontrollzeitpunkt bezüglich des Patientenstatus "lebend" / "verstorben" wurde im November 1994 festgelegt.

**Tabelle 2.1.:** Zahlenmäßige Verteilung der n=649 ausgewerteten Patienten geordnet nach Therapiebeginn des Primärtumors

Therapiebeginn		Therapiebeginn		Therapiebeginn	
Jahr)	n (%)	(Jahr)	n (%)	(Jahr)	n (%)
<b>1965</b>	1 (0,2)	<b>1975</b>	2 (0,3)	<b>1985</b>	28 (4,3)
<b>1966</b>	1 (0,2)	<b>1976</b>	6 (0,9)	<b>1986</b>	44 (6,8)
<b>1967</b>	1 (0,2)	<b>1977</b>	6 (0,9)	<b>1987</b>	55 (8,5)
<b>1968</b>	4 (0,6)	<b>1978</b>	6 (0,9)	<b>1988</b>	91 (14,0)
<b>1969</b>	3 (0,5)	<b>1979</b>	5 (0,8)	<b>1989</b>	83 (12,8)
<b>1970</b>	-	<b>1980</b>	7 (1,1)	<b>1990</b>	80 (12,3)
<b>1971</b>	1 (0,2)	<b>1981</b>	8 (1,2)	<b>1991</b>	78 (12,0)
<b>1972</b>	-	<b>1982</b>	13 (2,0)	<b>1992</b>	63 (9,7)
<b>1973</b>	1 (0,2)	<b>1983</b>	17 (2,6)	<b>1993</b>	21 (3,2)
<b>1974</b>	-	<b>1984</b>	19 (2,9)	<b>-4/1994</b>	5 (0,8)

## 2.2. Auswertung

Die vorhandene Patientendaten wurden in einem individuell für diese Studie erstellten Datenerhebungsbogen registriert. Folgende Punkte wurden erfaßt:

**Name / Geburtsdatum / Todesdatum / Geschlecht / Blutgruppe / Beruf Erbliche Vorbelastung / Risikofaktoren:** Nikotin-, Alkoholabusus, Komorbidität / **Allgemein- und Ernährungszustand / Indextumordaten:** Lokalisation, Stadium (TNM), Differenzierungsgrad, Certainty, Behandlungsform, Behandlungsreihenfolge bei Polytherapie **Zweittumordaten:** Lokalisation, Intervall des Auftretens, Stadium (TNM) Differenzierungsgrad, Certainty, Behandlungsform, Behandlungsreihenfolge bei Polytherapie, Behandlung (Art, Dauer, Reihenfolge).

Mit Ausnahme einiger weniger Stammdaten, welche sich als nicht ausreichend eruierbar erwiesen, gingen alle Punkte in unsere Auswertung ein. Wegen unzureichender Angaben nicht weiter ausgewertet wurden folgende Punkte:

- Beruf
- Certainty (bezogen auf Index- und Zweittumor)

Die Erfassung einer Folgeneoplasie des Indextumors als Zweitkarzinom wurde gemäß Warren und Gates (1932) und de Vries and Gluckman (1990) von folgenden Kriterien abhängig gemacht:

- 1) Jeder Tumor, also sowohl Index- als auch Folgeneoplasie, muß histologisch gesichert, malignen Ursprungs sein.
- 2) Es muß eine klare räumliche Trennung zwischen beiden Tumoren liegen, d.h. es muß gesundes Gewebe zwischen beiden Tumoren vorhanden sein, wobei aber beide Tumoren in einem Organsystem auftreten können.
- 3) Es muß histologisch ausgeschlossen werden, daß es sich bei der Folgeneoplasie um eine Metastase oder ein Rezidiv des Primärtumors handelt. Ist ein sicherer Ausschluß nicht möglich, so wurde ebenfalls von dem Vorliegen eines Zweitkarzinoms ausgegangen, wenn Index- und Zweittumor, histologisch gesichert, unterschiedliche Gewebetypen aufwiesen.

Die Einhaltung dieser Kriterien wurde anhand der entsprechenden histologischen Befunde überprüft. Die Stadieneinteilung der Index- als auch der Zweitkarzinome erfolgte auf der Basis des international gültigen

TNM- Systems der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 1992.

Dabei wurde der Tatsache Rechnung getragen, daß das TNM System in korrekter Weise nur bei nicht vorbehandelten Fällen sowie bei einwandfreier histologischer Verifizierung angewandt werden kann.

Die drei Komponenten des TNM Systems gemäß der UICC-Klassifikation von 1992 werden wie folgt definiert:

**T** = Ausdehnung und Infiltration des Primärtumors in das betroffene Gewebe.

**N** = Ausprägung der Metastasierung des Primärtumors in das regionäre Lymphabflußgebiet.

**M** = Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen des Primärtumors.

Die TNM-Klassifikation der UICC von 1992, welche wir für die Einteilung der Stadien verwenden, setzt sich für Karzinome der Lippe, der Mundhöhle und des Oropharynx wie folgt zusammen:

**T** = Ausdehnung des Primärtumors

Tx = Keine Beurteilung des Primärtumors möglich.

T0 = Kein Anhalt für Primärtumor.

Tis = Carcinoma in situ oder präinvasives Karzinom.

T1 = Tumor in größter Ausdehnung  $\leq 2$ cm.

T2 = Tumor in größter Ausdehnung  $> 2$ cm aber  $\leq 4$ cm.

T3 = Tumor in größter Ausdehnung  $> 4$ cm.

T4 = Tumor dehnt sich auf Nachbarstrukturen aus, infiltriert Knochen und / oder Muskel.

**N = Metastasierung des regionalen Lymphabflussgebietes**

Nx = Keine Beurteilung der regionalen Lymphknoten möglich.

N0 = Kein Anhalt für Metastasierung in regionale Lymphknoten.

N1 = Metastasierung eines ipsilateralen, solitären Lymphknotens in größter Ausdehnung  $\leq 3$ cm.N2a = Metastasierung eines ipsilateralen, solitären Lymphknotens in größter Ausdehnung  $> 3$ cm aber  $\leq 6$ cm.N2b = Metastasierung ipsilateraler multipler Lymphknoten in größter Ausdehnung  $\leq 6$ cm.N2c = Metastasierung in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten in größter Ausdehnung  $\leq 6$  cm.N3 = Lymphknotenmetastase in größter Ausdehnung  $> 6$  cm.**M = Fernmetastasen des Primärtumors**

Mx = Keine Beurteilung über Fernmetastasen möglich

M0 = Keine Fernmetastasen identifizierbar

M1 = Fernmetastasen des Primärtumors vorhanden

Die Stadieneinteilung auf der Basis des TNM - Systems (UICC 1992) gliedert sich wie folgt

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	0	0
<b>1</b>	1	0	0
<b>2</b>	2	0	0
<b>3</b>	1	1	0
	2	1	0
	3	0, 1	0
<b>4</b>	4	0, 1	0
	jedes T	2	0
	jedes T	3	0
	jedes T	jedes N	1

### 2.3. Beurteilende Statistik

Zur Auswertung, welche mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows vorgenommen wurde, wurde zunächst das gesamte Patientenkollektiv auf Eingabefehler überprüft. Je nach Fragestellung wurde mit dem Erhalt eines Ergebnisses die Einhaltung des Signifikanzniveaus anhand statistischer Testverfahren überprüft. Das nominelle Signifikanzniveau bzw. die empirische Irrtumswahrscheinlichkeit wurde in dieser Arbeit folgendermaßen festgelegt

$p > 0,05$	= nicht signifikant (ns)
$0,05 \geq p > 0,01$	= signifikant (*)
$0,01 \geq p > 0,001$	= hoch signifikant (**)
$p < 0,001$	= höchst signifikant (***)

Dabei bedeutet ein Wert von 0,05, daß 5% aller ermittelten Parameter nicht im Vertrauensbereich liegen, während 95% diese Anforderung erfüllen.

Das mittels beurteilender Statistik überprüfte Signifikanzniveau vergleichender Ergebnisse wird in dieser Arbeit jeweils mit der in Def.5. gezeigten Symbolik gekennzeichnet. Zur Überprüfung des Signifikanzniveaus wurden unterschiedliche Testverfahren mit SPSS für Windows durchgeführt. Die Abweichung von der Normalverteilung wurde anhand des Lillieforstests, einer Modifikation des Kolmogorow-Smirnow Tests errechnet. Betrug der Stichprobenumfang  $n < 50$ , so wurde der Shapiro-Wilks Test als übliches Verfahren herangezogen. Mittelwertvergleiche zweier unabhängiger Stichproben führten wir mittels des T-Tests nach Student aus. Betrug der Stichprobenumfang  $n > 2$  unabhängiger Stichproben, wurde das Signifikanzniveau über den ANOVA Test ermittelt. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit zweier Variablen einer Kreuztabelle und damit des Zusammenhanges der Merkmale, wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Es wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson sowie der Likelihood Chi-Quadrat verwendet. Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Verfahren ist, daß bei max 20% der Felder die erwartete Häufigkeit  $< 5$  beträgt und Zeilen- und Spaltensummen  $> 0$  sind. Ein signifikanter Unterschied zwischen erwarteter und beobachteter Häufigkeit liegt vor, wenn das standardisierte Residuum beider Häufigkeiten  $> 2$  beträgt. Es ergibt sich für das standardisierte Residuum und das Signifikanzniveau folgender Zusammenhang:

<u>Standardisiertes Residuum</u>	<u>Signifikanzniveau</u>
$\geq 2,0$	$p < 0,05$ *
$\geq 2,6$	$p < 0,01$ *
$\geq 3,3$	$p < 0,001$ ***

### 2.3.1. Überlebensanalysen

Den Berechnungen zur Überprüfung des Überlebensverhaltens im vorliegenden Patientengut, legen wir die Product-Limit Methode nach Kaplan und Meier zugrunde. Der Vorteil dieser Methode gegenüber anderen liegt in der Eigenschaft, daß zensierte Fälle, also Patienten, die mit Ablauf des Kontrollzeitraumes noch am Leben sind, bis zum Kontrollzeitpunkt mit in die Überlebensberechnung einfließen. Um eine möglichst umfangreiche und damit aussagefähige Interpretation der Ergebnisse der Überlebenszeitberechnung zu gewährleisten wurden in jedem Fall folgende Werte berechnet, deren Bedeutung kurz umrissen werden soll:

- Proportion of Terminal Events (p1)
- Proportion Surviving (p2)
- Cumulative Proportion Surviving at End (p3)
- Hazard Rate (p4)

- **p1**: Schätzung der Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient innerhalb des Zeitintervalls nach Diagnose des 1.Ca, bzw. 2.Ca, dessen Anfang er erreicht hat, verstirbt.

$$p1 = \frac{\text{Im Intervall verst. Patienten}}{\text{Noch lebende Patienten}}$$

- **p2** : Schätzung der Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient das Zeitintervall nach Diagnose des 1. Ca, bzw. 2. Ca, dessen Anfang er erreicht hat, überlebt

$$p2 = 1 - p1$$

- **p3**: Schätzung der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Ende des entsprechenden Intervalls, in welches ein überlebender Patient eingetreten ist.

$$p3_{nx} = p2_{n1} \times p2_{n2} \dots \dots \dots \times p2_{nx}$$

- **p4**: Schätzung der Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient innerhalb des Zeitintervalles, in welchem er sich befindet, verstirbt.

$$p4 = \frac{p1}{(1 - p1 \times 0,5) \times b}$$

\* **b** = Intervallbreite



---

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Einleitung**

Im folgenden werden wir zunächst eine kurze Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse zeigen. Anschließend erfolgt eine Betrachtung des Patientengesamtkollektivs, bezüglich Patienten-, Tumor- und Behandlungsdaten sowie der Überlebensanalyse. Schließlich werden wir die Ergebnisse bezüglich der Zweitkarzinompatienten ausführlich darlegen. Der Vergleich und die Besprechung der Ergebnisse aus beiden Gruppen folgt in Abschnitt 4 (Diskussion).

### **3.2. Übersicht**

In der Nordwestdeutschen Kieferklinik der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf wurden im Zeitraum von März 1975 bis April 1994 n=649 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Mund- Kiefer- Gesichtsbereichs und des oberen Aerodigestivtraktes behandelt.

Das Patientenkollektiv teilt sich in 192 (29,6%) weibliche- und 457 (70,4%) männliche Patienten auf.

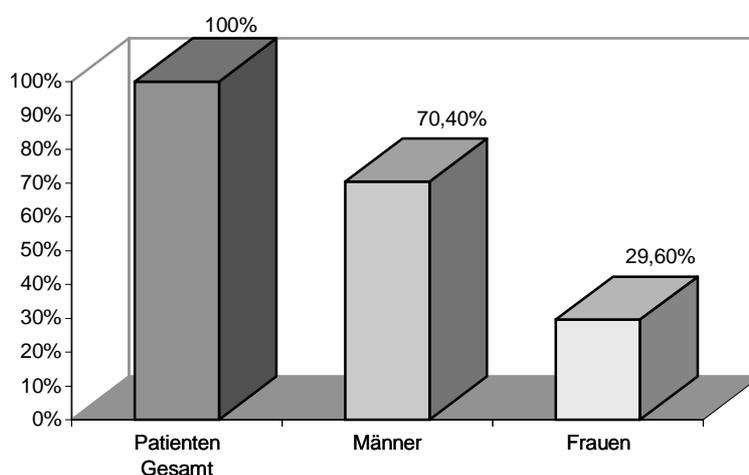
In 77 Fällen wurde ein Zweitkarzinom diagnostiziert. Das entspricht einem Prozentsatz von 11,9. Wir fanden 18,2% synchrone- und 76,6% metachrone Zweittumoren. In 4 Fällen (5,2%) wurde die Diagnose eines Zweitkarzinoms post mortem durch Obduktion gestellt. Bei n=49 der Zweitkarzinompatienten (63,6%) lag der Indextumor im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich oder dem oberen Aerodigestivtrakt. Bei 28 Patienten (36,4%) war der Indextumor in anderen Organsystemen lokalisiert und lediglich der Mehrfachtumor im Mund - Kiefer - Gesichtsbereich oder dem oberen Aerodigestivtrakt angesiedelt. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit nur einem Primärtumor betrug nach der Diagnose dieses Tumors 127 Monate, während sich bei den Patienten mit multiplen Primärtumoren eine mittlere Überlebensdauer von 48 Monaten nach Diagnose des Zweitkarzinoms fand.

### 3.3. Gesamtkollektiv - Patientendaten

#### 3.3.1. Geschlechterverteilung

Das Gesamtpatientenkollektiv besteht aus n=649 Patienten. Der Anteil der Frauen beträgt n=192 (29,6%), während die männlichen Patienten mit n=457 (70,4%) die deutlich größere Gruppe stellen. Diese Verteilung entspricht einem Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 2,4:1.

**Diagramm 3.1.:** Verteilung der Geschlechter im Gesamtpatientengut

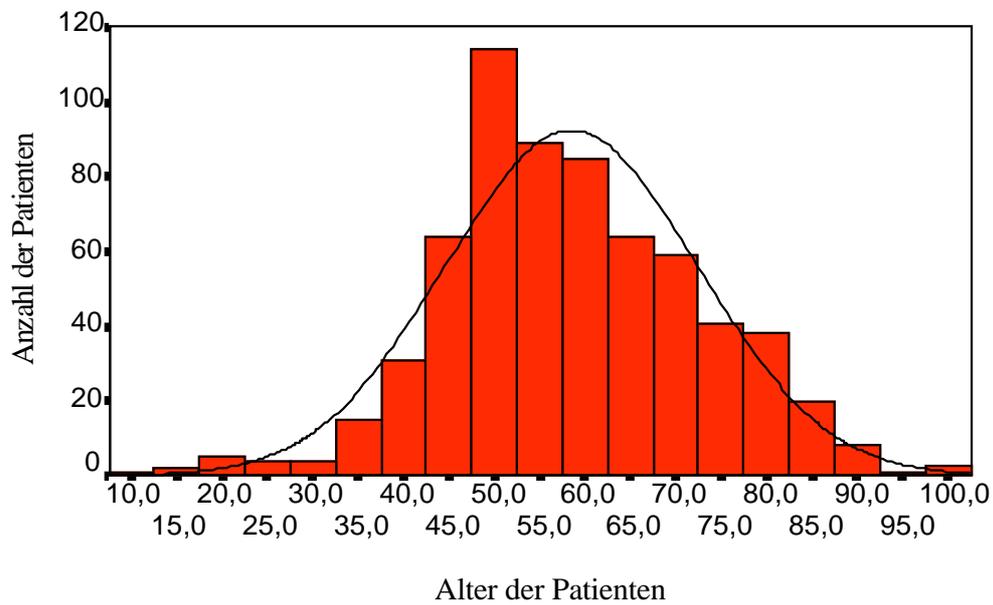
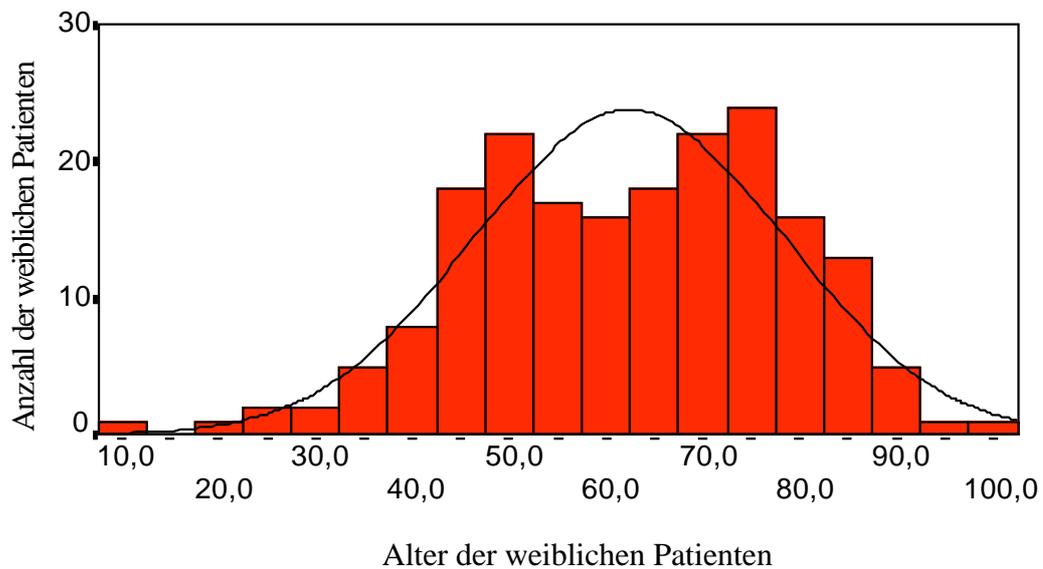


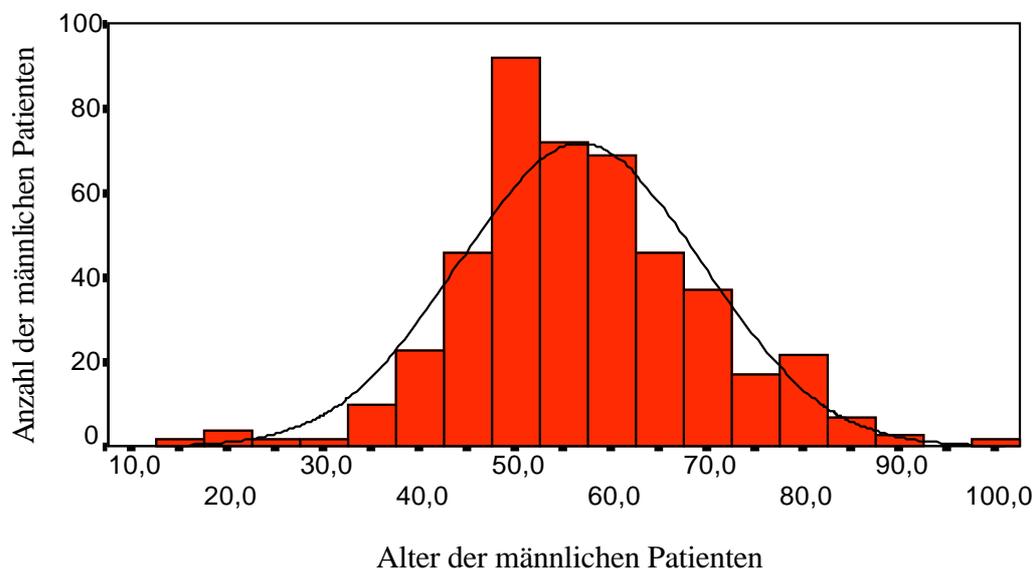
#### 3.3.2. Altersstruktur bei Diagnosestellung des Indextumors

Der Altersdurchschnitt bei Diagnose des Indextumors beträgt bei dem vorliegenden Gesamtpatientenkollektiv 58,5 Jahre. Der älteste Patient war 100 Jahre alt, der jüngste 11. Der Median liegt bei 57 Jahren.

Bei den 192 weiblichen Patienten lag der Mittelwert mit 62,4 Jahren deutlich über, bei den 456 männlichen Patienten mit 56,8 Jahren etwas unter dem Gesamaltersdurchschnitt. Es ergibt sich eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz von 5,58 Jahren\*\*\* ( $p < 0,001$ ) zwischen Männern und Frauen. Der für alle Verteilungen durchgeführte Lilliefors-Test ergab in keinem Fall eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung.

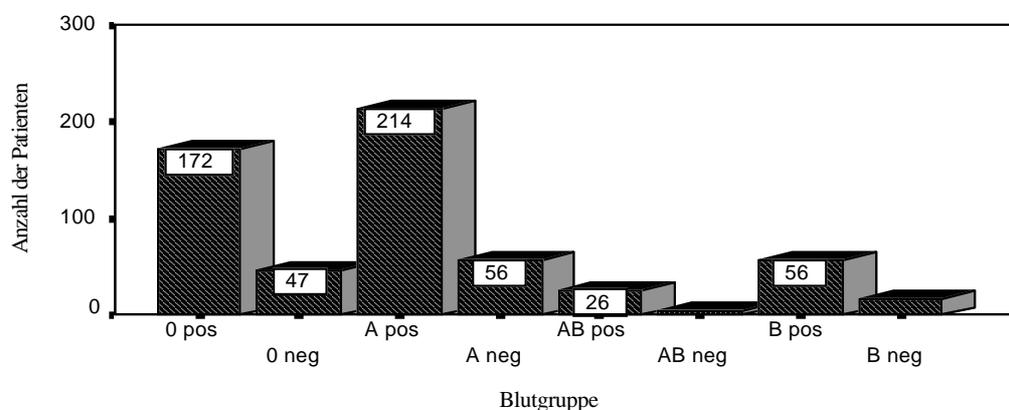
Die graphische Darstellung der Altersverteilung gibt einen Überblick über die Altersgipfel und zeigt nur eine geringe Abweichung von der Normalverteilung:

**Diagramm 3.2.:** Alter bei Diagnose des Inxextumors: Gesamtpatientengut**Diagramm 3.3.:** Alter bei Diagnose des Inxextumors: Frauen

**Diagramm 3.4:** Alter bei Diagnose des Inxextumors: Männer

### 3.3.3 Blutgruppe

Bei der Untersuchung der Blutgruppenhäufigkeiten innerhalb des Gesamtpatientengutes fanden sich die in Diagramm 3.5. dargestellten Verhältnisse. Am häufigsten vertreten war Blutgruppe A-Rh pos. (33%). 0-Rh pos. stellte mit 26,5% die zweitgrößte Gruppe. AB-Rh neg. wurde nur bei 0,8% aller Patienten gefunden. In 57 Fällen (16%) wurde die Blutgruppe nicht ermittelt.

**Diagramm 3.5.:** Häufigkeiten der Blutgruppen innerhalb des Gesamtpatientengutes.

### **3.4. Risikofaktoren**

Die Untersuchung von Risikofaktoren erscheint in einer retrospektiven Studie sehr problematisch, zumal es sich z.B. bei Mengenangaben bezüglich Nikotin und Alkohol um subjektive Einschätzungen der Patienten handelt und häufig nur unzureichende, falsche oder keine Angaben gemacht werden. Gerade bei den Ergebnissen im Zusammenhang mit Nikotin- und Alkoholkonsum muß von real erheblich höheren Zahlen als den angegebenen ausgegangen werden. Auch über Komorbidität, körperlichen Allgemein- und Ernährungszustand und eine eventuell erbliche Vorbelastung werden in der Regel in den Anamnesebögen, zumindest für eine fundierte wissenschaftliche Untersuchung, zu unpräzise oder unzureichende Angaben gemacht. Auch wenn man in der Interpretation der Ergebnisse daher etwas zurückhaltend sein sollte, erschien es uns dennoch lohnenswert und wichtig die vorhandenen Angaben auszuwerten und darzustellen. Wir untersuchten folgende exogene bzw. endogene Risikofaktoren welche die Inzidenz von Tumoren des MKG-Bereiches beeinflussen können:

- Nikotinabusus
- Alkoholabusus
- Ernährungs- und Allgemeinzustand
- Erbliche Vorbelastung
- Komorbidität

### **3.4.1. Exogene Risikofaktoren**

#### **3.4.1.1. Nikotin und Alkohol**

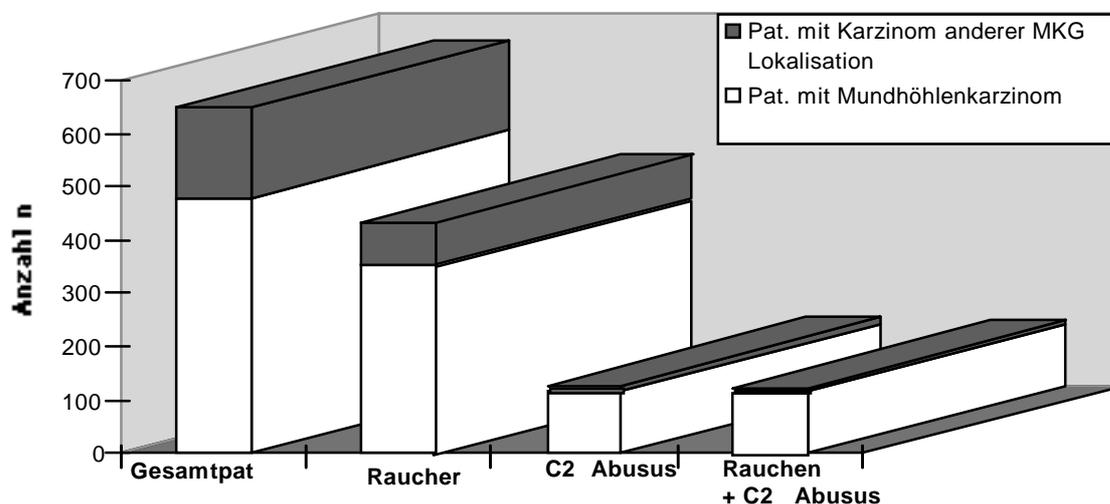
Von den gesamten n=649 (100%) Patienten gaben n=433 (66,72%) einen regelmäßigen Nikotinabusus an, wobei n=362 Patienten (55,8%) mit 20 bis über 40 Zigaretten pro Tag, als starke bis sehr starke Raucher bezeichnet werden können. 184 Patienten (28,4%) bezeichneten sich als Nichtraucher, in 32 Fällen (4,9%) wurde keine Angabe gemacht.

Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde von n=243 (37,44%) der n=649 (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts angegeben. In n=128 Fällen (19,7%) lag ein gesicherter chronischer C<sub>2</sub>-Abusus vor.

Die für die Entstehung von Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes besonders angeschuldigte Kombination eines Alkoholabusus zusammen mit einem Nikotinabusus, wurde bei n=123 Patienten (19%) des Gesamtkollektivs beobachtet. Die Mundhöhle nimmt bei Rauchern und Konsumenten hochprozentiger Alkoholika wegen der extremen Karzinogenexposition eine Sonderstellung ein. Daher untersuchten wir die Gruppe der n=479 Patienten (100%) mit Indextumor der Mundhöhle noch einmal gesondert.

Aus dieser Gruppe wurden n=354 Patienten (73,9%) als Raucher anamnestiziert, davon n=300 (62,6%) als starke bis sehr starke Raucher. Bei n=116 Patienten mit Indextumor der Mundhöhle (24,2%) lag ein gesicherter, chronischer C<sub>2</sub> Abusus vor. Die Kombination eines chronischen C<sub>2</sub> Abusus mit einem Nikotinabusus fand sich in unter den Patienten mit Indextumor der Mundhöhle in n=115 Fällen (24%). Dies entspricht 93,5% der n=123 Patienten des Gesamtkollektivs mit dieser Risikofaktorkombination. Es entwickelten also 93,5% der Patienten bei denen die Kombination Nikotin- und C<sub>2</sub> Abusus vorlag einen Indextumor der Mundhöhle. Bei nur 6,5% der Patienten mit dieser Risikofaktorkombination wurde der erste Primärtumor in einem anderen Bereich festgestellt. Dieses eindrucksvolle Ergebnis wird in Diagramm 3.6. veranschaulicht.

**Diagramm 3.6.:** Anteil der Patienten mit Nikotin und C2 Abusus aller Patienten mit Inxextumor der Mundhöhle und anderer MKG-Lokalisationen.



**n=649**

**n=433**

**n=128**

**n=123**

#### 3.4.1.2. Ernährungs- und Allgemeinzustand

Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Studie konnten wir die Angaben über den Allgemein- und Ernährungszustand nur aus den Patientenakten übernehmen. Dabei wurde der Ernährungszustand durchgehend subjektiv nur mit gut bzw. schlecht angegeben. Auch bei der Bewertung des Allgemeinzustandes wurde in der Anamneseerhebung bei Aufnahme des Patienten in fast allen Fällen leider nicht auf den Karnofsky-Index zurückgegriffen, sondern nur die Angabe gut bzw. schlecht verwendet.

Der Ernährungszustand wurde bei n=162 Patienten (25%) als schlecht angesehen, während n=466 (71,8%) einen guten Ernährungszustand aufwiesen. Der Allgemeinzustand wurde etwas negativer mit n=212 (32,7%) zu n=417 (64,3%) bewertet. Bei beiden Variablen wurden in 3,2% keine Angaben gemacht.

### 3.4.2 Endogene Risikofaktoren

#### 3.4.2.1. Komorbidität

Die von uns untersuchte Komorbidität umfaßte unter anderem

- Herz-Kreislaufferkrankungen (Z.n. Herzinfarkt; Hypertonus)
- Lungenerkrankungen (chr. Bronchitis; Asthma bronchiale; Fibrose etc.)
- Lebererkrankungen (Leberzirrhose; Hepatitis B und C)
- Diabetes mellitus

Insgesamt konnte eine Komorbidität in unserem Patientengut nur in einer relativ geringen Zahl beobachtet werden. Die Mehrzahl der Patienten (65,3%) wies keine relevante Begleit- oder Vorerkrankung auf.

Herz- Kreislaufferkrankungen wurden in 19,2% der Fälle beobachtet, Lungenerkrankungen in 9,3%. Auch der Diabetes mellitus war mit 9,3% ähnlich wie relevante Lebererkrankungen mit 2% relativ selten vertreten. 47 Patienten (7,2 %) wiesen Kombinationen dieser Vor- und Begleiterkrankungen auf. Die gesamten Ergebnisse werden in Tabelle 3.1. dargestellt.

Den Einfluß der Komorbidität auf die Prognose der Patienten untersuchen wir in Abschnitt 3.5.5..

**Tabelle 3.1.:** Komorbidität der Patienten des Gesamtpatientengutes n=649 (100%)

<u>Erkrankung</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
Keine	424	65,3
Herz- Kreislauf	125	19,2
Lungenerkrankung	60	9,3
Diabetes mellitus	60	9,3
Lebererkrankung	13	2,0
<u>Davon Kombinationen</u>		
D.m. + H.- K. Erkrankungen	27	4,1
D.m. + Lungenerkrankungen	7	1,1
Lungen- + H.- K. Erkrankungen	13	2,0

#### 3.4.2.2. Erbliche Vorbelastung

Als erblich vorbelastet wurden n=64 (9,9%) der n=649 (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts bezeichnet. Bei diesen Patienten war in der unmittelbaren Verwandtschaft, also bei Eltern oder Geschwistern irgendwann einmal ein maligner Tumor aufgetreten. Bei n=224 Patienten (34,5%) wurde die Frage nach malignen Tumoren bei Eltern oder Geschwistern verneint. In n=361 Fällen (55,6%) wurde zu diesem Punkt keine Angabe gemacht.

### **3.5. Gesamtkollektiv-Tumordaten**

#### **3.5.1. Lokalisation des Indextumors**

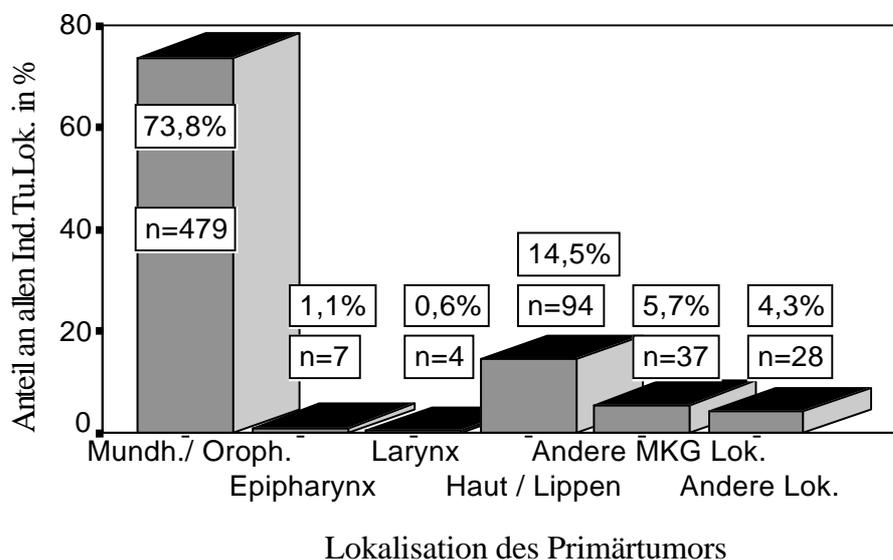
Die Lokalisation des Indextumors ist bezüglich Prognose, Behandlung und Nachsorge sowie der Inzidenz von Zweitkarzinomen von entscheidender Bedeutung. Im folgenden werden wir die Verteilung der Lokalisationen des ersten Primärtumors im Gesamtkollektiv besprechen.

Wir fassen in unserer Arbeit die einzelnen Indextumorlokalisationen in folgende Bereiche zusammen:

- Mundhöhle und Oropharynx
- Epipharynx
- Larynx
- Haut- und Lippenregion
- Andere Lokalisationen des MKG - Bereiches
- Andere Lokalisationen

Bei n=479 (73,8%) der n=649 (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts fand sich ein Karzinom im Bereich der Mundhöhle bzw. des Oropharynx.. Indextumoren mit dieser Lokalisation stellen damit die weitaus größte Gruppe innerhalb des Gesamtpatientenguts. Insgesamt n=94 Patienten entwickelten einen Indextumor im Bereich der Lippen (n=47) bzw. der Gesichtshaut (n=47) dies entspricht 14,5% der n=649 Patienten des Gesamtkollektivs.

Der Epipharynx war in n=7 Fällen (1,1%) und der Larynx in n=4 Fällen (0,6%) der Entstehungsort des Indextumors. In n=37 Fällen (5,7%) war der Indextumor in anderen Mund-Kiefer-Gesichtsbereichen lokalisiert. Hierbei handelte es sich größtenteils um adenoidzystische Karzinome der Speicheldrüsen, sowie um Karzinome der Kieferhöhlen und der Tränendrüsen. Bei n=28 Patienten (4,3%) entwickelte sich der erste Primärtumor in anderen Körperregionen. Bei dieser Gruppe handelt es sich ausschließlich um Patienten mit einem Zweittumor im MKG-Bereich, welche weiter unten mit den Zweitkarzinompatienten besprochen werden sollen. Diagramm 3.7. veranschaulicht die Anteile der verschiedenen Indextumorlokalisationen innerhalb des Gesamtpatientenguts .

**Diagramm 3.7.:** Lokalisationen der Indextumoren im Gesamtpatientengut

### 3.5.2. Stadium des Indextumors (Staging)

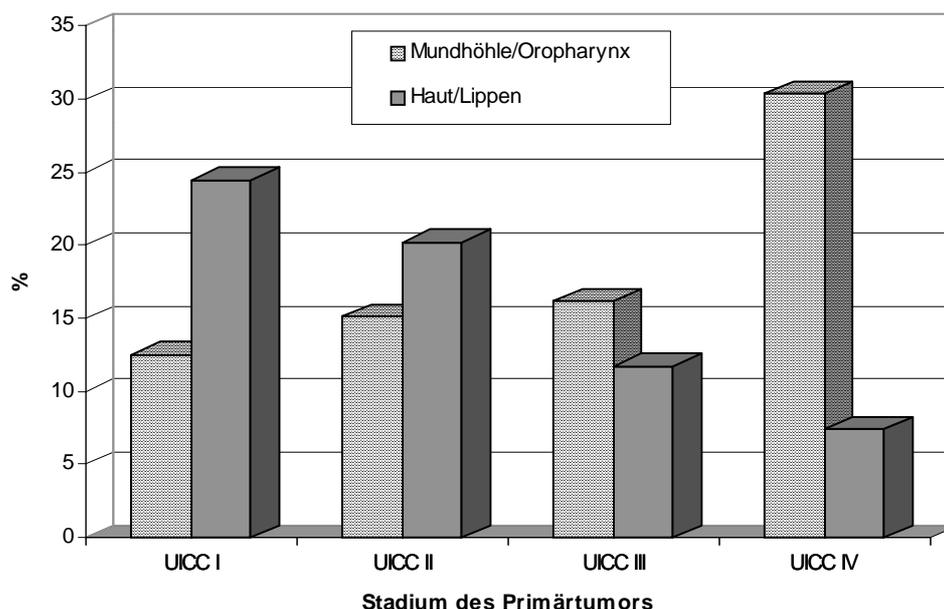
Bei der Darstellung der Ergebnisse bezüglich des Indextumorstadiums im Gesamtkollektiv ist es wegen der Übersichtlichkeit und aufgrund der Vergleichbarkeit sinnvoll, zunächst das Gesamtpatientengut zu betrachten, um dann die Patienten in Gruppen, nach Tumorlokalisierung unterteilt, getrennt zu untersuchen. Insgesamt fand sich bei  $n=85$  (13,1%) der  $n=649$  (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts ein Indextumor im Stadium **I**.  $n=98$  Patienten (15,1%) kamen mit einem Tumor im Stadium **II** zur Aufnahme.

In  $n=105$  Fällen (16,2%) befand sich der Tumor bei Diagnose im Stadium **III**. Bei  $n=197$  Tumorpatienten wurde der Indextumor erst im Stadium **IV** diagnostiziert (30,4%). Bei 25,2% der Patienten ( $n=164$ ) wurden keine Angaben zum Staging gemacht. In der Gruppe der  $n=479$  (100%) Patienten mit Indextumor der Mundhöhle bzw. des Oropharynx wurde in  $n=60$  Fällen ein Indextumor im UICC Stadium **I** diagnostiziert, das entspricht 12,5%. 16,5% ( $n=79$ ) der  $n=479$  Patienten dieser Gruppe kamen mit einem Primärtumor im Stadium **II** zur Erstbehandlung. Stadium **III** war mit 19,4% ( $n=93$ ) noch häufiger vertreten als Stadium **I** und **II**. Die meisten Patienten,  $n=187$  (39,0%), wurden erst mit einem Indextumor der Mundhöhle im UICC Stadium **IV** einer Behandlung zugeführt. Wie drastisch sich solch späte Diagnosen auf das Überlebensverhalten auswirken, werden wir später noch beschreiben.

Bei den verbleibenden  $n=60$  Patienten (12,5%) mit Indextumor der Mundhöhle wurden bezüglich des Stadiums keine oder unvollständige Angaben gemacht.

In der Gruppe der n=94 (100%) Patienten mit Indextumor der Haut bzw. der Lippen fand sich ein gegenläufiges Ergebnis. Die größte Gruppe n=23 (24,5%) wurde mit einem Tumor im Stadium **I** erstbehandelt. Stadium **II** wurde in n=19 Fällen (20,2 %) gefunden. Mit nur 11,7% waren Patienten mit einem Indextumor im Stadium **III** vertreten (n=11). Die kleinste Gruppe der n=94 Patienten mit einem Primärtumor der Haut und Lippenregion stellen mit n=7 (7,4%) die, bei denen der Indextumor im Stadium **IV** diagnostiziert wurde. Bei den verbleibenden n=34 Patienten (36,1%) der wurden keine oder unzureichende Angaben bezüglich der TNM-Klassifikation gemacht. Diagramm 3.8. stellt die Indextumorstadien der Patienten mit Primärtumor der Mundhöhle bzw. der Haut- und Lippenregion gegenüber. Das Diagramm veranschaulicht die Gegenläufigkeit der Stadien der Indextumoren in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation.

**Diagramm 3.8.:** Stadium der Indextumoren der Mundhöhle und des Oropharynx sowie der Lippen- und Hautregion bei ihrer Diagnose.



Der Chi-Quadrat Test gibt eine höchst signifikante Abweichung der beobachteten von der erwarteten Häufigkeit an ( $p < 0,001$ )\*\*\*. Dabei findet sich bei Stadium **I** im Falle der Lippentumoren ein standardisiertes Residuum von 3,9 und im Stadium **IV** von -3,4. D.h. daß Lippentumoren im Stadium **I** höchst signifikant gehäuft vorkommen, während sie im Stadium **IV** höchst signifikant erniedrigt sind.

### 3.5.3. Differenzierung des Indextumors (Grading)

Ein gut differenzierter Tumor (**GI**) wurde bei n=160 (24,7 %) der n=649 (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts gefunden.

Die weitaus meisten Patienten n=354 (54,5%) hatten einen **GII**, also mäßig differenzierten Tumor. Ein schlecht differenzierter **GIII** Tumor wurde in n=56 Fällen (8,6%) gefunden. Anaplastische Tumoren wurden bei n=4 Patienten (0,6%) gefunden. In n=75 Fällen (11,6%) wurde kein Differenzierungsgrad angegeben. Es konnte also bei n=574 Patienten des Gesamtpatientenguts der Differenzierungsgrad des Indextumors ausgewertet werden. Betrachtet man die Differenzierungsgrade des Indextumors in Abhängigkeit von der Lokalisation, so finden sich signifikante Häufungen nur bei den gut differenzierten Lippentumoren sowie bei den schlecht differenzierten Tumoren anderer MKG-Lokalisationen  $p < 0,05$  \*. Kreuztabelle 3.1. zeigt das Grading der Indextumoren in Abhängigkeit ihrer Lokalisation. Dabei stellt innerhalb der Zellen der erste Wert die beobachtete Häufigkeit dar und der zweite Wert die erwartete Häufigkeit. Die Prozentangabe unter „Total“ bezieht sich auf die n=574 (100%) ausgewerteten Differenzierungsgrade.

**Kreuztabelle 3.1.:** Differenzierung der Indextumoren in Abhängigkeit zur Lokalisation.

<u>Lokalisation</u>	<u>GI</u>	<u>GII</u>	<u>GIII</u>	<u>GIV</u>	<u>Total</u>
Mundhöhle	124	309	40	3	n=476 (82,9%)
Oropharynx	132,7	293,6	46,4	3,3	
	0	4	2	0	n=6 (1,0%)
Epipharynx	1,7	3,7	0,6	0	
	0	1	0	0	n=1 (0,2%)
Larynx	0,3	0,6	0,1	0	
	27	29	7	1	n=64 (11,1%)
Haut / Lippen	17,8	39,5	6,2	0,4	
Andere	7	8	6	0	n=21 (3,7%)
MKG - Lok.	5,9	13,0	2,0	0,1	
Andere	2	3	1	0	n=6 (1,0%)
<u>Lokalisation</u>	<u>1,7</u>	<u>3,7</u>	<u>0,6</u>	<u>0</u>	
Gesamt	160	354	56	4	n=574 (100%)
	27,9%	61,7%	9,8%	0,7%	

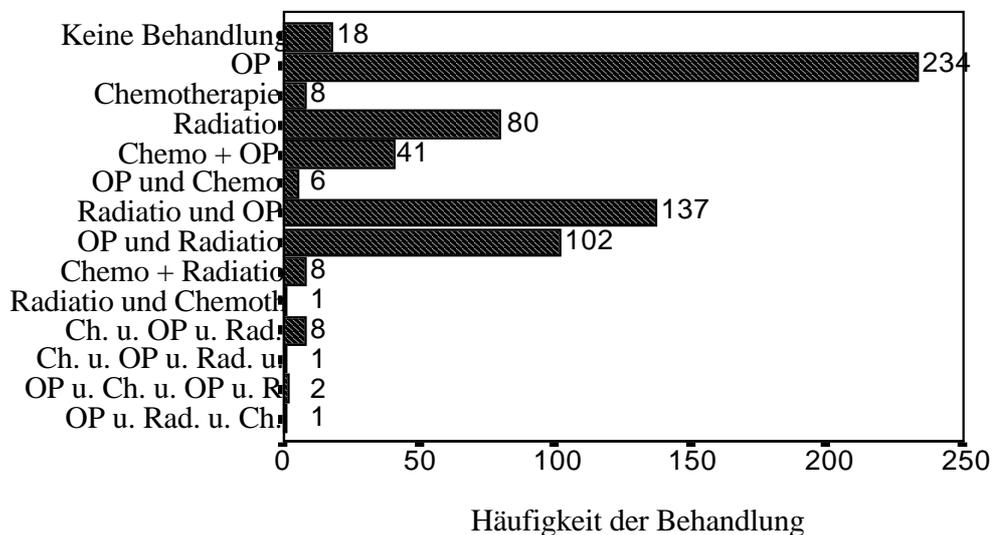
### 3.5.4. *Behandlung*

Die Wahl der Behandlung maligner Neoplasien ist im Mund-Kiefer- Gesichtsbereich genauso wie in anderen Organsystemen von diversen Faktoren abhängig. Der Allgemeinzustand des Patienten spielt hier eine ebenso gewichtige Rolle wie Stadium, Ausdehnung, Lage und Art des Tumors. Von gleicher Wertigkeit ist aber genauso die Entscheidung des Patienten für eine bestimmte Behandlungsart nach adäquater Aufklärung. Im folgenden soll kurz dargestellt werden welche Behandlungsformen und Kombinationen bei den Patienten des Gesamtpatientengutes bevorzugt wurden. Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich dabei stets auf die n=649 Patienten des Gesamtpatientenguts. Insgesamt wurden n=532 Patienten entweder im Rahmen einer Mono- oder einer Polytherapie chirurgisch behandelt. Das entspricht einem Prozentsatz von 82% der n=649 (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts. Bei den verbleibenden Patienten wurde von einer chirurgischen Behandlung abgesehen. Eine Monotherapie in Form von Operation, Radiatio oder Chemotherapie wurde bei insgesamt n=322 Patienten (49,6%) angewandt. n=234 dieser Patienten wurden nur chirurgisch behandelt, das entspricht 36,1 % des Gesamtpatientenguts. n=80 Patienten (12,3%) wurden nur einer Radiatio unterzogen und in n=8 Fällen (1,2%) wurde eine isolierte Chemotherapie angewandt.

Einer Kombinationstherapie aus zwei Behandlungsmethoden wurden n=295 Patienten (45,4%) unterzogen. Dabei wurde in n=137 Fällen (21,1%) zunächst eine Radiatio und dann eine chirurgische Therapie durchgeführt. Bei n=102 Patienten (15,7%) wurde in umgekehrter Weise vorgegangen, also zunächst eine chirurgische Tumorreduktion und dann eine Radiatio angewandt.

Auch der Kombination einer Chemotherapie mit nachfolgender Operation wird mit 6,3 % (n= 41) ein relativ hoher Stellenwert eingeräumt.

Die verbleibenden Patienten wurden in erster Linie mit Dreierkombinationen aus Chemotherapie, Radiatio und Operation in unterschiedlicher Abfolge therapiert. Bei n=18 Patienten (2,8 %) wurde keine Behandlung durchgeführt. Diagramm 3.9. gibt die Häufigkeiten der verschiedenen Therapieformen wieder.

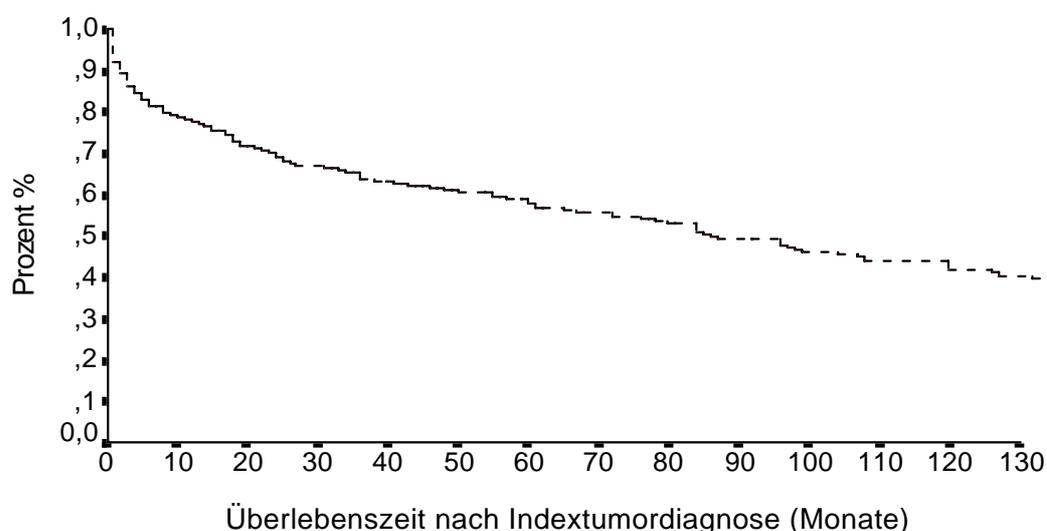
**Diagramm 3.9.:** Häufigkeiten der Therapieformen bei Behandlung des Indextumors

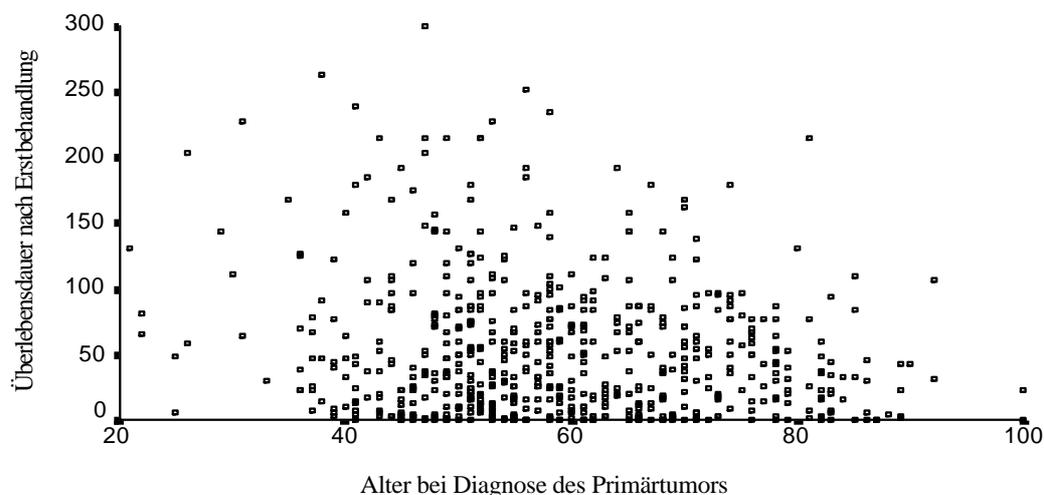
Der chirurgischen Intervention im Rahmen einer Mono- oder Polytherapie wurde also bei der Therapie der Indexneoplasie der deutlich höchste Stellenwert zugemessen.

### 3.6. Gesamtkollektiv-Überlebensanalyse

Die Überlebenszeit und damit die Prognose von Patienten mit Karzinomen der Mund-Kiefer-Gesichtsregion ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Im folgenden Abschnitt untersuchen wir das Überlebensverhalten des Gesamtkollektives, der männlichen und weiblichen Patienten, sowie den Einfluß von Tumorlokalisierung und Stadium auf die Prognose des Tumorpatienten. Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich stets auf die  $n=649$  (100%) Patienten des Gesamtpatientenguts, sofern keine andere Angabe gemacht wird. Innerhalb des Kontrollzeitraumes, welcher für alle  $n=649$  Patienten nach Diagnose des ersten Primärtumors im Mittel 53,4 Monate betrug, verstarben  $n=303$  Patienten (46,7%),  $n=318$  (49,0%) der Patienten überlebten den Kontrollzeitraum und  $n=28$  Patienten (4,3%) gingen innerhalb der Follow up Periode verloren. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose des Indextumors beträgt in unserem Gesamtpatientenkollektiv 127 Monate bei einer starken Streuung der Werte. 1 Jahr nach Diagnose des Indextumors lebten noch 78,5% aller  $n=649$  Patienten des Gesamtpatientenguts, nach 3 Jahren betrug die Überlebensrate noch 64,4% und die 5-JÜLR manifestierte sich bei 58,7%. Die Hälfte der Patienten war nach 88 Monaten verstorben. Diagramm 3.10. zeigt das Überlebensverhalten des Gesamtpatientenkollektivs nach der Kaplan-Meier Methode. Diagramm 3.11. gibt die Überlebensdauer nach Indextumordiagnose in Abhängigkeit des Alters als kumulative Wolke wieder.

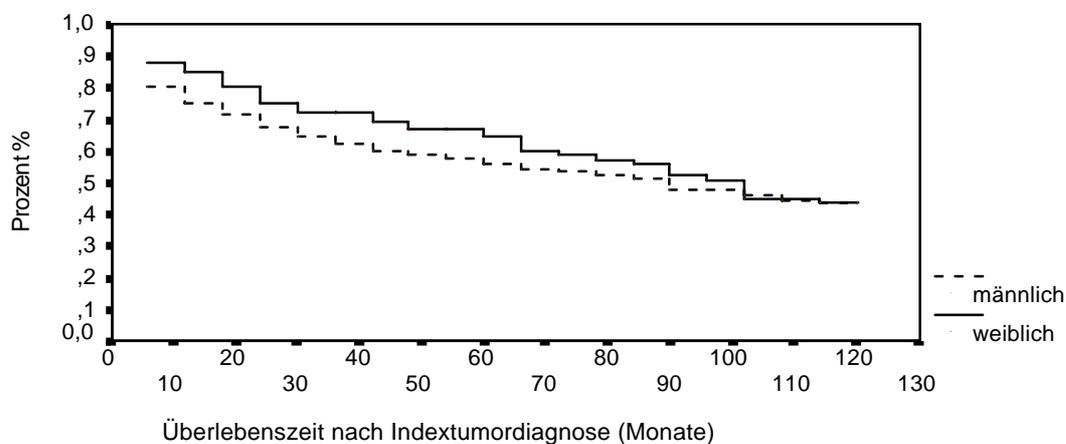
**Diagramm 3.10.:** Überlebensverhalten des Gesamtpatientenkollektivs nach Indextumordiagnose



**Diagramm 3.11.:** Überlebensdauer nach Indextumordiagnose in Abhängigkeit vom Alter

### 3.6.1. Einfluß des Geschlechts auf das Überlebensverhalten

Bei der getrennten Untersuchung des Überlebensverhaltens von Männern und Frauen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die bis zum Ende des Kontrollzeitraums beobachteten Frauen (n=186) überlebten im Mittel 120 Monate. Die 5-JÜLR betrug 63,6%. Bei den Männern wurden n=435 bis Kontrollzeitraumende beobachtet. Hier fand sich eine mittlere Überlebenszeit von 123 Monaten und eine 5-JÜLR von 56,5%. Die Differenz beträgt 7,1% und ist statistisch nicht signifikant,  $p > 0,05$  (ns). Diagramm 3.12. zeigt das Überlebensverhalten nach Indextumordiagnose getrennt nach Geschlecht mittels der Kaplan-Meier Methode.

**Diagramm 3.12.:** Überlebensverhalten von Männern und Frauen nach Diagnose des Indextumors

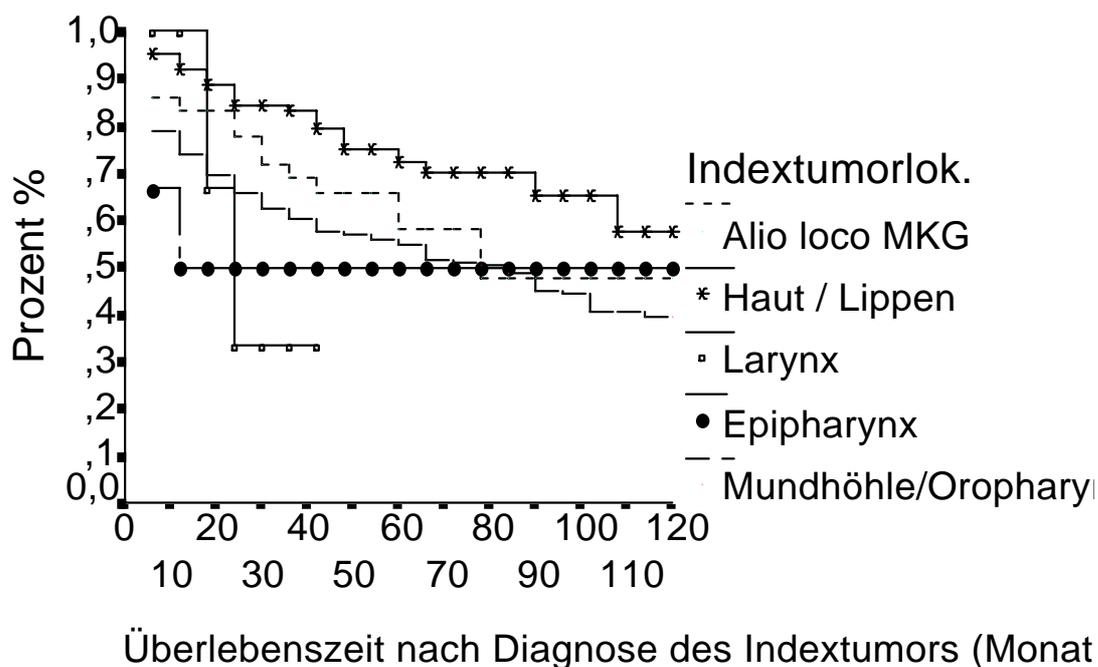
### 3.6.2. Einfluß der Tumorlokalisierung auf das Überlebensverhalten

Die mittlere Überlebenszeit der größten Gruppe innerhalb des nach Lokalisation des Indextumors unterteilten Patientengutes, der n=479 (73,8%) Patienten mit einem ersten Primärtumor der Mundhöhle bzw. des Oropharynx, beträgt 106 Monate, wobei die 5-JÜLR nur bei 54,0% angesiedelt ist. 50% dieser n=479 Patienten mit Indextumor der Mundhöhle bzw. des Oropharynx waren bereits 78 Monate nach Diagnose verstorben.

Es findet sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied  $p < 0.001$  \*\*\* zu der mittleren Überlebenszeit der n= 94 (14,5%) Patienten mit einem Karzinom der Lippen. Bei dieser Gruppe betrug die durchschnittliche Überlebensdauer 158 Monate und die 5-JÜLR lag bei 72,4%. Hier war die Hälfte der Patienten erst nach 163 Monaten verstorben.

Bei den verbleibenden Lokalisationen ergaben sich nahezu identische Mittelwerte zwischen 150 und 152 Monaten. Eine Ausnahme stellen die Patienten mit Larynxkarzinom dar. Hier betrug die durchschnittliche Überlebensdauer nur 48 Monate, jedoch setzte sich diese Gruppe nur aus n=4 Patienten zusammen und ist daher lediglich eingeschränkt bewertbar.

**Diagramm 3.13.:** Einfluß der Indextumorlokalisierung auf das Überlebensverhalten



### 3.6.3. Einfluß des Tumorstadiums auf das Überlebensverhalten des Gesamtpatientenguts

Untersucht man das Überlebensverhalten des Gesamtpatientenguts in Abhängigkeit von dem Stadium des Indextumors, so kommt man zu eindrucksvollen Ergebnissen. Mit Ausnahme der Differenz zwischen Stadium **II** und **III** zeigten sich alle anderen Unterschiede als hoch signifikant

$p > 0,001$  \*\*.

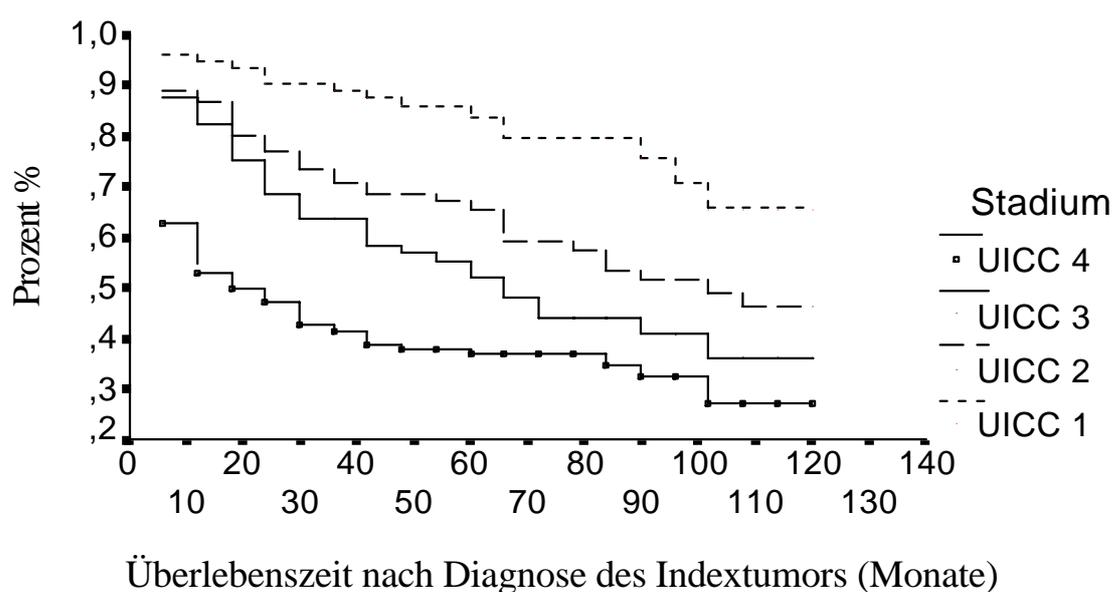
Die durchschnittliche Überlebensdauer der  $n=85$  (13,1%) Patienten mit einem Indextumor im Stadium **I** betrug 181 Monate, bei einer 5-JÜLR von 82%. Die  $n=98$  (15,1%) Patienten mit einem Indextumor des Stadiums **II** lebten im Mittel nur noch 121 Monate nach Diagnose des Karzinoms.

Die 5-JÜLR betrug hier nur noch 64%. Nach Diagnose eines Indextumors des Stadiums **III** betrug die mittlere Überlebensdauer nur noch 98 Monate bei einer 5-JÜLR von 50%.

Die bei weitem kürzeste Lebenserwartung weisen Patienten mit einem Indextumor des Stadiums **IV** auf. In dieser Gruppe, welche mit  $n=197$  (30,4%) Männern und Frauen den größten Anteil an beurteilbaren Patienten hat, findet sich der Mittelwert bei 59 Monaten.

Nach 5 Jahren lebten nur noch 36,9% dieser Patienten (Diagramm 3.14.).

**Diagramm 3.14.:** Überlebensverhalten in Abhängigkeit des UICC Stadiums des Indextumors



### 3.6.4. Einfluß des Differenzierungsgrades auf das Überlebensverhalten des Gesamtpatientenguts

Bei den n=160 (24,7%) Patienten mit einem gut differenzierten Indextumor (GI) zeigte sich eine 5-JÜLR von 61% bei einer mittleren Überlebenszeit von 115 Monaten. Bei den n=354 (54,5%) Patienten mit einem mäßig differenzierten Indextumor überlebten 52,9% die ersten 5 Jahre nach Abschluß der Behandlung. Die mittlere Überlebenszeit betrug hier 116 Monate.

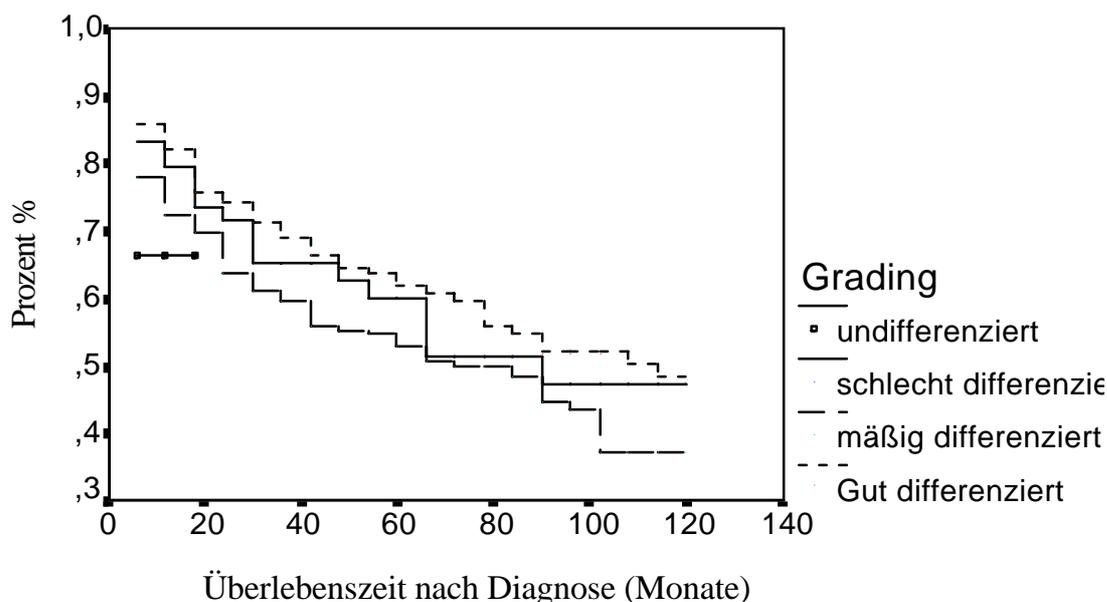
Die 5-JÜLR nach schlecht differenziertem Indextumor, n=56 (8,6%), liegt bei 54,7% bei einer mittleren Überlebenszeit von 103 Monaten.

Desweiteren konnten n=3 (0,5%) Patienten mit anaplastischem Tumor bis zum Ende des Kontrollzeitraumes beobachtet werden. Bei diesen 3 Fällen betrug die mittlere Überlebenszeit 13 Monate. Ein Patient verstarb nach 1 Monat, einer nach 18 und der dritte nach 19 Monaten.

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebensdauer findet sich bei Patienten mit gut- und mäßig differenzierten Indextumoren  $p > 0,01$  \*\*, sowie zu den undifferenzierten Tumoren  $p < 0,001$  \*\*\*.

Diagramm 3.15. zeigt das Überlebensverhalten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Primärtumors.

**Diagramm 3.15.:** Überlebensverhalten in Abhängigkeit der Indextumordifferenzierung



### ***3.6.5. Einfluß der Komorbidität auf das Überlebensverhalten des Gesamtpatientenguts***

Die Analyse der Korrelation zwischen der Komorbidität und der Prognose für das Gesamtkollektiv bezieht sich im folgenden nur auf statistisch relevante Parameter. Wir betrachteten zunächst die Patienten, bei denen keine Vor- oder Begleiterkrankung angegeben wurde. Von diesen n=399 (61,5%) Patienten verstarben n=175 (27,0%) innerhalb des Kontrollzeitraums. n=224 (34,5%) überlebten diesen.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 128 Monate bei einer 5-JÜRL von 61%. Diese Ergebnisse gleichen dem Überlebensverhalten des Gesamtpatientengutes.

Bei den n=60 (9,2%) Patienten mit einem Diabetes mellitus fand sich eine mittlere Überlebensdauer von 82 Monaten bei einer 5-JÜLR von 38%.

Von diesen Patienten verstarben n=42 Patienten innerhalb des Kontrollzeitraumes, n=18 überlebten ihn. Der Unterschied bezüglich des Überlebensverhaltens zu der Gruppe der Patienten ohne Komorbidität erwies sich als statistisch signifikant  $p < 0,01$  \*\*.

Als ebenfalls statistisch signifikant zeigte sich der Unterschied zwischen den Patienten ohne Komorbidität und Patienten mit Lungenerkrankungen  $p < 0,01$  \*\*. Von n=60 Patienten mit einer Erkrankung des Bronchialsystems verstarben n=35 innerhalb des Kontrollzeitraums, welcher von n=25 überlebt wurde. Die mittlere Überlebenszeit betrug 96 Monate, bei einer 5-JÜLR von 52%.

Bei den verbleibenden Vor- und Begleiterkrankungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zu der Gruppe ohne Komorbidität gefunden.

### **3.7. Zweitkarzinomkollektiv Patientendaten**

#### **3.7.1. Inzidenz und Geschlechterverteilung**

In unserem Gesamtpatientengut mit n=649 Patienten (100%) fanden wir n=77 Patienten (11,9%) mit einem Zweitumor. Dabei handelte es sich in n=27 Fällen um Frauen (34,2%) und in n=50 Fällen um männliche Patienten (64,9%). Bei n=28 Patienten (36,4%) lag der Indextumor nicht im MKG-Bereich. Die Inzidenz von Zweitkarzinomen nach Primärtumor des oberen Aerodigestivtraktes bzw. des MKG-Bereichs liegt damit bei n=49, was einem Prozentsatz von 7,5% entspricht. Bei Vergleichen mit anderen Studien werden wir in Abschnitt 4. auf beide Prozentsätze eingehen.

#### **3.7.2. Altersstruktur bei Diagnose des Indextumors**

Das durchschnittliche Alter der Zweitkarzinompatienten lag bei Diagnose des Indextumors bei 59,8 Jahren. Der Median beträgt 61 Jahre, die Standardabweichung 12,2. Der jüngste Patient war 30, der älteste 92 Jahre alt.

Bei den weiblichen Patienten betrug der Mittelwert 58,5 bei einer Standardabweichung von 13,2 und bei einem Median von 61. Die jüngste Frau war bei Diagnose des Indextumors 30, die älteste 81 Jahre alt.

Das mittlere Alter der männlichen Zweitkarzinompatienten beträgt 59,9 Jahre bei Diagnose des Indextumors bei einer Standardabweichung von 12,0. Der Median findet sich hier bei 60 Jahren, wobei der jüngste Patient 31 und der älteste 92 Jahre alt war, als der Indextumor diagnostiziert wurde.

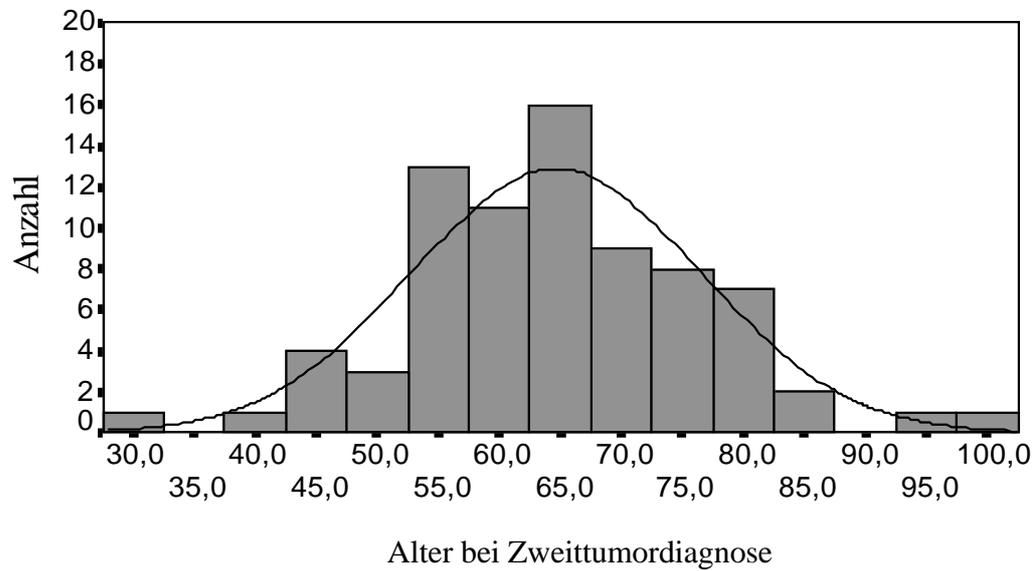
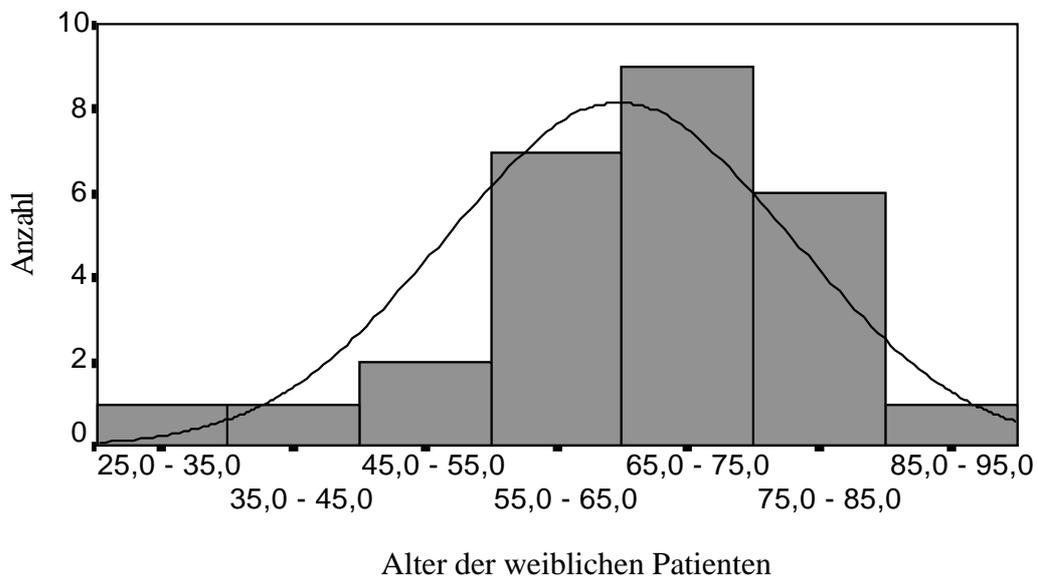
#### **3.7.3. Altersstruktur bei Diagnose des Zweitkarzinoms**

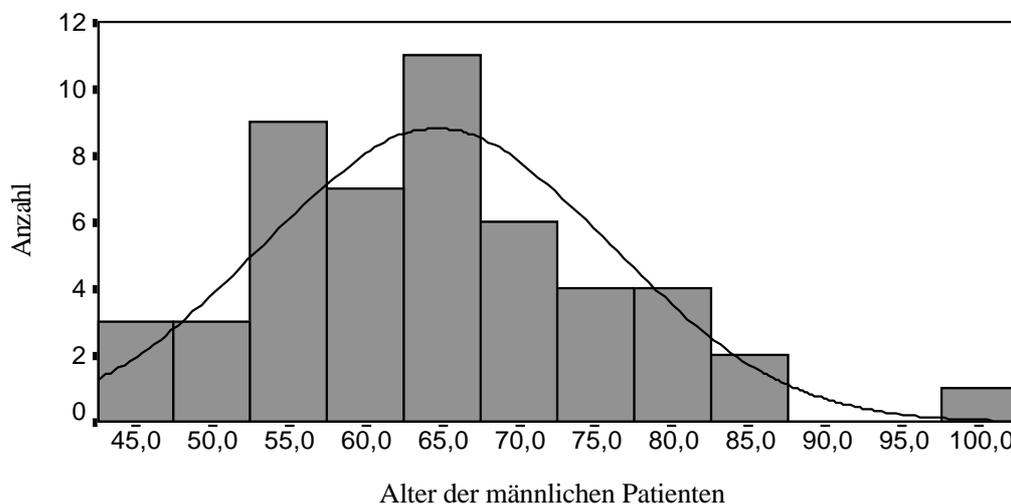
Das durchschnittliche Alter bei Diagnose des Zweitkarzinoms liegt mit 64,6 Jahren deutlich über dem des Gesamtpatientenguts bei Diagnose des Indextumors (58,5).

Der statistisch höchst signifikante Unterschied ( $p < 0,001$ \*\*\*) beträgt

6,1 Jahre. Der Median liegt bei 64, die Standardabweichung beträgt 11,8.

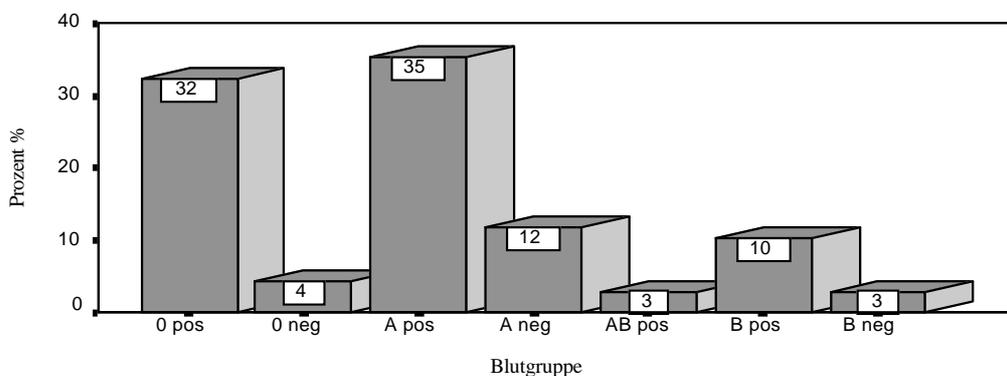
Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung des Mehrfachtumors 31, der älteste 100 Jahre alt. Der Unterschied des mittleren Alters zwischen männlichen- (64,6 Jahre) und weiblichen Patienten (64,7 Jahre) ist nicht signifikant  $p > 0,5$ (ns). Der jüngste männliche Patient war 45, der älteste 100 Jahre alt. Die jüngste Frau war 31, die älteste 93 Jahre alt.

**Diagramm 3.16:** Altersverteilung bei Diagnose des Zweittumors**Diagramm 3.17.:** Altersverteilung der weiblichen Patienten bei Zweittumordiagnose

**Diagramm 3.18.:** Altersverteilung der männlichen Patienten

### 3.7.4. Blutgruppe

Innerhalb der Zweitkarzinomgruppe finden sich die in Diagramm 3.19. dargestellten Verteilungen. Dabei fand sich Blutgruppe A Rh pos mit 35% am häufigsten, O Rh pos stellte mit 32% die zweitgrößte Gruppe. AB Rh neg war bei den Patienten mit Zweitkarzinom nicht vertreten. Die Verteilung der Blutgruppen bei den Patienten mit Mehrfachtumor gleicht der in bei den Patienten mit nur einem Indextumor. Es findet sich also kein signifikant gehäuftes Vorkommen einer Blutgruppe im Vergleich beider Gruppen.

**Diagramm 3.19.:** Blutgruppenhäufigkeit bei den Zweitkarzinompatienten

### 3.8. Risikofaktoren

Auch an dieser Stelle sei noch einmal wie in Abschnitt 3.4. auf die subjektive Natur der Angaben bezüglich exogener Risikofaktoren hingewiesen.

Angaben der Patienten über Nikotin- bzw. C<sub>2</sub> Konsum können erfahrungsgemäß real erheblich höher angenommen werden als die anamnestisch erhobenen. Dieser Tatsache soll auch in der Interpretation der Ergebnisse in Abschnitt 4. Rechnung getragen werden.

**Prozentangaben beziehen sich von hier an auf die n=77 Patienten mit Zweitkarzinom (100%), sofern keine andere Angabe gemacht wird!**

#### 3.8.1. Exogene Faktoren

##### 3.8.1.1. Nikotin und Alkohol

Ein Nikotinabusus wurde von n=49 Patienten (63,6%) der n=77 Zweitkarzinompatienten (100%) angegeben.

Einen Zigarettenkonsum von 10/d gaben n=7 (9,1%) der Patienten an, während die deutliche Mehrheit, nämlich n=41 (53,2%) als starke Raucher, also mit einem Konsum von 20 bis über 40 Zigaretten pro Tag bezeichnet werden können. Ein Patient gab Zigarrenkonsum an. Von n=27 Patienten wurde ein Nikotinabusus verneint, das entspricht einem Prozentsatz von 34,2.

In 1 Fall (1,2%) wurde keine Angabe gemacht.

Übermäßiger Alkoholkonsum wurde von n=40 Patienten (51,9%) verneint. Ein gesicherter C<sub>2</sub> Abusus lag in n=18 Fällen (23,4%) vor. Bei n=10 Patienten (13,0%) wurde ein mäßiger Alkoholkonsum angegeben, während in n=9 Fällen (11,4%) keine Angabe zu dieser Variablen gemacht wurde.

Ein erheblicher Alkoholkonsum bzw. ein gesicherter chronischer C<sub>2</sub> Abusus in Kombination mit einem Nikotinabusus von mehr als 20 Zigaretten pro Tag, wurde in n=25 Fällen (32,4%) angegeben. 19 dieser Patienten (24,7%) entwickelten ein Zweitkarzinom innerhalb der Mundhöhle dies entspricht 76% der Zweitkarzinompatienten mit dieser Risikofaktorkombination, n=1 (1,3%) an der Lippe und die verbleibenden n=5 (6,5%) Patienten an Lokalisationen außerhalb des MKG-Bereiches.

### 3.8.1.2. Allgemein- und Ernährungszustand

Der Allgemeinzustand der Patienten bei Diagnose des Zweitkarzinoms wurde in n=32 Fällen (41,5%) als schlecht, in n=41 Fällen (53,2%) als gut bezeichnet. bei n=4 Patienten (5,1%) wurde keine Angabe gemacht.

Der Ernährungszustand war bei n=23 Patienten schlecht (29,9%) während er in n=50 Fällen (64,9%) als gut beschrieben wurde. Auch hier wurden in n=4 Fällen (5,1%) keine Angaben gemacht. Diese Ergebnisse erwiesen im Vergleich mit der Gruppe zu den Patienten mit nur einem Primärtumor als nicht signifikant  $p > 0,5$  (ns).

### 3.8.2. Endogene Faktoren

#### 3.8.2.1. Komorbidität

Die Untersuchung der Komorbidität erfolgte nach den gleichen Kriterien wie in Abschnitt 3.2.1. Dabei wurde bei n=43 (55,8%) der n=77

Zweitkarzinompatienten (100%) keine relevante Vor- oder Begleiterkrankung festgestellt. Herz- Kreislauferkrankungen wurden bei n=20 (26%), Lungenerkrankungen bei n=13 (16,9%), Diabetes mellitus bei n=9 (11,7%) und relevante Lebererkrankungen bei n=2 (2,6%) der n=77

Zweitkarzinompatienten festgestellt. Bei n=11 der Patienten (14,3%) fanden sich Kombinationen aus Diabetes mellitus und H.-K.-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen fanden sich bei n=3 (3,9%) und Lungen- und H.-K. Erkrankungen bei n=5 (6,5%). den Gesamtbefund zeigt Tabelle 3.2.

**Tabelle 3.2.:** Komorbidität bei den Patienten mit Zweitkarzinom

<u>Erkrankung</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
Keine	43	55,8
Herz- Kreislauf	20	26,0
Lungenerkrankung	13	16,9
Diabetes mellitus	9	11,7
Lebererkrankung	2	2,6
<u>Davon Kombinationen</u>		
D.m. + H.- K. Erkrankungen	3	3,9
D.m. + Lungenerkrankungen	3	3,9
Lungen- + H.- K. Erkrankungen	5	6,5

---

### 3.8.2.2. Erbliche Vorbelastung

Eine erbliche Vorbelastung, also das Auftreten einer malignen Neoplasie in der direkten Familie, wurde bei n=19 Patienten (24,7%) ermittelt. Keine Vorbelastung zeigten n=51 (66,2%) der n=77 Zweitkarzinompatienten. In n=7 Fällen (9,1%) wurde hierzu keine Angabe gemacht. Wir fanden im Vergleich zu den Patienten mit nur einem Primärtumor keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieser Variablen  $p>0,5$  (ns).

### 3.9. Zweitkarzinompatienten - Tumordaten

#### 3.9.1. Lokalisation des Indextumors

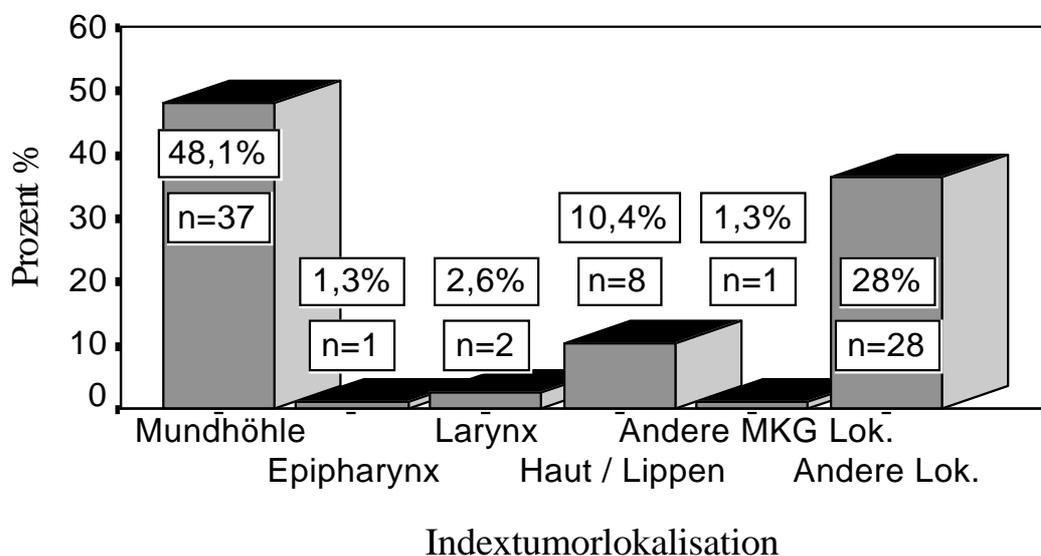
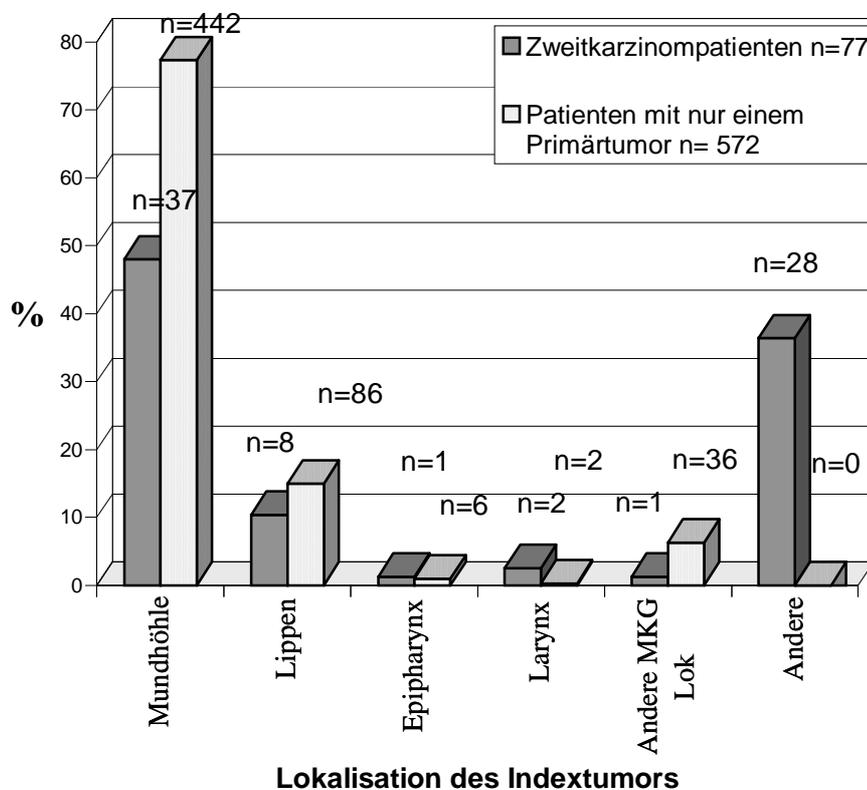
Der Indextumor lag bei den meisten der n=77 Zweitkarzinompatienten in der Mundhöhle oder dem Oropharynx . Indextumoren dieser Lokalisation wurden in n=37 Fällen (48,1%) gefunden. Desweiteren wurde der Indextumor bei n=1 Patienten (1,3%) im Epipharynx, bei n=8 Patienten (10,4%) im Bereich der Lippen (n=4) und der Haut (n=4), in 2 Fällen (2,6) im Larynx und in einem Fall (1,3%) von der Glandula sublingualis ausgehend gefunden. Bei n=28 Patienten (36,4%) fanden sich Indextumoren anderer Lokalisationen. Dabei handelte es sich in n=6 Fällen um ein Mamma Karzinom, in je 3 Fällen um ein Karzinom des Uterus bzw. der Lunge bei je 2 Patienten um einen Tumor der Blase, des Colons, des Magens, der Prostata und der Glandula Thyroidea, sowie in je einem Fall um eine maligne Neoplasie der Niere, des Oesophagus und des Rektums. Ein Patient hatte als Indextumor ein Osteosarkom, einer ein Rhabdomyosarkom, und in einem Fall lag ein NHL vor.

Eine Übersicht über die Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen des Indextumors bei Zweitkarzinompatienten zeigt Diagramm 3.20..

Die Balken geben den prozentualen Anteil an den n=77 Zweitkarzinompatienten an. Die Anzahl wird unter dem Diagramm angegeben.

Diagramm 3.21. stellt die Lokalisationen der Indextumoren bei den n=77 Zweitkarzinompatienten denen der n=572 Patienten mit nur einem Primärtumor gegenüber.

Die Balken stellen jeweils den prozentualen Anteil an der jeweiligen Gruppe dar. Die jeweilige Anzahl wird über den Balken abgegeben.

**Diagramm 3.20.:** Lokalisation der Indextumoren bei Patienten mit Zweitkarzinom n=77**Diagramm 3.21.:** Verteilung der Indextumorlokalisation bei Zweitkarzinompatienten n=77 und Patienten mit nur einem Primärtumor n=572

### 3.9.2. *Indextumorstadium (Staging)*

Die Auswertung der Tumorstadien des Indextumors weist bedingt durch die ersten Primärtumoren anderer Lokalisationen einen relativ hohen Anteil an fehlenden Werten auf. Bei den n=49 MKG Tumoren fanden sich in 40 Fällen (81,6%) verwertbare Angaben. Bei den n=28 Tumoren anderer Lokalisationen wurden nur in 6 Fällen (21,4%) Angaben gemacht. Im folgenden werden daher in erster Linie die Tumorstadien der MKG Tumoren dargestellt werden. Dieses Vorgehen ist auch aufgrund der unterschiedlichen Stadiendefinitionen in anderen Organsystemen und damit im Hinblick auf die Vergleichbarkeit sinnvoll. Die Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf die n=49 Zweitkarzinompatienten mit Indextumor des MKG-Bereichs.

Bei Betrachtung der Gruppe der Zweitkarzinompatienten mit Indextumor des MKG-Bereiches n=49, finden sich n=9 Indextumoren in Stadium **I** (18,4%), n=12 in Stadium **II** (24,5%), n=10 in Stadium **III** (20,4%) und in weiteren n=10 Fällen wurde ein Indextumor in Stadium **IV** diagnostiziert (20,4%). In n=8 Fällen (16,3%) wurden keine Angaben gemacht. Die n=38 Indextumoren der Mundhöhle befanden sich bei Diagnose in n=6 Fällen (12,2%) im Stadium **I**, bei 11 Patienten (22,4%) in Stadium **II**, in n=10 Fällen (20,4%) in Stadium **III** und 10 mal (20,4%) in Stadium **IV**. Bei 1 Patienten (2%) waren keine Angaben zu finden. Der einzige im Epipharynx lokalisierte Indextumor befand sich bei Diagnose im Stadium **I**. Unter den n=8 Indextumoren der Haut und der Lippen fanden sich n=2 (4,1%) im Stadium **I**, und einer im Stadium **II** (2,0%) bei den verbleibenden Patienten mit Indextumor der Haut und der Lippen fanden sich keine Angaben bezüglich des Stadiums.

Die Stadienverteilung entspricht den im Chi-Quadratstest geprüften erwarteten Häufigkeiten. Es ist kein Einfluß des Indextumorstadiums auf die Inzidenz von Zweitkarzinomen festzustellen. Tabelle 3.3. gibt noch einmal einen Überblick über die Indextumorstadien der n=49 Zweitkarzinompatienten mit Indextumor des MKG-Bereichs und der Hauptlokalisierung (Mundhöhle).

**Tabelle 3.3.:** Indextumorstadien bei n=49 Zweitkarzinompatienten mit Indextumor des MKG-Bereichs. (% der n=49 Patienten)

<b>Indextumorlokalisierung</b>	<b>Stadium: I II III IV</b>			
MKG-Bereich gesamt n=49 (100%)	18,4%	24,5%	20,4%	20,4%
Mundhöhle n=38 (77,5%)	12,2%	22,4%	20,4%	20,4%

### 3.9.3. *Indextumordifferenzierung (Grading)*

Die Verteilung der Differenzierungsgrade des Indextumors bei den Zweitkarzinompatienten entsprechen im wesentlichen der des Gesamtpatientengutes. Gut differenzierte (**GI**) Tumoren fanden sich bei n=11 (14,3%) der n=77 Zweitkarzinompatienten (100%), während mäßig differenzierte Karzinome (**GII**) in n=32 Fällen (41,6%) diagnostiziert wurden.

Nur n=6 Patienten wiesen schlecht differenzierte (**GIII**) Indextumoren auf (7,8%) der n=77 Zweitkarzinompatienten (100%).

Bei n=28 Patienten (36,4%) fehlten Angaben zur Differenzierung. Unter diesen fehlenden Werten befinden sich n=22 Tumoren in anderen Körperregionen. Betrachtet man nur die n=49 Indextumoren (100%) des MKG-Bereiches, so finden sich n=9 (18,36%) gut differenzierte (**GI**) Tumoren, n=29 mäßig differenzierte (**GII**) Indextumoren (59,2%) sowie n=5 schlecht differenzierte (**GIII**) Indextumoren (10,2%). In n=6 Fällen (12,2%) waren keine Angaben vorhanden.

### 3.9.4. *Lokalisation des Zweittumors*

Von n=77 Zweitkarzinomen (100%) waren insgesamt n=60 (77,9%) im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich angesiedelt. Weitere n=16 Zweittumoren (20,8%) fanden sich in anderen Körperregionen. In einem Fall konnte die Lokalisation des Zweittumors im Rahmen einer post mortem Diagnose nicht ausgemacht werden.

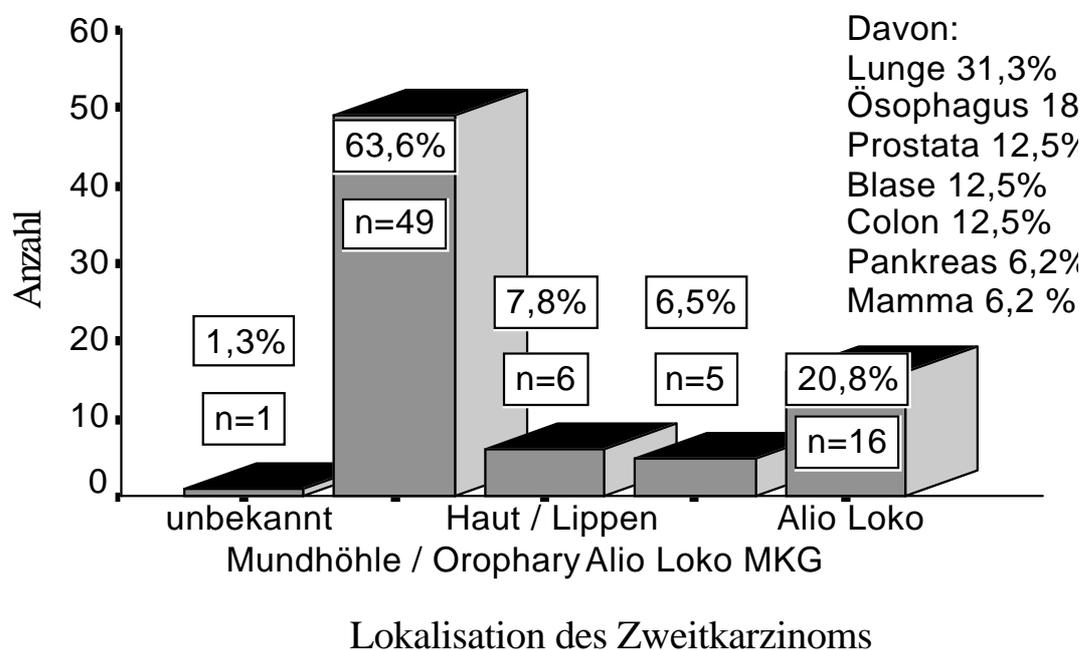
Unter den Zweittumoren des MKG-Bereiches fanden sich n=49 (63,6%) in der Mundhöhle, n=6 (7,8%) im Bereich der Gesichtshaut und der Lippen, und n=5 (6,5%) in anderen Regionen des MKG-Bereiches.

Die Zweittumoren der anderen Lokalisationen setzten sich wie folgt zusammen:

Fünf der n=16 (100%) Zweittumoren anderer Lokalisationen (31,3%) befanden sich in der Lunge, n=3 (18,7%) fanden sich im Ösophagus, in je 2 Fällen (je 12,5%) fand sich ein Zweitkarzinom in der Prostata, der Blase bzw. dem Colon und in je 1 Fall (je 6,2%) waren das Pankreas bzw. die Mamma Entstehungsort eines zweiten Primärtumors.

Diagramm 3.22. gibt eine Übersicht über die Lokalisationen der Zweittumoren.

Die in den Kästchen angegebenen Prozentwerte beziehen sich auf die n=77 Zweitkarzinome. Die Prozentwerte hinter den einzelnen Zweittumoren anderer Lokalisationen auf die gesamten n=16 Zweittumoren anderer Lokalisationen.

**Diagramm 3.22.:** Lokalisation des Zweittumors n=77 (100%)**Tabelle 3.4.:** Verteilung von Index und Zweittumoren in verschiedenen Lokalisationen.  
(Prozentangaben bezogen auf n=77 entsprechend 100%)

Lokalisation	Indextumoren	Zweittumoren
Mundhöhle/Oropharynx	40 (51,9%)	55 (71,4%)
Epipharynx/Larynx		
Haut/Lippe	37 (48,1%)	21 (27,3%)
Andere Lokalisationen		
MKG-Bereich ohne Lippen	45 (58,4%)	55 (71,4%)

### 3.9.5. Stadium des Zweittumors (Staging)

Die n=60 Zweitkarzinome des MKG-Bereiches (100%) fanden sich in n=11 Fällen (18,3%) in Stadium **I**. Bei n=9 Patienten (15%) befand sich der Zweittumor in Stadium **II**, während bei n=7 Patienten (11,7%) ein Tumor des Stadiums **III** diagnostiziert wurde.

Die größte Gruppe, nämlich n=19 Patienten (31,7%) kam mit einem Zweitkarzinom des MKG-Bereichs im Stadium **IV** zur Aufnahme. Bei n=14 Patienten mit Zweittumor des MKG-Bereichs wurde keine Stadienangabe gemacht. Tabelle 3.5. gibt noch einmal einen Überblick über die Stadienverteilung der Zweitkarzinome des MKG-Bereichs.

**Tabelle 3.5.:** Zweittumorstadien bei n=60 Zweitkarzinompatienten mit Zweittumor des MKG-Bereichs. (% der n=60 Patienten)

<b>Zweittumorlokalisation</b>	<b>Stadium: I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
MKG-Bereich gesamt n=60 (100%)	18,3%	15,0%	11,7%	31,7%

### **3.9.6. Differenzierung des Zweittumors (Grading)**

Ein gut differenzierter Zweittumor (**GI**) wurde bei n=12 (15,6%) der n=77 Zweitkarzinompatienten (100%) diagnostiziert, ein mäßig differenziertes Zweitkarzinom (**GII**) kam 35 mal vor (45,5%). Die schlecht differenzierten (**GIII**) Tumoren waren mit 4 Fällen (5,2%) unterrepräsentiert. Fehlende Angaben waren in 26 Fällen (33,8%) zu verzeichnen.

### **3.9.7. Lagebeziehung zwischen Index- und Zweittumor**

Bei der Lagebeziehung zwischen Index- und Zweittumor interessiert in erster Linie die Frage, ob sich die in der Einleitung angesprochenen „Tumorachsen“ bestätigen lassen. Nach den n=37 (100%) Index Tumoren der Mundhöhle fanden sich n=23 (62,1%) multizentrische, also ebenfalls in der Mundhöhle lokalisierte Zweittumoren. In n=13 Fällen (35,1%) waren andere Körperregionen Entstehungsort des Zweittumors. Bei diesen n=13 Patienten (100%) befand sich der Tumor in n=5 Fällen (38,5%) in der Lunge, 3 mal (23%) im Ösophagus, 2 mal (15,4%) in der Prostata und je 1 mal (je 7,7%) in der Mamma, der Blase und dem Pankreas. Bei 1 Patienten (2,7%) fand sich der Zweittumor nach Index tumor der Mundhöhle in der Kieferhöhle.

Nach Index tumor der Lippen bzw. der Haut n=8 (100%), fand sich der Zweittumor in nur 1 Fall (12,5%) multizentrisch. Von den verbleibenden n=7 Tumoren waren je n=2 (je 25%) in der Mundhöhle bzw. in anderen MKG-Bereichen lokalisiert, während sich n=3 (37,5%) der Zweittumoren in anderen Körperregionen fanden, davon n=2 im Colon und n=1 in der Blase.

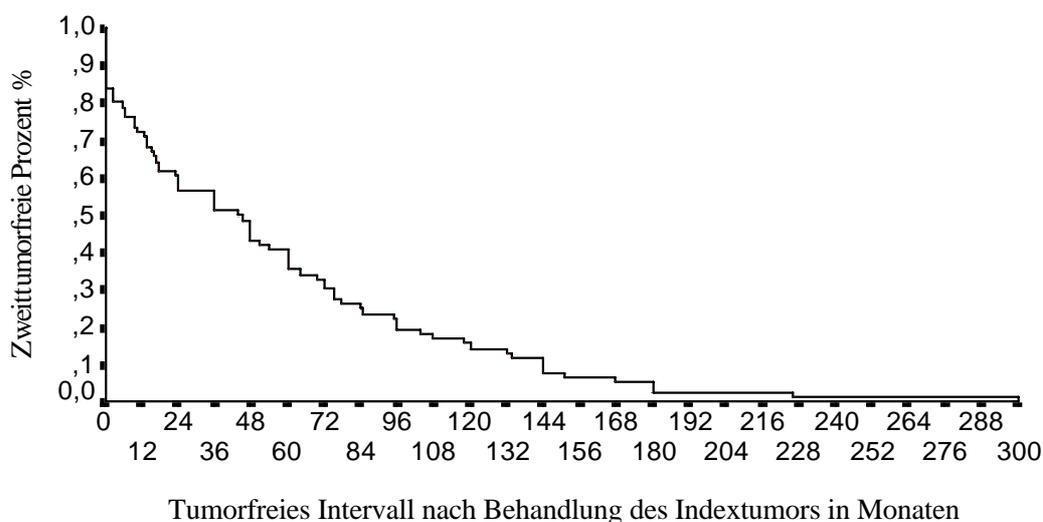


### 3.9.8. Intervall zwischen Index- und Zweittumor

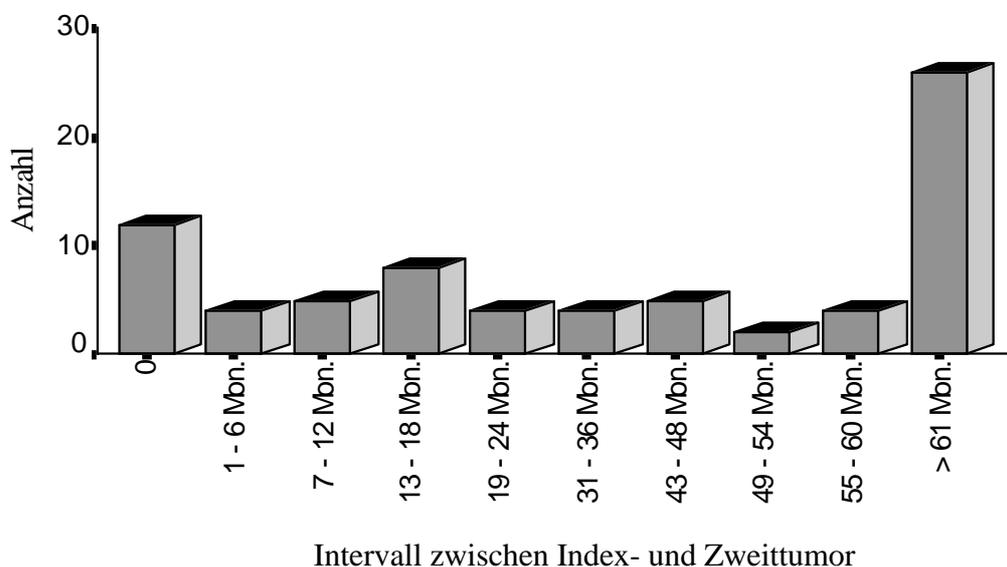
Unter den  $n=77$  Zweittumoren (100%) fanden sich in  $n=14$  Fällen (18,2%) synchrone Tumoren. Das tumorfreie Intervall nach Behandlung des Indextumors betrug bei diesen Patienten also weniger als 6 Monate.

Bei  $n=59$  Patienten betrug das Intervall zwischen Erst- und Zweittumor mehr als 6 Monate. Dies ergibt 76,6% metachrone Zweittumoren. In  $n=4$  Fällen (5,2%) wurde der Zweittumor postmortem durch Obduktion gesichert. Der Mittelwert des tumorfreien Intervalls betrug bei allen 77 Zweitkarzinompatienten 56,1 Monate. Wir fanden als Ausdruck einer sehr großen Streuung eine Standardabweichung von 60 Monaten. Das kürzeste Intervall betrug 0 Monate (12 Fälle), das längste 300 Monate (1 Fall). Der Median lag bei 40,5 Monaten. Es traten also 12 Zweittumoren simultan mit dem Indextumor auf. 28,3% der  $n=77$  Zweitkarzinompatienten hatten ein tumorfreies Intervall von 1 Jahr. 44,6% entwickelten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Behandlung des Primärtumors einen Zweittumor. 5 Jahre nach Behandlung des Primärtumors war bei insgesamt 64,9% der  $n=77$  Patienten ein Zweitkarzinom aufgetreten. Bei 35,1% der Patienten tritt der Zweittumor mehr als 60 Monate nach dem Indextumor auf. Nach einem Intervall von 10 Jahren hatten 86,5% ein Zweitkarzinom entwickelt. Der Intervallverlauf aller 77 Patienten mit Zweittumor ist aus dem mit der Kaplan-Meier Methode erstellten Diagramm 3.23. zu entnehmen. Diagramm 3.24. gibt noch einmal die Anzahl der innerhalb eines Intervalls aufgetretenen Zweitumoren wieder.

**Diagramm 3.23.:** Intervallverlauf zwischen Index- und Zweittumor  $n=77$ .



**Diagramm 3.24.:** Anzahl aufgetretener Zweittumoren innerhalb von 6 Monatsintervallen nach Indextumordiagnose.



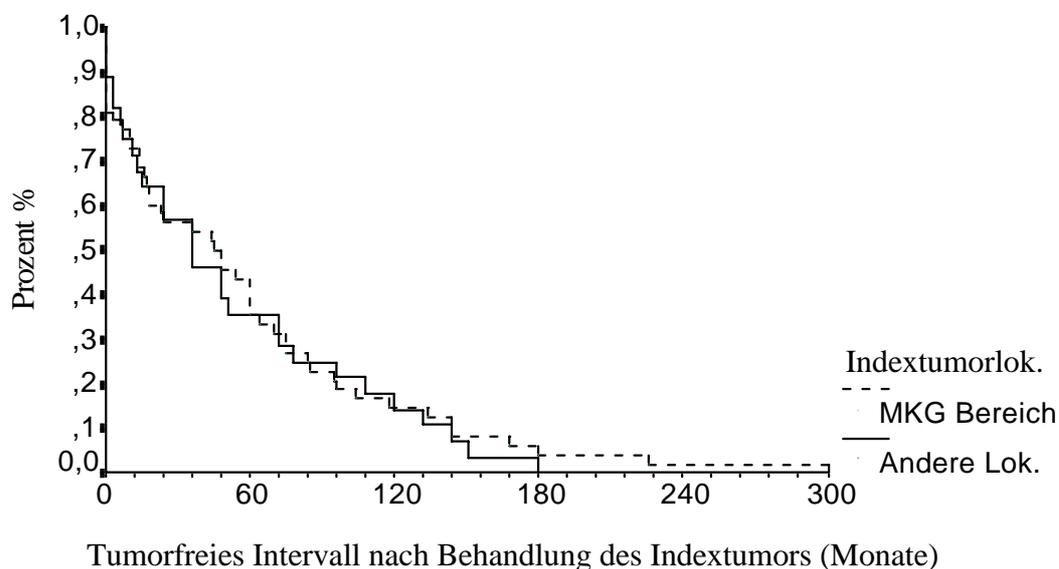
Vergleicht man die tumorfreien Intervalle nach Indextumor innerhalb des MKG-Bereiches (n=49) mit denen nach Indextumor außerhalb des MKG-Bereiches (n=28), so findet man nach Primärtumor im MKG-Bereich ein mittleres tumorfreies Intervall von 57 Monaten. Die Standardabweichung liegt bei 65,2 Monaten, wir haben also auch hier eine extreme Streuung der tumorfreien Intervalle zu verzeichnen. Das kürzeste Intervall lag bei 0 Monaten und kam bei 9 Patienten vor, das längste betrug 300 Monate und fand sich bei 1 Patienten. Der Median lag bei 46,5 Monaten.

Nach Indextumor außerhalb des MKG-Bereiches fand sich ein mittleres tumorfreies Intervall von 54 Monaten. Die Standardabweichung beträgt 53,1 Monate. Das kürzeste Intervall betrug 0 Monate und fand sich bei 3 Patienten. Das längste tumorfreie Intervall betrug bei 1 Patienten 180 Monate, der Median findet sich bei 36 Monaten. Der t-Test nach Student ergab hier keinen signifikanten Unterschied beider Mittelwerte  $p > 0,5$  (ns).

Die tumorfreien Intervalle nach Indextumor des MKG-Bereichs bzw. anderer Lokalisationen werden graphisch in Diagramm 3.25. gegenübergestellt.

Tabelle 3.7. zeigt die einzelnen Mittelwerte der tumorfreien Intervalle nach den verschiedenen Indextumorlokalisationen.

**Diagramm 3.25.:** Intervallverlauf zwischen Indextumor, innerhalb versus außerhalb des MKG-Bereichs, und folgendem Zweitkarzinom



**Tabelle 3.7.:** Tumorfrees Intervall nach verschiedenen Indextumorlokalisationen

Lokalisation des Indextumors	tumorfrees Intervall		Mittelwert
	< 6 Monate	/ > 6 Monate	
<b>Mundhöhle / Oropharynx</b> ( n = 39 )	n = 9	n = 25*	47
<b>Epipharynx</b> ( n = 1 )	-	n = 1	-
<b>Larynx</b> ( n = 2 )	-	n = 1**	-
<b>Haut / Lippen</b> ( n = 8 )	n = 1	n = 7	56
<b>Andere MKG Lok.</b> ( n = 1 )	-	n = 1	-
<b>Andere Lokalisation</b> ( n = 28 )	n = 6	n = 22	54

\* 3 weitere Zweittumoren wurden post mortem durch Obduktion diagnostiziert.

\*\* 1 weiterer Zweittumor wurde post mortem durch Obduktion gesichert.

### 3.9.8. *Behandlung des Zweittumors*

Auch in der Gruppe der Zweitkarzinompatienten stellt die chirurgische Therapie, sei es als isoliertes Verfahren oder in Kombination mit anderen, die weitaus häufigste Behandlungsmethode dar. In 62,3% der n=77 Fälle wurde der Tumor chirurgisch behandelt. In 42,9% als Monotherapie, in 19,4% im Rahmen einer Polytherapie. Eine Radiatio wurde in 36,4% der Fälle in die Therapie einbezogen. Als isoliertes Verfahren kam die Radiatio nur in 7,8% zur Anwendung. Die Chemotherapie war mit 45,5% im Vergleich zur Therapie eines ersten Primärtumors im Gesamtpatientengutes außerordentlich häufig vertreten. Dabei wurde der Kombination aus Radiatio und Chemotherapie mit 26% ein im Gegensatz zur Indextumorbehandlung extrem hoher Stellenwert eingeräumt. Tabelle 3.8. zeigt die therapeutischen Verfahren im Überblick.

**Tabelle 3.8.:** Behandlungsmethoden in der Therapie des Zweittumors n=77 (100%)

<b>Therapie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
OP	33	42,9
Chemo	2	2,6
Radiatio	6	7,8
OP u. Chemo	6	7,8
OP u. Radiatio	2	2,6
Chemo u. OP	7	9,1
Chemo u. Radiatio	20	26,0
Keine Behandlung	1	1,3_
<b>Gesamt</b>	<b>77</b>	<b>100,0</b>

### 3.10. Überlebensanalyse

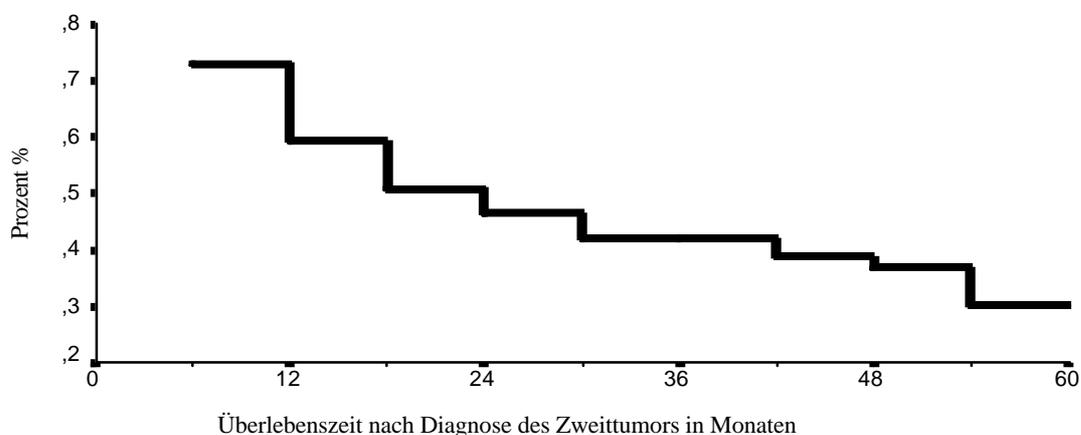
Von den n=77 Patienten (100%) mit einem zweiten Primärtumor verstarben n=48 (62,3%) innerhalb des Kontrollzeitraumes, welcher in dieser Patientengruppe nach Diagnose des Zweittumors im Mittel 29 Monate betrug. 24 Patienten (31,2%) überlebten unseren Kontrollzeitraum und 5 Patienten

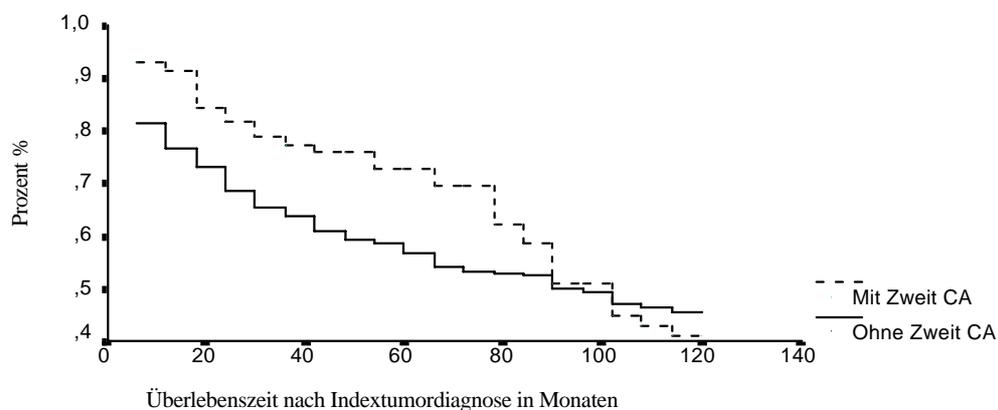
(6,5%) gingen innerhalb der Follow up Periode verloren. Bei den Angaben der Überlebenszeiten im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit nur einem Primärtumor ist es wichtig darauf zu achten, ob sich die Angaben auf die Zeit nach Indextumor- oder nach Zweittumordiagnose beziehen!

Die mittlere Überlebenszeit aller Zweitkarzinompatienten nach Diagnose des Zweitkarzinoms betrug 48 Monate. 1 Jahr nach der Diagnose lebten nur noch 59% aller n=77 Patienten. Nach 2 Jahren waren bereits 56,6% der Patienten mit einem zweiten Primärtumor verstorben. Nach 5 Jahren lebten nur noch 29% (Diagramm 3.26). Im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit nur einem Primärtumor findet sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebensverhaltens  $p < 0.001^{***}$ . Bei diesen n=572 Patienten lebten 12 Monate nach der Primärumordiagnose noch 73%. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate noch 64%. Die 5-JÜLR lag bei 56% während die mittlere Überlebensdauer 127 Monate betrug.

Diagramm 3.28. zeigt zum Vergleich das Überlebensverhalten beider Gruppen nach Diagnose des Indextumors. Dabei ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied  $p > 0,05$  (ns). Die Zweitkarzinompatienten überlebten im Schnitt nach Indextumordiagnose mit 110 Monaten etwas kürzer, haben vom Zeitpunkt der Diagnose des ersten Primärtumors aus gesehen mit 71% aber eine günstigere 5-JÜLR

**Diagramm 3.26.:** Überlebensverhalten der Patienten mit Zweittumor n=77

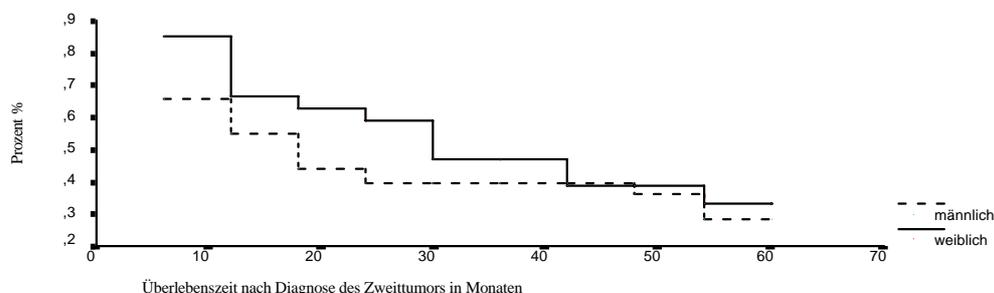


**Diagramm 3.28.:** Überlebensverhalten nach Indextumordiagnose

### 3.10.1. Einfluß des Geschlechts auf das Überlebensverhalten

Insgesamt verstarben  $n=19$  der  $n=27$  weiblichen Zweitkarzinompatienten (70,37%) innerhalb des Kontrollzeitraumes, welcher von  $n=8$  (29,6%) überlebt wurde. Die mittlere Überlebenszeit betrug 41 Monate, wobei die 5-JÜLR bei 32,5% lag. Nach 1 Jahr waren bereits 33,3% der weiblichen Patienten verstorben und nach 2 Jahren 41% .

Von den  $n=45$  männlichen Zweitkarzinompatienten verstarben  $n=30$  (66,6%) innerhalb des Kontrollzeitraumes,  $n=10$  (22,2%) überlebten diesen, und  $n=5$  (11,1%) gingen verloren. Es fand sich eine mittlere Überlebensdauer von 51 Monaten nach Diagnose des Zweitkarzinoms, bei einer 5-JÜLR von 27,5 % . Nach 1 Jahr waren in dieser Gruppe 44,6% verstorben, nach 2 Jahren waren es 61%. Der Wilcoxon-Gehan Test zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebensverhaltens zwischen Männern und Frauen  $p>0,05$  (ns).

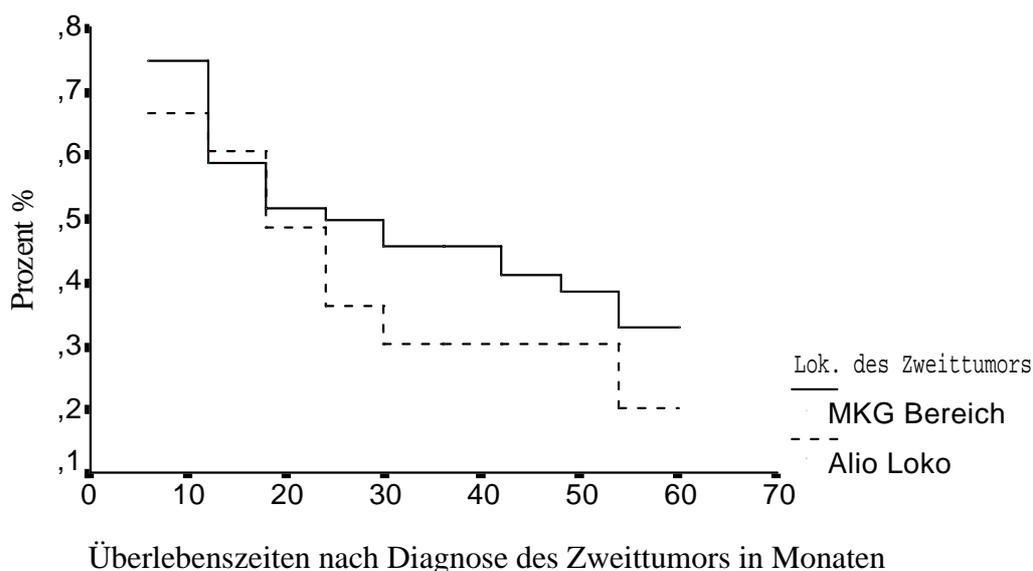
**Diagramm 3.29.:** Überlebensverhalten der Zweitkarzinompatienten getrennt nach Geschlecht

### 3.10.2. Einfluß der Zweittumorlokalisation auf das Überlebensverhalten

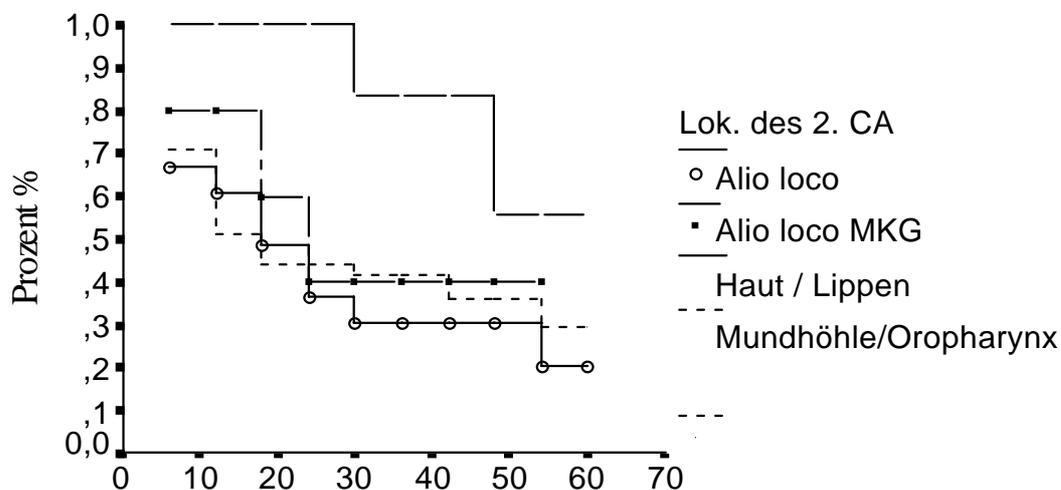
Von den n=60 Patienten (100%) mit Zweitkarzinom innerhalb des MKG-Bereiches überlebten n=19 (31,7%) den Kontrollzeitraum, n=36 (60%) verstarben und n=5 gingen innerhalb des Follow up verloren. Die mittlere Überlebenszeit betrug in dieser Gruppe 49 Monate, bei einer 5-JÜLR von 33,3%. Bei den n=16 Patienten (100%) mit multiplem Primärtumor außerhalb des MKG- Bereiches überlebten n=4 (25%) den Kontrollzeitraum, während n=12 (75%) innerhalb des Follow up verstarben.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 33 Monate, die 5-JÜLR dieser Patienten lag bei 23%. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant  $p > 0,05$  (ns).

**Diagramm 3.30.:** Überlebensverhalten der Zweitkarzinompatienten mit Zweittumor innerhalb und außerhalb des MKG-Bereichs



Gliedert man Zweittumoren des MKG-Bereiches in ihre einzelnen Lokalisationen auf, so findet sich nur bei Patienten mit Tumoren der Lippen und der Haut ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebensverhaltens zu den Patienten mit Zweittumor außerhalb des MKG-Bereiches  $p > 0,01^*$ . Diagramm 3.31. zeigt die Verläufe im Einzelnen.

**Diagramm 3.31.:** Einfluß der Zweittumorlokalisation auf das Überlebensverhalten.

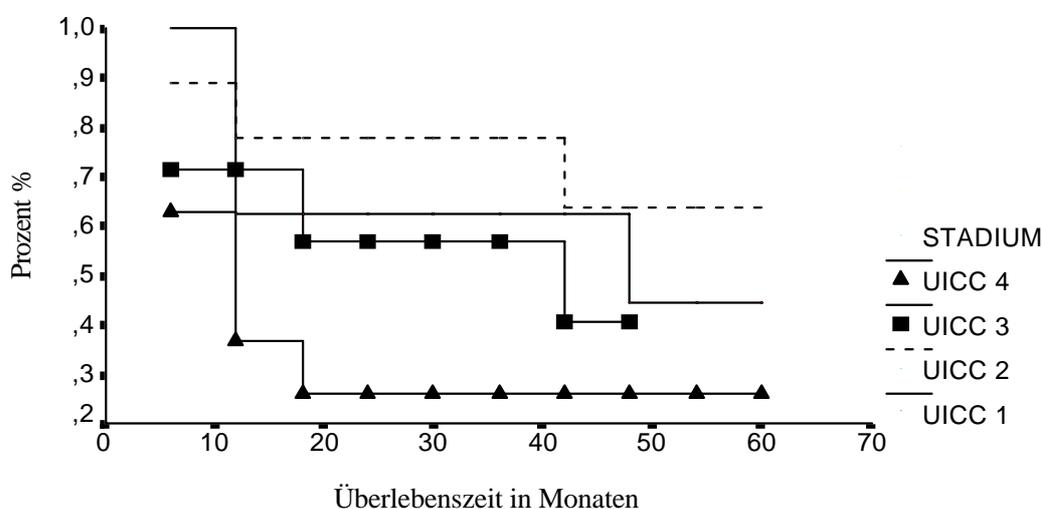
Überlebenszeit nach Diagnose des Zweitkarzinoms in Monaten

### 3.10.3. Einfluß des Zweittumorstadiums auf das Überlebensverhalten

Insgesamt waren bei  $n=56$  Zweitkarzinompatienten Angaben über das Stadium des Zweitkarzinoms zu finden. In  $n=31$  Fällen (40,3%) fehlten diese Angaben. Unter diesen fehlenden Werten befinden sich alle  $n=16$  außerhalb des MKG-Bereiches lokalisierten Tumoren, so daß sich die folgenden Ergebnisse nur auf die  $n=61$  Patienten mit Zweittumor des MKG-Bereiches beziehen. Von den  $n=11$  Patienten mit Mehrfachtumor im Stadium **I** überlebten 4 (36,4%),  $n=6$  verstarben innerhalb des Kontrollzeitraumes (54,5%) und  $n=1$  (9%) ging verloren. Die mittlere Überlebenszeit betrug 36 Monate, die 5-JÜLR (31%).

Einen Zweittumor im Stadium **II** hatten  $n=9$  Patienten. 2 dieser Fälle (22,2%) gingen im Follow up verloren,  $n=4$  überlebten (44,4%) und  $n=3$  (33,3%) verstarben. Die Überlebenszeit betrug im Mittel 88 Monate, und nach 5 Jahren lebten noch 68% der Patienten. Stadium **III** fand sich bei  $n=7$  Patienten, von welchen einer (14,3%) verloren ging. Ein Patient (14,3%) überlebte den Kontrollzeitraum und  $n=5$  (71,4%) verstarben. Im Mittel betrug die Überlebenszeit 38 Monate bei einer 5-JÜLR von 16%. Die größte Gruppe fanden wir mit  $n=19$  Patienten bei einem Zweittumor im Stadium **IV**. Auch in dieser Gruppe ging 1 Patient (5,3%) innerhalb des Follow up verloren,  $n=4$  (21%) überlebten und  $n=14$  (73,7%) verstarben innerhalb des Kontrollzeitraumes. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 19 Monaten und die 5-JÜLR bei 22%.

**Diagramm 3.32.:** Überlebensverhalten der Zweittumorpatienten in Abhängigkeit des Zweittumorstadiums.



Patienten mit Zweittumor im Stadium **IV** hatten eine signifikant schlechtere Prognose  $p > 0,01$  \*.

#### 3.10.4. Einfluß der Zweittumordifferenzierung auf das Überlebensverhalten

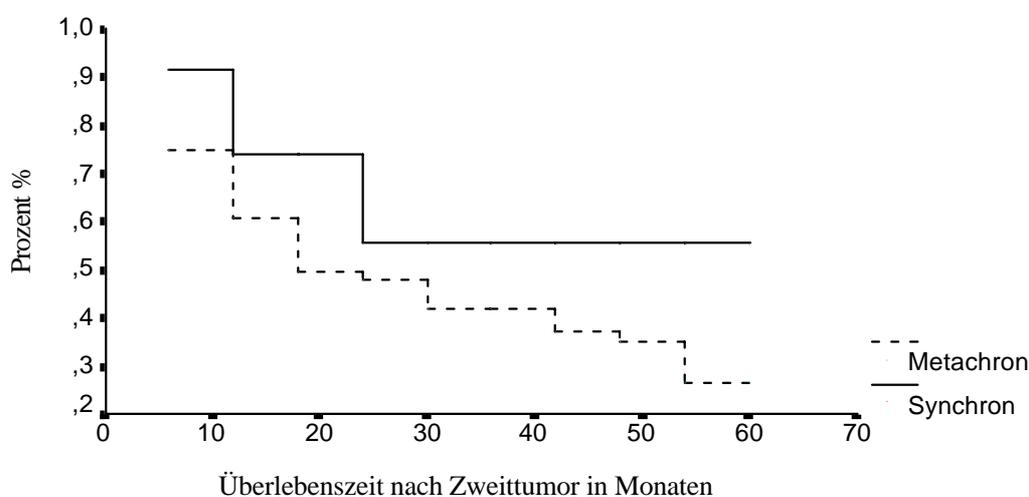
Die mittleren Überlebenszeiten und die 5-JÜLR fallen mit dem Differenzierungsgrad des Zweittumors. Findet sich bei den  $n=12$  Patienten mit gut differenzierten (**GI**) Zweittumor noch eine mittlere Überlebenszeit von 69 Monaten und eine 5-JÜLR von 37%, so sind es bei den  $n=35$  Patienten mit mäßig differenziertem (**GII**) Tumor nur noch 35 Monate bzw. 24%. Einen schlecht differenzierten (**GIII**) Zweittumor hatten lediglich  $n=3$  Patienten. Diese überlebten 5, 10 und 19 Monate was einem Mittelwert von 11 entspricht.

#### 3.10.5. Einfluß des Intervalls zwischen Index- und Zweittumor auf das Überlebensverhalten

Bei den  $n=77$  Zweitkarzinompatienten wurde in  $n=14$  Fällen (18,2%) ein synchroner Tumor diagnostiziert. In  $n=12$  Fällen trat dabei der Zweittumor simultan mit dem Indextumor auf.. Von diesen Patienten verstarben  $n=5$  innerhalb des Kontrollzeitraums,  $n=7$  überlebten ihn. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei diesen Patienten 88 Monate, die 5-JÜLR 55%. In  $n=59$  Fällen (72,7%) fand sich ein metachroner Tumor mit einer Intervallbreite von 7 Monaten bis 25 Jahre.

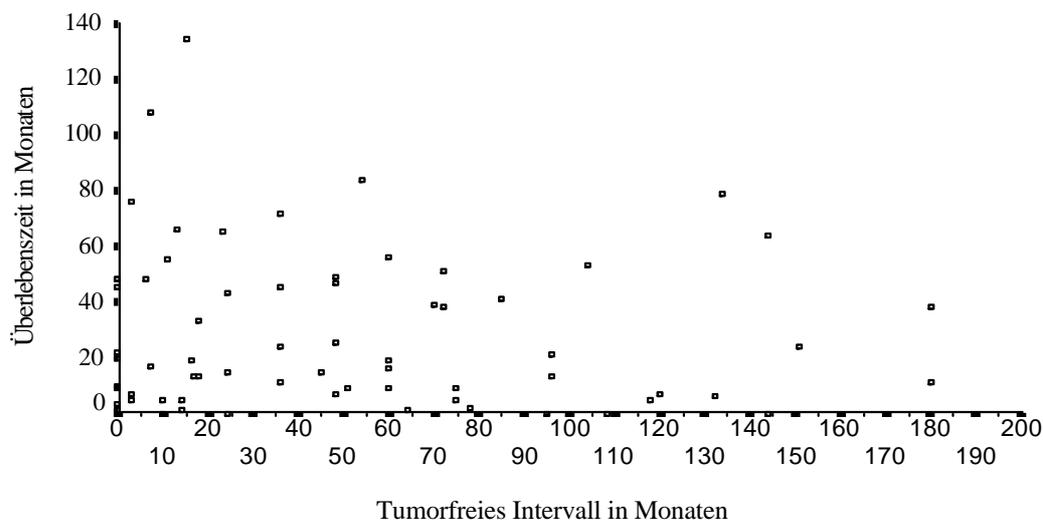
Von diesen Patienten verstarben  $n=40$  innerhalb des Kontrollzeitraums,  $n=19$  überlebten ihn. Die mittlere Überlebensdauer betrug 40 Monate und die 5-JÜLR lag bei 26%. In  $n=4$  Fällen wurde die Diagnose des Zweitkarzinoms postmortem durch Obduktion gesichert. Der Unterschied bezüglich des Überlebensverhaltens der Patienten mit synchronen und metachronen Tumoren ist statistisch signifikant  $p<0,001^{***}$ . Diagramm 3.33. zeigt die Überlebenskurven beider Gruppen nach der Kaplan-Meier-Methode.

**Diagramm 3.33.:** Überlebensverhalten nach synchronen versus metachronen Tumoren.



In Diagramm 3.34 ist in einer kumulativen Wolke der Abfall der Überlebensdauer mit zunehmenden Intervall zu erkennen.

**Diagramm 3.34:** Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Erst- und Zweitumor.



## **4. Diskussion**

### **4.1. Patientendaten**

#### ***4.1.1. Geschlechterverteilung***

Innerhalb unseres Gesamtpatientenguts besteht eine eindeutige Prädisposition des männlichen Geschlechts, welches mit  $n=457$  (70,4%) 2,4 mal häufiger vertreten war als Patienten weiblichen Geschlechts  $n=192$  (29,6%).

Innerhalb der Patientengruppe mit einem Zweitumor  $n=77$ , welche sich in 50 Männer (64,9%) und 27 Frauen (34,2%) aufteilt, zeigt sich hingegen lediglich ein 1,8-fach höherer Anteil männlicher Patienten.

Bei den Patienten mit Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes besteht genauso wie bei den Patienten mit nur einem Primärtumor eine gut dokumentierte Prädisposition des männlichen Geschlechts. In der Literatur liegt das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in der Gruppe der Zweitkarzinompatienten bei 1,6 bis 7,4:1 (*Cohn et al. 1980, Day et al. 1994, Jovanovic et al. 1993, Panosetti et al. 1990, Tepperman 1981, Vrabec 1979, Wangerin und Schow 1992*).

Diese Angaben stimmen mit der in unserer Arbeit gefundenen Ratio von 1,8:1 überein. Somit haben Männer gegenüber Frauen ein erhöhtes Risiko sowohl einen Indextumor im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes, als auch ein Zweitkarzinom zu entwickeln (*Day et al. 1994, Donath et al. 1992, Jovanovic et al. 1993, Tepperman 1981, Wangerin und Schow 1992*). Das Geschlechterverhältnis bei den Zweitkarzinomen verschiebt sich jedoch im Vergleich zu den Indextumoren etwas zu Ungunsten der weiblichen Patienten (*Jovanovic et al. 1993, Tepperman 1981, Wangerin und Schow 1992*). Auch in unserem Patientengut verschiebt sich das Geschlechterverhältnis mit 2,4:1 bei den Indextumoren, zu einem Verhältnis von 1,8:1 bei den Zweitkarzinompatienten, zu Ungunsten der weiblichen Patienten.

Die Angaben bezüglich des Verhältnisses männlicher und weiblicher Patienten mit Zweitkarzinom nach Indextumor des MKG-Bereichs differieren in der Literatur beträchtlich (1,6 bis 7,4:1 m:w).

Das Verhältnis männlicher- zu weiblicher Patienten unterscheidet sich desweiteren in Abhängigkeit von der Lokalisation des Indextumors (*Jovanovic et al. 1993, Shikani et al. 1986, Tepperman 1981*). Tabelle 4.1. gibt einen genauen Überblick über die Geschlechterverteilung in verschiedenen Studien.

**Tabelle 4.1.:** Verteilung der Geschlechter bei Patienten mit nur einem MKG - Tumor und Patienten mit Zweitkarzinom.

Autor	Indextumorgruppe (m : w)	Zweitkarzinomgruppe (m : w)
(Donath et al. 1992)	2,5 : 1	--
(Leemans et al. 1994)	2,5 : 1	--
(Jones et al. 1995)	2,3 : 1	3,6 : 1
(Vrabec 1979)	--	6,9 : 1
(Panosetti et al. 1990)	--	7,4 : 1
(Cohn et al. 1980)	--	3,0 : 1
(Day et al. 1994)	2,2 : 1	2,3 : 1
(Tepperman 1981)	3,9 : 1	3,3 : 1
(Jovanovic et al. 1993)	1,8 : 1	1,6 : 1
(Wangerin u. Schow 1992)	3,2 : 1	2,1 : 1
Vorliegende Studie	2,4 : 1	1,8 : 1

#### 4.1.2. Altersverteilung

Die in unserer Studie festgestellte Differenz des durchschnittlichen Alters bei Diagnose des Indextumors bzw. des Zweitkarzinoms stimmt mit der in zahlreichen Studien untersuchten Patientenpopulationen überein.

Das in der vorliegenden Studie durchschnittliche Alter bei Diagnose eines Indextumors des MKG-Bereichs (58,5 Jahre) differiert deutlich von dem mittleren Alter bei Diagnose des Zweitumors (64,6 Jahre). Die Differenz von 6,1 Jahren zeigte sich als statistisch signifikant\*\*\*. Das Durchschnittsalter bei Indextumordiagnose in der Gruppe der Zweitkarzinompatienten (59,8 Jahre) unterscheidet sich nicht signifikant von dem des Gesamtpatientenguts (58,5 Jahre). Frauen sind sowohl bei der Diagnose des Index- als auch des Zweitkarzinoms etwas jünger als männliche Patienten. Der in der Literatur beschriebene Altersunterschied zwischen Indextumordiagnose und Diagnose eines Zweitkarzinoms bewegt sich zwischen 0,7 und 5,6 Jahren, wobei das Alter bei Erstdiagnose durchschnittlich bei 57,6 Jahren und bei Diagnose des Zweitumors bei 62 Jahren angesiedelt ist (*Choy et al. 1992, Cohn et al. 1980, Day et al. 1994, Larson et al. 1990, Lyons et al. 1986, Panosetti et al. 1990, Shikani et al. 1986, Tepperman 1981*). Das mittlere Alter von Patienten mit einem Zweitumor ist bei Diagnose in den meisten Studien statistisch signifikant höher als das Durchschnittsalter von Patienten mit nur einem Primärtumor des MKG-Bereiches. Eine genaue Aufstellung über das durchschnittliche Alter in untersuchten Patientenkollektiven wird in Tabelle 4.2. vorgenommen.

Je länger ein Patient nach einem Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes überlebt, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines multizentrischen oder in einem anderen Organsystem lokalisierten Tumors. Somit könnte die durch verbesserte Therapieprinzipien gestiegene Überlebenszeit von Tumorpatienten ein Grund für die steigende Inzidenz von Zweitkarzinomen nach Tumor des oberen Aerodigestivtraktes sein (*de Vries and Gluckman 1990*).

Ob eine Häufung von Zweitkarzinomen in diesen Altersgruppen von klinischer Bedeutung ist, sei dahingestellt. Sinnvoller und von erheblich größerer Bedeutung für die Nachsorge bei Patienten mit einem Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes, erscheint uns jedoch eine Untersuchung des Intervalls zwischen Index- und Zweittumor, welche weiter unten vorgenommen wird.

**Tabelle 4.2.:** Mittleres Alter bei Diagnose des Indextumors und des Zweittumors

Autor	Durchschnittsalter bei Diagnose des Indextumors	Durchschnittsalter bei Diagnose des Zweittumors
(Day et al. 1994)	--	64,0
(Cohn et al. 1980)	56,0	--
(Larson et al. 1990)	--	64,4
(Panosetti et al. 1990)	--	60,0
(Choy et al. 1992)	58,5	62,5
(Lyons et al. 1986)	57,8	63,4
(Shikani et al. 1986)	56,5	59,5
(Tepperman 1981)	59,3	60,0
(Leemans e.a. 1994)	62,0	--
Vorliegende Arbeit	58,5	64,6

---

## 4.2. Ätiologie / Risikofaktoren

### 4.2.1. Exogene Risikofaktoren

Slaughter entwickelte 1953 das Konzept der "field cancerisation", wonach sich Areale der Mukosa der Mundhöhle, bedingt durch die kontinuierliche Einwirkung karzinogener Substanzen, zu einem Nebeneinander von Entzündungen, Carcinoma in situ und infiltrativer Tumoren wandeln können. Aufgrund der anatomischen Beschaffenheit der Mundhöhle ist besonders die Mucosa des Mundbodens ständig von Speichel bedeckt, in welchem als karzinogen zu wertende Stoffe gelöst sind. Slaughter (1953) spricht daher auch von der „condemned mukosa“. Die Field Cancerisation, welche auch in anderen Organen wie z. B. Blase, Colon und Mamma vorkommt (*Cooper 1944, Moertel et al. 1961, Qualheim and Gall 1957*), stellt ein international anerkanntes Erklärungsmodell für die unvergleichlich hohe Inzidenz multipler Primärtumoren der Mundhöhle dar (*Black et al. 1983*).

Zu den bestuntersuchten Risikofaktoren exogener Natur gehören neben dem hauptsächlich in Indien und Süd-Ost Asien verbreiteten Kauen der Bethelnuß (*Thomas and Kearsley 1993, Thomas and Wilson 1993*) und dem Gebrauch von Mundwassern (*Marshall et al. 1992, Newcombe and Arendorf 1983, Wynder et al. 1983*), in erster Linie der Konsum von Nikotin und Alkohol (*Black et al. 1983, Brugere et al. 1986, Choy et al. 1992, Day et al. 1994, Gluckman et al. 1980, Hsairi et al. 1989, Kissin et al. 1973, Moore 1965, Silverman et al. 1983, Vrabec 1979*).

Übereinstimmend kommen die vorliegende und weitere Studien zu dem Ergebnis, daß Nikotin- und Alkoholabusus sowohl isoliert, als auch in Kombination zu einem stark erhöhten Risiko der Entstehung von Primärtumoren und Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes führen. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß die Inzidenz von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes von Nikotin- und Alkoholkonsum der Patienten vor Diagnose des Indextumors abhängig sind (*Hsairi et al. 1989, Schottenfeld et al. 1979, Wynder et al. 1969*).

Die Zweitkarzinomfrequenz bei Rauchern mit Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes betrug in einer Studie von Moore (1971) 40%.

Eine Problematik besteht jedoch auch in der Frage, ob das Risiko der Zweitkarzinomentstehung nach Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes durch Nikotin- Alkoholabstinenz gesenkt werden kann.

Moore fand 1965 bei Patienten, welche auch nach Diagnose eines Indextumors den Nikotinabusus nicht einstellten, ein 6-fach höheres Risiko ein Zweitkarzinom zu entwickeln im Gegensatz zu den Patienten die das Rauchen nach Indextumordiagnose aufgaben.

1971 bestätigte Moore desweiteren, daß die Nikotinabstinenz nach Indextumordiagnose das Risiko der Zweitkarzinomentstehung mindert.

Eine andere Studie von Castigliano konnte diese Aussage bereits 1968 jedoch nicht bestätigen. Schottenfeld et al. kommen 1974 in einer Studie zu dem Ergebnis, daß ein fortgesetzter Konsum von Alkohol und Nikotin das Risiko einen Zweittumor zu entwickeln 4-fach steigert. Dieses Ergebnis wird auch von Hsairi et al. (1989) bestätigt. Ob Alkohol als isoliertes oder als cofaktorielles Karzinogen zu begreifen ist konnte bis dato nicht mit Sicherheit geklärt werden. Insgesamt weisen Alkoholiker jedoch ein erheblich erhöhtes Risiko sowohl zur Entwicklung eines Primärtumors des oberen Aerodigestivtraktes als auch bezüglich multipler Primärtumoren auf (*Kissin et al. 1973, Pindborg 1982*). Im Hinblick auf exogene Risikofaktoren werteten wir in unserem Patientengut die Angaben über Nikotin- und Alkoholabusus aus.

Wie in der Ergebnisdarstellung schon mehrfach geschehen, sei auch an dieser Stelle noch einmal auf die Problematik der subjektiven Patientenangaben bezüglich Menge und Dauer eines Nikotin- bzw. Alkoholabusus besonders in einer retrospektiven Studie hingewiesen. Erfahrungsgemäß werden von den Patienten sowohl bezüglich des Tabak-, als auch des Alkoholkonsums häufig niedrigere Mengen angegeben, als die real konsumierten. Sicherlich sind aus diesem Grunde prospektive Studien besser für die Untersuchung klinischer Auswirkungen dieser Karzinogene geeignet. Wir fanden in unserem Patientengut einen hohen Anteil rauchender Patienten mit teilweise erheblichem Nikotinkonsum, sowie viele Patienten mit C<sub>2</sub> Abusus.

So findet sich in unserem gesamten Patientengut ein hoher Raucheranteil von 66,7%. 83,4% dieses Patientenanteils können mit einem Zigarettenkonsum zwischen 20 und bis über 40 Zigaretten/d, als starke Raucher bezeichnet werden. Der Anteil der Raucher an den Patienten mit einem Karzinom der Mundhöhle zeigt sich mit 73,9% noch höher als der des Gesamtpatientenguts. Bei 19,7% der Patienten des Gesamtpatientenguts lag ein gesicherter chronischer Alkoholabusus vor. Aus der Gruppe der Patienten mit Karzinom der Mundhöhle konnte dabei bei 24,2% ein gesicherter chronischer C<sub>2</sub> Abusus festgestellt werden.

Bei 19,0% aller n=649 Patienten lag eine Kombination beider Risikofaktoren vor und 93,5% dieser n=123 Patienten entwickelten ein Karzinom der Mundhöhle. In der Gruppe der n=77 Zweitkarzinompatienten fand sich ein Raucheranteil von 63,6%, und 51% aller n=77 Patienten gaben einen übermäßigen Alkoholkonsum an. Bei 21% lag ein gesicherter C<sub>2</sub> Abusus vor.

Bei 32,4% der Patienten mit Zweitkarzinom bestand eine Kombination beider Risikofaktoren. Aufgrund der retrospektiven Natur unserer Studie war es nicht möglich die Indextumorpatienten mit Nikotinabusus weiter zu beobachten und in eine "weiterrauchende" von einer "abstinenten" Gruppe abzugrenzen. Eine exakte Aussage zur Potenz des Risikofaktors Rauchen im Hinblick auf die Entstehung von Zweitkarzinomen ist jedoch nur auf diese Weise möglich und wird in vielen Studien als sehr hoch eingeschätzt (*Kissin et al. 1973, Moore 1971, Wynder et al. 1977*).

Aufgrund solcher Ergebnisse erscheint es wünschenswert, daß der Mundhöhle und dem oberen Aerodigestivtrakt nicht nur im Zuge einer Zahn- oder HNO- ärztlichen, sondern auch bei internistischen und chirurgischen Untersuchungen, welche bei Rauchern häufig wegen der dem Nikotinkonsum folgenden

Bronchial- Gefäß- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchgeführt werden, besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Gleiches sollte selbstverständlich ebenso bei Verdacht auf C<sub>2</sub> Abusus gelten. Wir werden noch zeigen, daß die frühzeitige Diagnose eines Karzinoms des oberen Aerodigestivtraktes welche die Prognose des Patienten entscheidend positiv beeinflußt, leider zu selten gestellt wird. Möglicherweise könnte schon eine im Rahmen der eben angesprochenen Untersuchungen routinemäßig durchgeführte visuelle und palpatorische Sichtung zumindest der Mundhöhle, diesen Trend verbessern.

#### **4.2.2. Endogene Risikofaktoren**

##### 4.2.2.1 Genetische Faktoren

Nikotin- und Alkoholabusus sind als exogen karzinogene Faktoren bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Mund-Kiefer-Gesichtsbereichs mit und ohne Zweitkarzinom, wie eben dargestellt, hinlänglich untersucht. (*Black et al. 1983, Brugere et al. 1986, Choy et al. 1992, Day et al. 1994, Gluckman et al. 1980, Hsairi et al. 1989, Kissin et al. 1973, Moore 1965, Silverman et al. 1983, Vrabec 1979*).

Wie ebenfalls bereits erläutert, kann davon ausgegangen werden, daß Nikotin hierbei als Karzinogen und Alkohol eher als Cokarzinogen anzusehen ist (*de Vries and Gluckman 1990, Kissin et al. 1973, Larson et al. 1990, Pindborg 1982*).

Betrachtet man nun desweiteren die endogenen Risikofaktoren, kann die Genese des Zweitkarzinoms im oberen Aerodigestivtrakt als multifaktoriell angesehen werden (*de Vries and Gluckman 1990*), wobei auch eine genetische Disposition in Betracht zu ziehen ist.

Der Einfluß der Histokompatibilitätsantigene also des HLA-Systems auf die Entstehung maligner Neoplasien im Bereich von Mamma, Glandula Thyroidea, Bronchien, Nasopharynx und Cervix wurden in einigen Studien bereits beschrieben (*Chan et al. 1983, Herait et al. 1983, Sniecinski et al. 1981, Sridama et al. 1985, Tongio et al. 1982*). Die Sicherung eines Zusammenhangs zwischen den Histokompatibilitätsantigenen und Karzinomen wird erschwert durch den enormen Einfluß einer Vielzahl gesicherter und anzunehmender karzinogener Substanzen. Dies gilt besonders für den oberen Aerodigestivtrakt, welcher, wie bereits erläutert, aufgrund der anatomischen Gegebenheiten, einer Vielzahl karzinogener Substanzen ausgesetzt ist.

De Vries and Gluckman (1990) kommen in einer Studie mit 59 Patienten mit multiplen Primärtumoren des oberen Aerodigestivtraktes zu dem Ergebnis, daß genetische Faktoren in der Entstehung der multiplen Neoplasien nur eine untergeordnete Rolle spielen. Ein Einfluß der HLA-Antigene auf die Entstehung von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes kann also angenommen werden, wird aber durch die Vielzahl der von außen einwirkenden Karzinogene und damit durch die multifaktorielle Genese verwischt.

Die Untersuchungsmöglichkeiten bzw. die Wertigkeit einer Untersuchung genetischer Einflüsse auf die Entstehung von Malignomen und Zweitkarzinomen sind im Rahmen einer retrospektiven Studie außerordentlich begrenzt. Wir untersuchten die erbliche Vorbelastung, also Angaben über das Auftreten maligner Neoplasien, bei Eltern und Geschwistern der Patienten unseres Kollektives. Bei den Patienten mit nur einem Tumor fanden wir hierbei in 9,9% Angaben über eine erbliche Vorbelastung, demgegenüber wurde in 34,5% eine Vorbelastung verneint, und in 55,6% wurden hierzu keine Angaben gemacht. Dieses Ergebnis scheint somit wenig verwertbar.

In der Gruppe der Zweitkarzinompatienten wurden hingegen in 24,7% erbliche Vorbelastungen angegeben während 66,2% als unbelastet beschrieben wurden.

Keine Angaben wurden hier nur in 9% gemacht. Der Unterschied zwischen den Angaben über eine erbliche Vorbelastung in beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant  $p > 0,5$  (ns). Larson et al. (1990) kommen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen mit einer hohen Quote fehlender Angaben und einem Prozentsatz von 7,2% aller Zweitkarzinompatienten mit Angaben über Malignomen in der Familienanamnese. Dennoch sind diese Ergebnisse aufgrund der ungenauen nicht weiter überprüfbareren Angaben und der multifaktoriellen Genese wenig wertvoll. Eine relevante Untersuchung genetischer Faktoren in Bezug auf die Entstehung multipler Primärtumoren des oberen Aerodigestivtraktes ist eher im Rahmen experimenteller Studien zu erwarten.

#### 4.2.2.2. Blutgruppe

In der Literatur finden sich wenige Aussagen über Häufungen von Primär- oder Zweitkarzinomen innerhalb Patientenpopulationen bestimmter Blutgruppen. Verschiedentlich wird auf einen Zusammenhang zwischen der Blutgruppe A und der Inzidenz von Mehrfachtumoren hingewiesen (*Odette et al. 1977*).

Bei der Auswertung zweier Patientenkollektive konnten Cachin et al. 1966 bei dem einen eine Häufung der Blutgruppe A finden, bei dem anderen nicht.

Wir verglichen in unserem Ergebnisteil die Häufigkeiten der Blutgruppen innerhalb der Gruppe der Patienten mit nur einem Primärtumor mit denen in der Gruppe der Zweitkarzinompatienten. In beiden Patientenpopulationen zeigen sich die Blutgruppenhäufigkeiten nahezu exakt wie in der Literatur für Mitteleuropa angegeben. Dabei kommt die Blutgruppe A mit 44% am häufigsten, O mit 38% am zweit häufigsten, gefolgt von B mit 12% und AB mit 6%.

Wir können somit keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Blutgruppe und der Inzidenz von Mehrfachtumoren des oberen Aerodigestivtraktes und des MKG-Bereichs finden.

### 4.3. Zweittumorinzidenz

Die in den letzten Jahren ständig steigende Inzidenz von Zweittumoren nach Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes hat verschiedene denkbare Ursachen.

Eine dieser Ursachen ist das gestiegene Interesse an dem Phänomen des Zweitkarzinoms, welches intensivere Untersuchungen dieser Problematik zur Folge hat. Möglicherweise sind es auch die in den letzten Jahren erheblich verbesserten Diagnostikmethoden, welche die Inzidenz durch eine erhöhte Sensitivität ansteigen lassen.

Weiterentwickelte Therapieprinzipien und Therapiemethoden bedingen eine Verbesserung der Prognose, also der Überlebenszeit nach Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes, und damit auch eine steigende Wahrscheinlichkeit einen weiteren Tumor zu entwickeln. Es muß jedoch auch ein tatsächlicher Anstieg der Inzidenz von Zweittumoren in Betracht gezogen werden (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980*).

Die publizierte Inzidenz von Zweittumoren nach Primärtumor des oberen Aerodigestivtraktes und des MKG-Bereiches differiert in der Literatur beträchtlich. Betrachtet man prospektive und retrospektive Studien gemeinsam, so finden sich Inzidenzangaben zwischen 1,8% (*Lyons et al. 1986*) und 37% (*Leemans et al. 1994*). Bei isolierter Betrachtung retrospektiver Studien reichen die Angaben von 1,8% (*Lyons et al. 1986*) bis 27% (*Tepperman 1981*). Die Gesamtinzidenz von Zweittumoren beträgt in unserer retrospektiven Studie 11,9%. Die nach Indextumor des MKG-Bereichs gefundene Zweittumorinzidenz beträgt 7,5%. Die verbleibenden 4,4% stellen die Zweittumorinzidenz im oberen Aerodigestivtrakt nach Indextumor außerhalb des MKG-Bereichs dar. In der Gruppe der prospektiven Studien finden sich Inzidenzangaben zwischen 2,0% (*Hordijk and de Jong 1983*) und 37% (*Leemans et al. 1994*). Was verursacht nun diese Inzidenzdifferenzen in den unterschiedlichen Studien? Eine der Hauptursachen ist möglicherweise das unterschiedliche Studiendesign, denn auch wenn die Definitionskriterien von Warren und Gates (1932) zur Diagnose des Zweittumors, welche die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Ergebnisse überhaupt erst gewährleisten, exakt eingehalten werden, so finden sich doch immer wieder erhebliche Unterschiede in Umfang und Zusammensetzung des Patientenguts. Desweiteren werden in einigen Studien Zweittumoren außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes nicht in die Auswertung einbezogen.

Die meisten Studien bestehen genauso wie die vorliegende aus einem Patientengut welches innerhalb eines Hauses diagnostiziert und behandelt wurde. Daraus ergibt sich die Problematik, daß einige Patienten möglicherweise innerhalb der follow-up Periode andernorts behandelt werden, ohne daß dies bekannt wird oder einige Patienten innerhalb der follow-up Periode verlorengelassen werden (*Boysen and Loven 1993*). Dieser Umstand deutet auf eine real höhere Inzidenz von Zweitkarzinomen hin, als in diesen Studien angegeben, und erklärt unter anderem die erhöhte Inzidenz von Zweitkarzinomen in prospektiven Studien. Denn die Patienten eines prospektiven Kollektivs werden bis zum Ende des Kontrollzeitraums so beobachtet, daß jede Veränderung des Patientenstatus vermerkt werden kann.

Es sind ebenfalls erhebliche regionale Unterschiede bei der Inzidenz von Index- und Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes festzustellen. Eine besonders ausführliche Darstellung der regionalen Differenzen wurde von de Vries und Gluckman zusammengestellt (1990).

Desweiteren kann in prospektiven Studien eine insgesamt höhere Inzidenz an Zweitkarzinomen als in retrospektiven Arbeiten erwartet werden, da die Patienten im Hinblick auf multiple Primärtumoren gezielt untersucht werden.

Dieser Umstand fehlt jedoch in retrospektiven Studien, in welchen die Fälle nachbearbeitet werden. Ein weiterer Umstand läßt ebenfalls auf eine real höhere Zweittumorfrequenz schließen, als in der Literatur und in unserer Studie angegeben. So fanden sich in unserem Patientengut bei n=4 Patienten die Zweittumoren im Rahmen einer Obduktion. Dies entspricht lediglich 5,2% aller n=77 Zweittumoren. Donath et al. (1992) finden in Ihrer Studie hingegen im Rahmen von 129 Obduktionen bei Patienten mit Z.n. Indextumor der Mundhöhle, eine Zweittumorfrequenz von 15%. Dies entspricht also nahezu dem Dreifachen der in unserem Patientengut bei einer Obduktion gefundenen Zweitkarzinome. Möglicherweise wäre also die Zweittumorinzidenz in unserem Patientengut erheblich höher ausgefallen, wenn alle innerhalb des Kontrollzeitraumes verstorbenen n=303 Patienten obduziert worden wären.

Tabelle 4.3. gibt einen Überblick über die in der Literatur angegebenen Zweittumorinzidenzen in Abhängigkeit von retrospektivem oder prospektivem Studiendesign.

Desweiteren wird in dieser Tabelle bereits eine Aufteilung der Zweittumoren nach ihrem zeitlichen Auftreten vorgenommen. Die genaue Besprechung des Intervalls erfolgt weiter unten.

**Tabelle 4.3.** : Häufigkeit von Zweitkarzinomen bei Patienten mit Malignomen im Kopf - Hals Bereich .

Autor	Total n	MPT (%)	metachron (%)	synchron (%)
<b>Retrospektive Studien:</b>				
Lyons et al. 1985	1373	1,8	1,5	0,3
Slaughter et al. 1953	783	11,2		
Black et al. 1983	5337	14,0		
Gluckman et al. 1980	577	20,9		
Vrabec 1979	1518	11,5	7,8	3,7
Weichert and Shumrick 1979	825	6,5	4,2	2,3
Hordijk and de Jong 1983	1148	17,5	15,5	2,0
Lamprecht et al. 1983	1231	8,9	7,5	1,4
Larson et al. 1990	875	24,0	17,8	8,2
Panosetti et al. 1989	9089	9,4	5,3	3,9
Wangerin u. Schow 1989	378	15,6	5,8	9,5
Shikhani et al. 1986	1961	9,7	5,2	4,5
Cohn et al. 1980	274	15,9	6,5	9,4
Tepperman 1981	377	27,0		
Donath et al. 1992	129 *	15,0		
Boysen and Loven 1993	714	11,3	10,4	1,4
Day et al. 1994	1090 *	9,8	8,7	1,1
Jovanovic et al. 1994	727	10,2		
Vorliegende Studie	649	11,9**	9,1	2,2
<b>Prospektive Studien:</b>				
Gluckman et al. 1980	259	10,4		
Hordijk and de Jong 1983	100	2,0	2,0	
Choy et al. 1992	573	2,4	0,5	1,9
Panosetti et al. 1990	109	13,7	5,5	8,2
McGuirt et al. 1982	81	17,0	17,0	
Leemnans et al. 1994	52	37,0		

\* Index CA Lokalisation nur Mundhöhle

\*\* incl. 4,4% mit Indextumor außerhalb des MKG - Bereiches

Die Inzidenz von Mehrfachtumoren ist von einigen Faktoren abhängig, die wir im folgenden betrachten werden. So spielt die Lokalisation des Indextumors eine entscheidende Rolle für die zu erwartende Frequenz von Zweittumoren. Inwieweit Stadium und Differenzierung des ersten Primärtumors einen Einfluß auf die Zweittumorinzidenz haben, soll weiter unten ebenfalls untersucht werden.

---

## 4.4. Indextumordaten/Zweittumordaten

### 4.4.1. Lokalisation des Indextumors

Die Lokalisation des Indextumors erscheint aus vielerlei Hinsicht von großer Bedeutung für die weitere Behandlung und für die Prognose des Patienten.

In unserem Gesamtkollektiv (n=649) fanden sich die meisten Indextumoren des oberen Aerodigestivtraktes und des MKG-Bereichs innerhalb der Mundhöhle und des Oropharynx (73,8%) gefolgt von Tumoren der Lippen und der Gesichtshaut (14,5%) mit je n=47. Andere Lokalisationen des MKG-Bereichs und Tumoren des Epipharynx sowie des Larynx waren mit 0,6% bis 5,7% selten vertreten.

In der Gruppe der n=77 Zweitkarzinompatienten lag der Indextumor in 48,1% innerhalb der Mundhöhle bzw. des Oropharynx. Indextumoren der Lippen und der Gesichtshaut wurden in 10,4% mit je n=4 der Fälle gefunden. In 2 Fällen war der Larynx Ursprungsort des ersten Primärtumors (2,6%) und in 1 Fall der Epipharynx (1,3%). Bei n=28 Patienten der Zweittumorgruppe war der Indextumor außerhalb des MKG-Bereichs lokalisiert. Bei diesen Tumoren handelte es sich in 8,3% um ein Mamma Karzinom, in je 4,2% um ein Karzinom des Uterus und der Lunge sowie in je 2,8% um einen Tumor der Blase, des Colons, des Magens, der Prostata und der Schilddrüse.

Als weitere Lokalisation außerhalb des MKG-Bereichs fand sich in je 1,4% ein Tumor der Niere, des Oesophagus und des Rektums. Ein Osteosarkom, ein Rhabdomyosarkom und ein NHL wurden ebenfalls in 1,4% gefunden. Tabelle 4.4. gibt einen Überblick über die Frequenzen der in der Literatur angegebenen Indextumorlokalisationen bei Zweitkarzinompatienten. Eine Untersuchung der außerhalb des MKG-Bereichs liegenden Indextumorlokalisationen wird in der vorliegenden Literatur nicht vorgenommen. Aus diesem Grunde finden sich diese Lokalisationen nicht in Tabelle 4.4.. Uns war es daher wichtig die in unserer Studie n=28 Patienten mit einer Indextumorlokalisation außerhalb des MKG-Bereichs, im Vergleich zu den Patienten mit erstem Primärtumor innerhalb des MKG-Bereichs, hinsichtlich Intervall und Prognose zu untersuchen.

**Tabelle 4.4.:** Lokalisation des Indextumors bei Patienten mit Zweittumor.

Autor	Total n	Mundh.(%)	Oroph.(%)	Hypoph.(%)	Larynx(%)	Andere(%) <u>MKG-Lok.</u>
Panosetti et al. 1989	307 *	95 (30,9)	100 (32,5)	80 (26,1)	32 (10,4)	
Gluckman et al. 1980	27	9 (33,3)	11(40,7)	2 (7,4)	5 (18,5)	
Black et al. 1983	58	20 (34,5)	22 (37,9)	4 (6,9)	12 (20,7)	
	121	28 (23,1)	27 (22,3)	21 (17,4)	34 (28,1)	11(9,1)
	736	287 (40,0)	92 (12,2)	46 (6,3)	240 (32,6)	71(9,6)
Hordijk/de Jong 1983	201	26 (12,9) **		17 (8,5)	142 (70,6)	16(7,9)
Lamprecht et al. 1983	63	17 (26,9)	9 (14,3)	4 (6,3)	33 (52,4)	
McGuirt et al. 1982	14 *	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	8 (57,1)	
Weichert/Shumrick 1979	54	30 (55,6) **		11 (20,4)	11 (20,4)	2(3,7)
Cohn et al. 1980	44	8 (18,2)	21(47,8)	4 (9,1)	11 (25,0)	
de Vries 1994	51	13 (25,2)	5 (9,8)	1 (2,0)	29 (56,9)	3(5,9)
Vorliegende Arbeit	72	37(48,1)**			2 (2,6)	10(13,9)

\* Nur Indextumoren mit synchronen Zweittumoren \*\* Mundhöhle und Oropharynx

Die Indextumorlokalisation bei Patienten mit Zweittumor wird in zwei Studien, in denen Mundhöhle und Oropharynx zusammengefaßt wurden mit 12,9% bzw. 55,6% (*Hordijk and de Jong 1983, Weichert and Shumrick 1979*) in diesem Bereich angegeben. Diese Angaben stimmen mit der in unserer Studie gefundenen Frequenz von 48,1% nahezu überein. In den Studien in welchen Mundhöhle und Oropharynx isoliert betrachtet werden, werden mit 14,3% bis 40% für die Mundhöhle und 9,8% bis 40,7% für den Oropharynx vergleichbare Werte angegeben (*Black et al. 1983, Cohn et al. 1980, de Vries 1994, Gluckman et al. 1980, Lamprecht et al. 1983, McGuirt et al. 1982*). Für Indextumoren des Larynx werden bei Zweitkarzinompatienten erstaunlich hohe Frequenzen angegeben. So wurden in einer Studie von Hordijk and de Jong (1983), bei Patienten mit multiplen Primärtumoren 70,6% der Indextumoren im Larynx gefunden. Insgesamt reichen die Inzidenzangaben bezüglich der Indexkarzinome des Larynx, von 10,4% bis 70,6% (*Hordijk and de Jong 1983, Panosetti et al. 1989*). Die in unserer Arbeit gefundene niedrige Frequenz von 1,3% erklärt sich möglicherweise aus der Tatsache, daß Patienten mit Indextumor des Larynx in HNO Abteilungen behandelt und auch der Nachsorge unterzogen werden. Indextumoren des Hypopharynx sind relativ selten und werden mit einer Frequenz von 2% bis 26,1% angegeben (*de Vries 1994, Panosetti et al. 1989*).

Die Lokalisation des Indextumors erscheint von entscheidender Bedeutung bezüglich der Wahrscheinlichkeit ein Zweitkarzinom zu entwickeln.

Die höchste Inzidenz von Zweitkarzinomen findet sich nach einem Indextumor der Mundhöhle, des Oropharynx und des Larynx. Diverse Studien kommen zu diesem Ergebnis (*Batsakis 1984, Black et al. 1983, Cohn et al. 1980, de Vries 1994, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, McGuirt et al. 1982, Panosetti et al. 1989, Saikawa and Ebihaira 1991, Weichert and Shumrick 1979*). Eine Übersicht über die Angaben in der Literatur gibt Tabelle 4.5..

Die Inzidenz von Zweittumoren nach Indextumor der Mundhöhle liegt zwischen 9,6% und 30% (*Black et al. 1983, Day et al. 1994, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Haughey et al. 1992, Jovanovic et al. 1994, Lamprecht et al. 1983, Shikani et al. 1986, Tepperman 1981*).

In unserer Studie fand sich bei den Patienten mit Primärtumor der Mundhöhle und des Oropharynx eine Zweitkarzinomfrequenz von 7,7%.

Unsere Ergebnisse liegen damit etwas unterhalb der in der Literatur angegebenen Frequenzen. Die höchste Zweittumorfrequenz fanden wir nach Indextumor der Haut und der Lippen mit 8,5%.

In der Literatur werden Zweittumoren nach Lippenkarzinom in 2 Studien mit 15,2 und 15,8% angegeben (*Black et al. 1983, Jovanovic et al. 1994*).

In einigen Studien wird der Oropharynx isoliert betrachtet.

Dabei werden Zweittumorfrequenzen zwischen 5,5% und 23% angegeben (*Haughey et al. 1992, Lamprecht et al. 1983*).

Primärtumoren des Hypopharynx finden sich relativ selten und zeichnen sich durch eine schlechte Prognose aus (*de Vries and Gluckman 1990*). Dennoch findet sich nach Indextumor des Hypopharynx eine hohe Inzidenz von Zweittumoren, welche in der Literatur mit 6,3% bis 38,8% angegeben wird (*Gluckman et al. 1980, Lamprecht et al. 1983*).

Die Frequenz nach Indextumor des Larynx ist in zahlreichen Studien Gegenstand der Untersuchung und wird mit 5,7% bis 20,5% angegeben (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Shikani et al. 1986*).

In unserem Kollektiv entwickelten von den n=4 Patienten mit einem ersten Primärtumor des Larynx 2 (50%) ein Zweitkarzinom.

Diese Angabe ist jedoch aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht mit der Literatur zu vergleichen.

Tabelle 4.5. gibt einen Überblick über die in der Literatur beschriebenen Zweittumorfrequenzen nach Indextumoren unterschiedlicher Lokalisationen.

**Tabelle 4.5.:** Häufigkeit von Zweitkarzinomen nach Indextumor im oberen Aerodigestivtrakt

Index Tumor	Anzahl n	Anzahl Zweittumoren n (%)	Autor	
<b>Mundhöhle</b>	158	28 (17,8)	Gluckman et al 1980	
	72	9 (12,5)	Gluckman et al 1980	
	337	101 (30,0)	Tepperman 1981	
	138	17 (12,3)	Lamprecht et al. 1983	
	2081	200 ( 9,6)	Panosetti et al. 1989	
	1551	287 (18,5)	Black et al. 1983	
	437	57 (13,0)	Shikani et al. 1986	
	668	70 (10,5)	Jovanovic et al. 1994	
	1090	107 ( 9,8)	Day et al. 1994	
	152*	26 (17,1)	Hordijk/de Jong 1983	
	728	1 27 (17,4)	Haughey et al. 1992	
	479*	37 ( 7,7)	Vorliegende Studie	
	<b>Oropharynx</b>	131	27 (20,6)	Gluckman et al 1980
61		11 (18,0)	Gluckman et al 1980	
156		9 ( 5,8)	Lamprecht et al. 1983	
2033		220 (10,8)	Panosetti et al. 1989	
880		92 (10,5)	Black et al. 1983	
523		120 (23,0)	Haughey et al. 1992	
<b>Hypopharynx</b>		54	21 (38,8)	Gluckman et al. 1980
	27	2 ( 7,4)	Gluckman et al.1980	
	63	4 ( 6,3)	Lamprecht et al. 1983	
	1320	161 (12,2)	Panosetti et al. 1989	
	324	46 (14,2)	Black et al. 1983	
	127	17 (17,3)	Hordijk/de Jong 1983	
	329**	45 (13,6)	Shikani et al. 1986	
	<b>Larynx</b>	88	5 ( 5,7)	Gluckman et al. 1980
		691	142 (20,5)	Hordijk/de Jong 1983
		524	33 ( 6,3)	Lamprecht et al. 1983
1980		131 ( 6,6)	Panosetti et al. 1989	
420		56 (13,2)	Shikani et al. 1986	
2135		240 (11,3)	Black et al. 1983	
4		2 (50,0)	Vorliegende Studie	
<b>Haut Lippen</b>		447	71 (15,8)	Black et al. 1983
	59	9 (15,2)	Jovanovic et al. 1994	
	94	8 ( 8,5)	Vorliegende Studie	

\* Mundhöhle und Oropharynx

\*\*Naso-,Oro- und Hypopharynx

Auch wenn es in der Literatur beträchtliche Unterschiede bezüglich der Inzidenzangaben in Abhängigkeit von der Indextumorlokalisation gibt, so herrscht doch in fast allen Studien die Übereinstimmung, daß die höchste Inzidenz von Zweitkarzinomen nach Indextumor der Mundhöhle zu finden ist.

Auch in der vorliegenden Arbeit wird dies weitgehend bestätigt, obwohl wir nach Indextumor der Lippen und der Haut eine um 0,8% höhere Zweittumorinzidenz fanden, jedoch innerhalb eines 4 mal kleineren Patientengutes.

Die hohe Inzidenz sowohl von ersten Primärtumoren aber besonders multizentrischer Zweittumoren wird von Slaughter (1953) durch die Theorie der field cancerisation bzw. der "condemned mucosa" erklärt.

Besonders der Mundboden, stellt aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine Art Speichelreservoir dar, wodurch er den im Speichel enthaltenen Karzinogenen durchgehend ausgesetzt ist (*Mashberg and Meyers 1976, Wynder et al. 1977*)

Das Konzept der "field cancerisation" besteht in der Auffassung, daß Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle aber auch anderer Bereiche des oberen Aerodigestivtraktes aus multifokalen Arealen dysplastischer Zellpopulationen entstehen und nicht aus einer maligne entarteten Zelle.

Die Konsequenz, welche aus diesem Konzept erwächst, liegt zum einen in einer ausgedehnten Behandlung der neoplastischen Areale, welche sowohl aus einer chirurgischen Sanierung in sano als auch aus einer großflächigen Radiotherapie bestehen kann. Andererseits muß aus diesem Konzept die absolute Notwendigkeit für eine regelmäßige und gründliche Nachsorge mittels möglichst sensitiver Screeningmethoden bei Patienten mit Indextumor besonders der Mundhöhle und des oberen Aerodigestivtraktes gezogen werden.

#### ***4.4.2. Stadium des Indextumors***

Bei der Stadieneinteilung von Tumoren des MKG-Bereiches aber natürlich auch anderer Regionen werden beim Staging nach dem TNM System 3 Parameter erfaßt:

- Ausdehnung des Primärtumors = **T**
- Lymphknotenmetastasen = **N**
- Fernmetastasen = **M**

Anhand des so erhaltenen TNM Status wird sodann die klinische Stadienklassifikation nach der UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer) von 1992 vorgenommen (Siehe Abschnitt 2.3.).

Die Stadieneinteilung erfolgt für jedes Organ bzw. Organsystem nach exakt definierten Voraussetzungen.

Das Stadium des Indextumors bei seiner Diagnose ist abhängig von der Lokalisation (*Jovanovic et al. 1993*) und beeinflusst in erster Linie die Prognose des Patienten (*Larson et al. 1990, Vernham and Crowther 1994*), sowie die Inzidenz von Zweitkarzinomen (*Day et al. 1994, Larson et al. 1990, Vikram et al. 1984*). Dennoch finden sich in der Literatur erstaunlich wenige Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen dem Stadium des Indextumors und seiner Lokalisation bzw. dem Einfluß des Indextumorstadiums auf Zweittumorinzidenz und Prognose des Patienten.

Vikram et al. (1984) beschreiben in ihrer Arbeit eine erhöhte Zweittumorinzidenz bei Patienten mit einem Indextumor in Stadium III und IV. Larson et al. (1990) finden in ihrer Studie jedoch das genaue Gegenteil. Dort hatten 60,3% der Patienten mit Zweitkarzinom einen Indextumor im Stadium I oder II und nur 39,5% in Stadium III oder IV. Day et al. (1994) kommen in ihrer Untersuchung zu identischen Ergebnissen. Eine Erklärung für diese Feststellung ist die bessere Prognose für Patienten mit Primärtumoren in frühen Stadien. Diese Patienten können häufig kurativ behandelt werden, was zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit führt und damit auch die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Mehrfachkarzinomen erhöht (*de Vries and Gluckman 1990; Larson et al. 1990*). Day et al. (1994) versuchen eine weitere Erklärung für diesen Zusammenhang mit der Annahme, daß Patienten mit Indextumoren früher Stadien, im Gegensatz zu Patienten, bei welchen die Tumoren in späteren Stadien auftreten, mehr "um ihre Gesundheit bemüht sind". Aus diesem Grunde suchen sie früher den Arzt auf und können bei erneuten Symptomen sofort der Diagnostik zugeführt werden, was dann zu einer erhöhten Inzidenz bei diesen Patienten im Vergleich zu den anderen führt. Die andere Patientengruppe hingegen geht im follow up verloren. Um solche Hypothesen zu überprüfen sind sicherlich weitergehende, möglicherweise sozialmedizinische Studien von Nöten.

Mc Donald et al. (1989) kommen in ihrer Studie bei einem Patientengut mit Indextumoren des Larynx zu vergleichbaren Ergebnissen.

In zwei weiteren Studien von Panosetti et al. mit n=9089 Patienten bzw. Boysen and Loven, wird kein Einfluß des Indextumorstadiums auf die Inzidenz von Zweittumoren festgestellt (*Boysen and Loven 1993, Panosetti et al. 1989*).

In unserer Studie fanden wir ein starkes Gefälle von in Stadium IV zu in Stadium I diagnostizierten Indextumoren. Während bei nur 13,1% aller Patienten der erste Primärtumor in Stadium I, bei 15,1% in Stadium II, und bei 16,2% in Stadium III diagnostiziert wurde, kamen 30,4% mit einem Indextumor des Stadiums IV zur Aufnahme. Dieses Ergebnis entspricht den Erkenntnissen anderer Studien (*Jovanovic et al. 1993, Panosetti et al. 1989, Wangerin u. Schow 1992*).

Wir fanden innerhalb unseres Gesamtpatientenkollektivs eine gut dokumentierte Abhängigkeit zwischen Indextumorlokalisation und Stadium.

Dieses Ergebnis wird in ähnlicher Form von Jovanovic et al. (1993) bestätigt. So finden sich in unserer Arbeit Tumoren der Lippen bei Diagnose zumeist in Stadium I oder II, während die Tumoren der Mundhöhle bei der großen Mehrheit der Patienten in Stadium III und IV diagnostiziert werden. Der Unterschied zwischen den Stadien beider Lokalisationen ist statistisch signifikant  $p < 0,001^{***}$ . Dieser Zusammenhang überrascht jedoch wenig, wenn man bedenkt, daß ein Tumor der Lippe im Gegensatz zu dem der Mundhöhle ein nach außen gut sichtbares Stigma darstellt und auf diese Weise den Betroffenen schneller zum Arzt treibt als das versteckte Mundhöhlenkarzinom. Zur Untersuchung einer Abhängigkeit zwischen Indextumorstadium und Zweittumorinzidenz unterteilten wir unsere Zweitkarzinompatienten in zwei Gruppen. Die erste Gruppe bestehend aus  $n = 28$  Patienten mit Indextumoren deren Lokalisation außerhalb des

MKG-Bereiches lag, wurde aus diesem Teil der Untersuchung ausgeschlossen. Bei diesen Patienten lag eine große Zahl fehlender Stadienangaben vor. Desweiteren sind die Stadieneinteilungen der verschiedenen Organsysteme aufgrund unterschiedlicher Definitionen nicht vergleichbar. Bei den verbleibenden  $n = 49$  Patienten mit Indextumor des MKG-Bereiches fanden sich in 18,4% der Fälle Indextumoren im Stadium I, in 24,5% in Stadium II, und jeweils in 20,4% in Stadium III bzw. IV. Die ersten Primärtumoren des Stadiums IV sind statistisch signifikant unterrepräsentiert  $p < 0,001^{***}$ . Insofern können wir die Aussagen von Larson und Day bestätigen, daß die Inzidenz von Zweitkarzinomen um so mehr fällt, je schlechter der Indextumor differenziert ist. Jedoch können wir diese Aussage nur auf das negative Residuum bei der erwarteten Häufigkeit von Indextumoren des Stadiums IV stützen.

#### ***4.4.3. Differenzierung des Indextumors***

Der Einfluß des Differenzierungsgrades des Indextumors auf die Inzidenz von Zweitkarzinomen wird in der vorliegenden Literatur nur in einer Studie untersucht. Larson et al. (1990) kommen zu dem Ergebnis, daß bei Patienten mit gut bis mäßig differenzierten Indextumoren eine höhere Inzidenz an Zweittumoren vorliegt als bei Patienten mit schlecht bis undifferenzierten ersten Primärtumoren. Als mögliche Erklärung wird ebenso wie im Falle des Indextumorstadiums die bessere Prognose der Patienten angegeben. Patienten mit einer verlängerten Überlebenszeit haben eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Zweitkarzinom zu entwickeln. Dies würde bedeuten, daß die Differenzierung des Indextumors genauso wie sein Stadium indirekt einen Einfluß auf die Inzidenz von Zweitkarzinomen hat. In unserer Studie fanden sich in der Gruppe der Patienten mit Zweittumor nach Indextumor des MKG-Bereichs signifikant gehäuft mäßig differenzierte Indextumoren (59,2%). Gut bzw. schlecht differenzierte Indextumoren waren mit 18,4% bzw. 10,2% vertreten. Dennoch läßt sich aus diesem Zusammenhang nicht der Schluß ziehen, daß Patienten mit mäßig differenzierten Indextumoren eine höhere Inzidenz an Zweitkarzinomen haben als welche mit gut oder schlecht differenzierten. Auch im Gesamtpatientengut ist der Anteil an mäßig differenzierten Indextumoren mit 54,5% gegenüber 24,7% gut-, 8,6% schlecht- und 0,6% undifferenzierten Primärtumoren signifikant erhöht. Der Chi-square Test ergibt bei keinem Differenzierungsgrad eine signifikante Abweichung von der erwarteten Häufigkeit in der Zweittumorpatientengruppe  $p > 0,05$  (ns). Wir können daher die von Larson gefundenen Ergebnisse anhand unseres Patientenkollektivs nicht bestätigen und finden keinen Vorhersagewert der Indextumordifferenzierung auf die Inzidenz von Zweitkarzinomen.

#### ***4.4.4. Zweittumordaten***

Die Lokalisationen der Zweittumoren sind in erster Linie im Hinblick auf die Lagebeziehung zum Indextumor relevant und werden daher in Abschnitt 4.6. besprochen. Stadium und Grading der Zweittumoren haben einen Einfluß auf das Überlebensverhalten der Zweittumorpatienten und werden aus diesem Grunde in Abschnitt 4.8.5. diskutiert.

#### 4.5 Intervall zwischen Erst- und Zweittumor

Bei der Definition des Zeitintervalls zwischen der Diagnose des Indextumors und der des Zweitkarzinoms werden grundsätzlich synchrone von metachronen Zweitkarzinomen unterschieden. Erstere treten per definitionem innerhalb eines Intervalls von 6 Monaten nach Diagnose des Indextumors auf, zweite mehr als 6 Monate nach Ersttumordiagnose.

Häufig wird zusätzlich von simultanen Zweitkarzinomen gesprochen, wenn Erst- und Zweitkarzinom zur selben Zeit diagnostiziert werden. Die Kriterien für die Benennung des Zweittumors nach seinem zeitlichen Auftreten wurden von Moertel 1964 definiert und sind in der Einleitung bereits erörtert worden.

Die Unterscheidung zwischen "synchron" und "simultan" wird bei der diagnostischen Verwendung von Universal Glasfiber Endoskopen bedeutsam, wenn diese direkt nach Diagnose eines Indextumors zur Suche nach Zweittumoren eingesetzt werden. Grundsätzlich besteht bei synchronen Zweittumoren die Hypothese, daß diese bereits bei Diagnose des Indextumors latent vorhanden waren, jedoch unentdeckt blieben (*de Vries and Gluckman 1990*). Das mittlere Intervall bis zum Auftreten eines Zweitkarzinoms nach Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes beträgt nach vorliegender Literatur zwischen 18 und 68 Monaten (*Cohn et al. 1980, Day et al. 1994, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Larson et al. 1990, Lyons et al. 1986, Vrabec 1979, Wangerin und Schow 1992, Weichert and Shumrick 1979*).

In unserem Patientengut fanden wir einen durchschnittlichen Zeitraum von 56 Monaten bis zum Auftreten des Zweittumors. Ein erheblicher Prozentsatz dieser Zweittumoren tritt bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose des Indextumors auf. In der Literatur finden sich Inzidenzangaben zwischen 20% und 100% innerhalb der ersten 12 Monate (*Cohn et al. 1980, Day et al. 1994, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Larson et al. 1990, Lyons et al. 1986, Vrabec 1979, Wangerin und Schow 1992, Weichert and Shumrick 1979*). In der eigenen Arbeit fanden wir innerhalb des ersten Jahres eine Frequenz von 28,3% aller n=77 diagnostizierten Zweitkarzinome. 44,6% der Zweitkarzinome traten innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose des Ersttumors auf. Dennoch zeigten sich in unserer Auswertung desweiteren 35,1% der n=77 Zweitkarzinome erst mehr als 5 Jahre nach dem Indextumor. Aus diesen Ergebnissen erwächst die Forderung sowohl einer unmittelbaren Nachsorge mit einem gründlichen Screening im Hinblick auf das Auftreten von Zweitkarzinomen, als auch die lebenslange Fortführung eines solchen Screenings.

Einen Überblick über die in der Literatur angegebenen Intervalle gibt Tabelle 4.6.. Im Gegensatz zu anderen in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven hat das unsrige die Besonderheit, daß wir auch n=28 Zweitkarzinompatienten (36,4%) mit Indextumor außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes, jedoch mit Zweitkarzinom innerhalb dieses Bereichs mit in unsere Studie aufgenommen haben. Im Hinblick auf das Konzept der "field cancerisation" war innerhalb dieser Patientengruppe ein im Schnitt verlängertes Intervall bis zum Auftreten des Zweitkarzinoms zu erwarten, da in diesem Fall eine mögliche Karzinogenexposition auf zwei unabhängige Organsysteme stattfindet.

Das durchschnittliche Intervall stellte sich jedoch im Gegensatz zu den n=49 Patienten mit Indextumor des MKG-Bereiches nahezu identisch dar. In der ersten Gruppe betrug das mittlere Intervall 54 Monate, in der zweiten 57 Monate. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant  $p > 0,05$  (ns). Wie bereits erwähnt gibt es in der uns vorliegenden Literatur keine vergleichbaren Untersuchungen. Wir werden diese Patienten weiter unten noch bezüglich weiterer Faktoren untersuchen.

**Tabelle 4.6.:** Intervall zwischen Index- und Zweittumor.

<b>Autor</b>	<b>Zweit CA.(%)</b>	<b>0-6 Mon.</b>	<b>&gt;6-12 Mon.</b>	<b>&gt;12 Mon.</b>	<b>Mittelw.</b>
Day et al. 1994	107(9,8)	11%	89 %	k.A.	24 Mon.
Cohn et al. 1980	44(17,0)	59%	2,3 %	39,7%	40 Mon.
Hordijk/de Jong 1983	201(17,)	15 %	15%	70%	k.A.
Lyons et al. 1986	25(1,8)	16 %	4 %	80%	68 Mon.
Larson et al 1990	207(23,6)	28%	11%	61%	18 Mon.
Lamprecht et al. 1983	110(8,9)	18%	----	82%----	51Mon.
Vrabec 1979	175(11,5)	31%	10%	59%	k.A.
Weichert/Shumrick 1979	54(6,5)	k.A.	k.A.	k.A.	48 Mon.
Wngerin/Schow 1992	378(11,9)	k.A.	k.A.	k.A.	42 Mon.
Eigene Arbeit	77(11,9)	18%	28%	54%	56 Mon.

Metachrone Zweittumoren werden in retrospektiven Studien nahezu immer häufiger als synchrone Tumoren gefunden (*Boysen and Loven 1993, Day et al. 1994, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983, Larson et al. 1990, Panosetti et al. 1989, Shikani et al. 1986, Vrabec 1979, Weichert and Shumrick 1979*).

In den angegebenen retrospektiven Studien werden metachrone Zweittumoren mit einer Häufigkeit von 4,2% (*Weichert and Shumrick 1979*) bis 17,8% (*Larson et al. 1990*) und synchrone Tumoren mit 1,1% (*Day et al. 1994*) bis 8,2% (*Larson et al. 1990*) angegeben. Das in unserer retrospektiven Studie gefundene Verhältnis zwischen metachronen zu synchronen Zweittumoren stimmt mit 9,2% zu 2,2% mit den in der Literatur angegebenen Werten überein. Prospektive Studien zeigen interessanterweise ein Überwiegen synchroner Zweitkarzinome (*Choy et al. 1992, McGuirt et al. 1982, Panosetti et al. 1990*). Die Häufigkeiten werden in diesen Arbeiten mit 0,5% (*Choy et al. 1992*) bis 5,5% (*Panosetti et al. 1990*) für metachrone Tumoren und 1,9% (*Choy et al. 1992*) bis 17% (*McGuirt et al. 1982*) für synchrone Tumoren angegeben.

Möglicherweise hängt dieses Phänomen damit zusammen, daß in prospektiven Zweittumorstudien bei den in die Arbeit aufgenommenen Patienten nach Diagnose des Ersttumors gezielt nach Mehrfachneoplasien gefahndet wird, was die Hypothese bestätigen würde, daß synchrone Zweittumoren in den meisten Fällen bereits bei Ersttumordiagnose vorhanden sind.

Es gilt also zu untersuchen, ob Patienten mit synchronen bzw. simultanen Zweittumoren, welche nach den meisten Studien ohnehin eine geringere 5-JÜLR aufweisen, als Patienten mit metachronen Tumoren, eine signifikant bessere Prognose haben, wenn der Zweittumor zu Beginn des Sechsmonatsintervalls entdeckt wird. Auf diese Weise könnte die Bedeutung eines unverzüglichen, umfassenden Screenings nach multiplen Neoplasien bei Patienten mit Ersttumor des oberen Aerodigestivtraktes nochmals gewertet werden. Jedoch lassen sich nur zwei Studien finden, in denen eine frühe Diagnose synchroner multipler Neoplasien die Prognose dieser Patienten eindeutig verbessert (*Atabek et al. 1987, McGuirt 1982*). Dennoch empfehlen Gluckman et al. (1980) aufgrund der in ihrer Studie gefundenen hohen Rate simultaner Zweittumoren (10,4%) den routinemäßigen Einsatz der Panendoskopie nach Diagnose eines Indextumors des oberen Aerodigestivtraktes. Eine Untersuchung des Intervalls zwischen Erst- und Zweittumor ist ebenfalls in Hinsicht auf die unterschiedlichen Prognosen von besonderer Bedeutung. So haben Patienten mit synchronen Zweittumoren, wie bereits erwähnt, nach Angaben in der Literatur eine schlechtere Prognose als Patienten mit metachronen Zweittumoren.

Es sei jedoch an dieser Stelle schon vorweggenommen, daß wir anhand der Ergebnisse unserer Arbeit eine bessere Prognose für Patienten mit metachronen Tumoren keineswegs bestätigen können.

Panosetti et al. fanden bei der 5-JÜLR synchroner versus metachroner Tumoren ein Verhältnis von 18% zu 55% (*Panosetti et al. 1989*) und in einer weiteren Studie 18% vs 41% (*Panosetti et al. 1990*).

Einer der Gründe für diese erheblich schlechtere Prognose könnte der Therapiekompromiß sein, der häufig bei Behandlung zweier gleichzeitig vorhandener Karzinome eingegangen werden muß und

das Behandlungsergebnis und damit die Prognose des Patienten erheblich verschlechtern kann (*Panosetti et al. 1990*). Die Überlebensraten in Bezug auf das Intervall werden im Einzelnen in Kapitel 4.8. besprochen.

Eine von einigen Autoren vermutete Abhängigkeit des Intervalls zwischen Erst- und Zweitumor und der Lokalisation des Indextumors können wir zumindest in bezug auf synchrones bzw. metachrones Auftreten nach gründlichem Studium der Literatur nicht bestätigen.

Grundsätzlich treten Zweitumoren nach Indextumor des oberen Aerodigestivtraktes überwiegend metachron auf.

Tabelle 4.7. zeigt dies noch einmal in ausführlicher Form.

Auch in der vorliegenden Studie fanden sich wie oben bereits beschrieben weit überwiegend metachrone Zweitumoren unabhängig von der Lokalisation des Indextumors.

Aufgrund dieser Ergebnisse, sollten Patienten mit Primärtumor des oberen Aerodigestivtraktes einer gründlichen und besonders einer langanhaltenden oder lebenslangen Nachsorge unterzogen werden (*Donnelly and O`Dwyer 1993*).

Tabelle 4.7.: Häufigkeit von Zweitkarzinomen nach Indextumor im oberen Aerodigestivtrakt

	<b>Indextumore</b>	<b>Zweitumore</b>	<b>Synchron</b>	<b>Metachron</b>	<b>Autor</b>
	n	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Mundhöhle</b>	158	28(17,8)			Gluckman et al. 1980
	72	9(12,5)			Gluckman et al. 1980
	337	101(30,0)			Tepperman 1981
	138	17(12,3)	5(3,6)	12( 8,7)	Lamprecht et al. 1983
	2081	200( 9,6)	95(4,6)	105( 5,0)	Panosetti et al. 1989
	1551	287(18,5)	124(8,0)	163(10,5)	Black et al. 1983
	437	57(13,0)	27(6,2)	30( 6,9)	Shikani et al. 1986
	66	70(10,5)			Jovanovic et al. 1994
	1090	107( 9,8)	12(1,1)	95( 8,7)	Day et al. 1994
	152*	26(17,1)			Hordijk/deJong 1983
	728	127(17,4)	54(7,4)	73(10,0)	deVries/Gluckm. 1990
<b>Oropharynx</b>	131	27(20,6)			Gluckman et al. 1980
	61	11(18,0)			Gluckman et al. 1980
	156	9( 5,8)	4(2,5)	5( 3,2)	Lamprecht et al. 1983
	2033	220(10,8)	100(4,9)	120( 5,9)	Panosetti et al. 1989
	880	92(10,5)	32(3,6)	60( 6,7)	Black et al. 1983
	329**	45(13,6)	21(6,3)	24( 7,3)	Shikani et al. 1986
	523	120(23,0)	46(8,8)	74(14,1)	Haughey et al. 1992
<b>Hypopharynx</b>	54	21(38,8)			Gluckman et al. 1980
	27	2( 7,4)			Gluckman et al. 1980
	63	4( 6,3)	2(3,1)	2(3,1)	Lamprecht et al. 1983
	1320	161(12,2)	80(6,0)	81(6,1)	Panosetti et al. 1989
	324	46(14,2)	5(7,7)	21(6,5)	Black et al. 1983
	127	17(17,3)			Hordijk/deJong 1983
	329**	45(13,6)	21(6,3)	24(7,3)	Shikani et al. 1986
<b>Larynx</b>	189	34(18,0)			Gluckman et al. 1980
	691	142(20,5)			Hordijk/deJong 1983
	524	33( 6,3)	9(1,7)	24(4,6)	Lamprecht et al. 1983
	1980	131( 6,6)	32(1,6)	99(5,0)	Panosetti et al. 1989
	420	56(13,2)			Shikani et al. 1986
2135	240(11,3)	71(3,3)	169(7,9)	Black et al. 1983	
<b>Haut</b>					
<b>Lippen</b>	447	71(15,8)	18(4,0)	53(11,8)	Black et al. 1983

\* Mundhöhle und Oropharynx

\*\*Naso-,Oro- und Hypopharynx

#### 4.6. Lagebeziehung zwischen Index - und Zweittumor

Diverse Studien untersuchen und beschreiben Lagebeziehungen zwischen der Lokalisation des Indextumors und der des Zweitkarzinoms (*Black et al. 1983, de Vries et al. 1986, de Vries and Gluckman 1980, Gluckman et al. 1980, Hordijk and de Jong 1983, Haughey et al. 1992, Jones et al. 1995, Jovanovic et al. 1994, Levi et al. 1993, Panosetti et al. 1989, Panosetti et al. 1990, Tepperman 1981*). Dabei scheinen sogenannte Tumorachsen innerhalb der Speise- und der Luftwege vorzuliegen, welche auch den Weg der Noxe wiedergeben (*Lamprecht et al. 1983*). So kann man den Weg des Nikotins über Mundhöhle-Oropharynx-Larynx und Bronchialbaum nachverfolgen.

Demgegenüber steht der Weg des Alkohols mit derselben Anfangsstrecke, jedoch schließlich dem Weg über den Hypopharynx und den Ösophagus. Aufgrund der gemeinsamen Anfangsstrecke in der Mundhöhle und dem Oropharynx kann man sich die hohe Karzinogenpotenz im Zusammenwirken beider Noxen erklären.

Bei der Beschreibung ob Erst- und Zweitkarzinom innerhalb eines Organsystems oder in unabhängigen Organen vorkommen, bedient man sich der von Kapsinow 1962 definierten Nomenklatur. Die genaue Definition hierzu wurde in der Einleitung bereits erörtert.

Erste Primärtumoren der Mundhöhle ziehen nach Studium der Literatur eindeutig hauptsächlich multizentrische Zweittumoren nach sich. Dabei werden hohe Inzidenzen von bis zu 40% (*Jovanovic et al. 1994*) angegeben. In unserer Studie fanden wir 62,1% multizentrische Zweittumoren nach Indextumor der Mundhöhle. Bei diesem Ergebnis ist jedoch zu beachten, daß wir die Lokalisationen in Mundhöhle und Oropharynx zusammengenommen haben. Dennoch handelt es sich dabei genauso wie bei den in der vorliegenden Literatur gemachten Angaben um einen eindeutigen Zusammenhang mit hoher klinischer Relevanz. Die Nachsorge von Patienten mit Indextumor der Mundhöhle sollte sich also in verstärktem Maße auf die Mundhöhle selbst konzentrieren. Die zweithäufigste Lokalisation stellte mit 13,5% die Lunge gefolgt von Zweittumoren des Ösophagus mit 8,1%. die verbleibenden 16,3% verteilen sich auf andere Organe außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes.

Nach Indextumoren des Oropharynx, welche in der Literatur häufig isoliert betrachtet werden, treten Zweittumoren meistens in der Mundhöhle oder dem Hypopharynx auf.

---

Desweiteren ist der Ösophagus eine häufige Zweittumorlokalisation (*Black et al. 1983, Gluckman et al. 1980, Haughey et al. 1992, Hordijk and de Jong 1983, Lamprecht et al. 1983*). Diese Angaben stimmen mit unseren Ergebnissen überein.

Innerhalb unseres Zweittumorpatientengutes fand sich kein Hypopharynx tumor, so daß wir bei dieser Lokalisation nur die in der Literatur gemachten Angaben wiedergeben können. De Vries and Gluckman (1990) beschreiben Zweittumoren nach Hypopharynx tumor hauptsächlich in Mundhöhle und Oropharynx, sowie dem Ösophagus. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß Zweittumoren nach Hypopharynxkarzinomen, mit einer im Hinblick auf die schlechte Prognose von Neoplasien dieser Lokalisation erstaunlich hohen Frequenz auftreten. Auch die Lunge wird als häufig gefundene Zweittumorlokalisation nach Hypopharynx tumor beschrieben (*Saikawa et al. 1991*).

Kontrovers werden die bevorzugten Zweittumorlokalisationen nach Indextumor des Larynx diskutiert. Wir können diese Diskussion mit unseren beiden Zweittumorpatienten mit Indextumor des Larynx sicherlich nur begrenzt weiterführen, dennoch seien die beiden Zweittumorlokalisationen hier erwähnt. Ein Zweitkarzinom nach Indextumor des Larynx fand sich in der Mundhöhle, während sich der zweite Primärtumor bei dem verbleibenden Patienten intraorbital fand. In der vorliegenden Literatur werden Tumoren nach Larynxkarzinom vorwiegend in der Lunge beobachtet, was wiederum die Theorie der Tumorachsen bestätigt (*de Vries et al 1986, Lamprecht et al. 1983, Saikawa et al. 1991, Vrabec 1979*). Dennoch wird in einigen Arbeiten der Ösophagus als Hauptlokalisation für dem Larynxkarzinom folgende Zweittumoren angegeben (*deVries and Gluckman 1990, Choy et al. 1991, Vrabec 1979*).

Cohn et al. (1980) finden in ihrer Studie überhaupt keine Lagebeziehungen zwischen Index- und Zweittumor, räumen aber ebenfalls ein, daß der Zweittumor nach ersten Primärtumor des MKG-Bereiches mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls im MKG-Bereich zu erwarten ist und zwar in erster Linie multizentrisch. Jedoch können zufällig lokalisierte Zweitkarzinome in entfernten Organsystemen niemals ausgeschlossen werden.

Abschließend sollte jedenfalls festgestellt werden, daß sich die klinische Relevanz der Ergebnisse von Untersuchungen zur Lagebeziehung zwischen Index- und Zweittumor sicherlich nicht an Differenzen von einigen Prozentpunkten orientieren sollte.

---

Es wird ohnehin nicht gelingen allgemeingültige oder gar gesicherte Regeln für die zu erwartende Zweittumorlokalisation zu erstellen. Dennoch ist es sinnvoll in der Nachsorge von Tumorpatienten die genannten Ergebnisse als Leitlinie bei der Planung der diagnostischen Vorgehensweise zu nutzen. Die Gewichtung der einzelnen Diagnostikschritte kann sich dabei nach eindeutigen Ergebnissen, wie zum Beispiel im Falle der Mundhöhle richten.

Bei kontrovers diskutierten Ergebnissen wie z.B. im Falle des Larynx als Index tumorlokalisation ist entweder individuell z.B. nach Risikofaktoren zu verfahren, oder jede mit höherer Wahrscheinlichkeit mögliche Lokalisation in das Screening einzubeziehen.

#### **4.7. Therapie**

Bei der Auswertung unseres Patientenkollektivs in Bezug auf die Therapie des ersten oder zweiten Primärtumors, war es wie zu erwarten, nicht möglich spezielle Behandlungsformen bestimmten Patientengruppen zuzuordnen. Daraus läßt sich erkennen, daß die Wahl der geeigneten Therapie von einer extremen Vielfalt an Faktoren, angefangen bei dem Stadium des Tumors über den Allgemeinzustand des Patienten bis hin zu dem Einverständnis des Betroffenen, abhängt. Es war uns aber möglich Trends in der Behandlung des Erst- und des Zweitkarzinoms aufzuzeichnen.

Die am häufigsten benutzte Therapieform bei der Behandlung von Index- und Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes stellt ohne Frage die chirurgische Intervention dar. Innerhalb unseres Gesamtpatientengutes wurde der Index tumor in 82% chirurgisch behandelt. Insgesamt wird die chirurgische Therapie häufig in Kombination, in erster Linie mit der Radiotherapie angewandt. Dennoch wurden immerhin 36,1% aller unserer Patienten im Rahmen der Behandlung des Index tumors isoliert chirurgisch therapiert. Bei der Behandlung des Zweittumors finden sich identische Ergebnisse.

Die isoliert chirurgische Behandlung findet ihre Grenzen erst bei extrem ausgedehnten Tumoren oder bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand.

Wie bereits in der Einleitung vermerkt bringt die chirurgische Sanierung, je ausgedehnter sie durchgeführt werden muß, gegebenenfalls erhebliche Funktionseinbußen wie z.B. Schluckbeschwerden, Artikulationsstörungen und Störungen der Kaufunktion mit sich.

Diese resultieren hauptsächlich aus postoperativen Vernarbungen und Zungendefekten. Für den Patienten und sein soziales Umfeld kann daraus eine extreme Belastung erwachsen. Es ist offensichtlich, daß sich in diesen Fällen für den Chirurgen und den Patienten erhebliche Probleme ergeben.

Praeoperativ sollten in engster Zusammenarbeit mit dem Betroffenen und seinem sozialen Umfeld Behandlungsaussichten und -folgen gegeneinander abgewogen und, so möglich, Alternativen erörtert werden. Dies bedarf einer genauen Planung des Vorgehens und nach Möglichkeit ausreichend Zeit. In Studien, in welchen für simultane und synchrone Zweitkarzinome schlechtere Prognosen als für metachrone gefunden werden, wird häufig die fehlende Zeit zur Therapieplanung als mögliche Ursache für die düstere Prognose angegeben. Jedoch führt in jedem Falle auch eine kompromißbehaftete Therapie zu einer Verschlechterung der Prognose, welche dann eventuell der Preis für eine höhere Lebensqualität sein kann.

In einer Studie über Behandlungsergebnisse bei Mundbodenkarzinomen werden von Steinhart und Kleinsasser (1992) hohe Zahlen unvollständig exzidierter Mundbodenkarzinome gefunden. Die Autoren weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß "die histologische Aufarbeitung des Tumorpräparates an Schnittserien unerlässlich ist", und daß im Zweifel eine vollständige Entfernung des Tumors mittels Nachoperation und Ausdehnung des OP Feldes angezeigt ist.

Die Entfernung des malignen Gewebes in sano ist nicht immer möglich, so daß sich der chirurgischen Therapie eine postoperative Radiotherapie anschließen sollte. Steinhart und Kleinsasser (1992) beschreiben den positiven Einfluß der postoperativen Radiotherapie auf die Überlebensrate von Patienten mit Mundbodenkarzinom und geben dieser Methode allen anderen den Vorrang. Eine postoperative Radiatio wurde in unserem Patientengut bei Erstbehandlung in 15,7% durchgeführt bei Behandlung des Zweitkarzinoms waren es nur noch 2,6%. In dieser Gruppe wurde besonders der Kombination aus Chemotherapie und Radiatio der Vorrang gegeben, welche bei Behandlung des Ersttumors praktisch gar nicht angewandt wurde.

Die Behandlung mit fraktionierter Bestrahlung eignet sich im Kopf-Hals-Bereich in erster Linie zur Therapie von Tumoren in frühen Stadien bzw. zur präoperativen Verkleinerung der malignen Läsion.

Problematisch wird diese Behandlungsmethode bei flächiger Ausbreitung der Läsion, da stets befürchtet wird, daß die Radiotherapie an sich ein erhöhtes Risiko der malignen Transformation von nicht betroffenen oder pathologisch bereits veränderten Arealen mit sich bringt.

---

Wie bereits erwähnt, wird diese Problematik in vielen Studien kontrovers diskutiert (*Kogelnick et al. 1975, Larson et al. 1990, Tepperman 1981, Wynder et al. 1974*).

In jedem Fall ist die perkutane Radiotherapie das Mittel der Wahl bei chirurgisch nicht behandelbaren oder chirurgisch bereits mehrfach erfolglos vorbehandelten Läsionen. Es sei an dieser Stelle nochmals erwähnt, daß die Radiotherapie für den Patienten eine verhältnismäßig nebenwirkungsarme Behandlungsmethode darstellt. Die isolierte Radiatio wurde sowohl bei der Behandlung des Erst- als auch des Zweittumors mit in etwa der gleichen Häufigkeit angewandt 12,3% versus 7,8%.

Die Poly- oder Monochemotherapie kann in unterschiedlicher Weise bei der Behandlung von Zweitkarzinomen eingesetzt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen ist für eine Chemotherapie als erfolgversprechende isolierte Behandlungsmethode jedoch wenig Spielraum.

Allerdings wird bei Patienten mit unresektablen Tumoren des Mund - Kiefer - Gesichtsbereiches die Chemoradiotherapie zur palliativen Behandlung empfohlen, jedoch für den Preis einer erheblichen Belastung des Patienten durch die Nebenwirkungen der Therapie (*Catimel 1996*). Catimel (1996) gibt in einer Arbeit über die Leitlinien der Chemotherapie bei Karzinomen des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches zu bedenken, daß bei der palliativen Behandlung stets die verbleibende Lebensqualität des Patienten gegen die verbleibende Überlebenszeit abgewogen werden sollte. Dennoch wird in dieser Arbeit von 1996 über gute Ergebnisse der Chemotherapie mit all ihren Facetten berichtet, allerdings mit dem Hinweis, daß gerade randomisierte klinische Studien bezüglich der Kombination von Chemo- und Radiotherapie noch ausstehen.

Innerhalb unseres Gesamtpatientengutes wurde bei Behandlung des Ersttumors in nur 1,2% der Fälle eine isolierte Chemotherapie angewandt. Bei Therapie des Zweitkarzinoms waren es 2,6%. In Kombination mit chirurgischen oder strahlentherapeutischen Verfahren wird die Chemotherapie schon wesentlich häufiger genutzt. So wurden 6,3% der Ersttumoren mit einer praeoperativen Chemotherapie behandelt. Bei der Zweitkarzinombehandlung wurde sie gar in 42,9% als kombiniertes Verfahren angewandt.

Es läßt sich somit bei der Behandlung des Zweitkarzinoms ein verstärkter Einsatz der Radiochemotherapie beobachten. Eine Erklärung hierfür ist möglicherweise die häufige multizentrische Zweittumorlokalisation in der Mundhöhle.

Bei einigen Patienten bietet die im Rahmen der Ersttumorthherapie chirurgisch vorbehandelte Mundhöhle unter Umständen keinen weiteren Spielraum für einen erneuten chirurgischen Eingriff. Möglicherweise liegt auch häufig eine ablehnende Haltung des voroperierten Patienten gegen eine erneute chirurgische Therapie vor. Um diese Frage genau zu erörtern bedarf es auch an dieser Stelle eher einer prospektiven Studie, in welcher die individuell getroffenen Therapieentscheidungen samt der dafür vorliegenden Gründe untersucht werden können.

#### **4.8. Prognose**

Wir berechneten die Überlebenszeiten innerhalb unseres Patientengutes stets nach der Product-Limit Methode nach Kaplan Meier. Wir legten dabei die crude survival rate zugrunde. Dabei wird das tatsächliche Überlebensverhalten des Kollektivs ermittelt. Es wird also keine Unterscheidung dahingehend durchgeführt, ob eine tumorbedingte Mortalität vorliegt, oder ob andere Todesursachen auftraten.

Die Überlebenszeit der Patienten mit Mehrfachtumoren ist, wie in der Einleitung bereits erläutert von diversen Faktoren abhängig. In der vorliegenden Literatur finden sich häufig lediglich globale Angaben bezüglich der Überlebensrate dieser Patienten. In einigen Studien wird die Prognose der Zweittumorpatienten im Hinblick auf beeinflussende Faktoren untersucht. Zu diesen Faktoren sind neben Stadium, Differenzierung und Lokalisation des Zweittumors auch das zeitliche Intervall seines Auftretens und die Behandlung zu nennen.

Wir untersuchten die Prognose unserer Patienten mit Zweittumor zunächst im Vergleich zu dem Kollektiv der Patienten mit nur einem Primärtumor.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit nur einem Primärtumor betrug nach Diagnose des Indextumors 127 Monate bei einer 5-JÜLR von 56 %. Bei den Zweittumorpatienten zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 48 Monaten bei einer 5-JÜLR von 29% nach Diagnose des zweiten Primärtumors. Nach Diagnose des Indextumors beträgt die mittlere Überlebenszeit 110 Monate und die 5-JÜLR 71%. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist bezüglich der Zeiten nach Diagnose des Zweitkarzinoms statistisch signifikant  $p < 0,001^{***}$  und liegt im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte (Tabelle 4.8.).

Vergleicht man die Werte beider Gruppen und legt bei den Zweitkarzinompatienten die Überlebenszeit nach Indextumordiagnose zugrunde, so kommt man zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis

$p > 0,05$  (ns).

**Tabelle 4.8.:** 5-JÜLR der Patienten ohne- und mit Zweittumor

Autor	5 - JÜLR mit nur einem Primärtumor	5-JÜLR mit MPT nach Indextumordiagnose	5-JÜLR mit MPT nach MPT Diagnose
Jones et al. 1995	48%	48%	26%
Lemans et al. 1994	68%	68%	k.A.
Day et al. 1994	50%	49%	k.A.
Larson et al. 1994	k.A.	k.A.	25%
Vorliegende Studie	56%	71%	29%

In vielen Studien werden keine Angaben darüber gemacht, ob die Berechnung der Überlebensrate der Zweitkarzinompatienten ab Diagnose des Index- oder des Zweitkarzinoms erfolgte. Auch wenn durch das Fehlen dieser Angabe die Ergebnisse einiger Studien leider nicht vergleichbar sind, so ist auf jeden Fall festzustellen, daß Patienten mit Zweittumor nach Indexumor des oberen Aerodigestivtraktes eine deutlich reduzierte Prognose haben (*de Vries and Gluckman 1990, Day et al. 1994, Gluckman et al. 1980, Jones et al. 1995, Larson et al. 1990, Lemans et al. 1994*).

In mehreren Studien sterben die meisten der Zweittumorpatienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose des Tumors. Day et al. (1994) berichten von 75% Zweittumorpatienten die innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose des multiplen Primärtumors verstarben, in einer Studie von Odette et al. (1977) sind es 50%, Larson et al. (1990) berichten von 35%.

Innerhalb unseres Patientenkollektivs mit multiplen Primärtumoren, verstarben während des ersten Jahres nach Diagnose des Zweitkarzinoms 41%, nach 2 Jahren waren 43,4% verstorben und nach 5 Jahren 29%. Aus diesen Zahlenangaben und aus Diagramm 3.23. in der Ergebnisdarstellung läßt sich innerhalb des ersten Jahres nach Zweittumordiagnose ein drastischer Abfall der Überlebensrate feststellen, während die Überlebenskurve in den Jahren danach gemäßiger verläuft.

Nach Sicherung der dargestellten Zusammenhänge gilt es zu untersuchen, welche Faktoren diese insgesamt schlechte Prognose negativ bzw. positiv beeinflussen. In unserer Studie untersuchten wir daher den Einfluß des Geschlechts, des Intervalls zwischen Index- und Zweittumor, den Einfluß des Zweittumorstadiums, der Lokalisation und des Differenzierungsgrades sowie den Einfluß vorhandener Vor- und Begleiterkrankungen.

#### ***4.8.1. Einfluß des Geschlechts auf die Prognose***

Die Prognose sowohl nach nur einem Primärtumor als auch nach Zweitkarzinom ist für Frauen besser als für Männer. Nach Behandlung eines isolierten Primärtumors zeigten Frauen eine 5-JÜRL von 63,6%. Aus der Gruppe der Männer lebten nach 5 Jahren noch 56,5%. Nach Diagnose des Zweittumors betrug die 5-JÜRL für Frauen 32,5% und für Männer 27,5%.

So gesehen haben Frauen also eine bessere Prognose als Männer, die Unterschiede zeigten sich jedoch als statistisch nicht signifikant  $p > 0,05$  (ns).

Day et al. (1994) finden ähnliche Verhältnisse und geben für Frauen nach Indextumor eine 5-JÜRL von 50% und für Männer von 39% an, jedoch ohne Angaben zur statistischen Signifikanz. Männer haben also ein höheres Risiko als Frauen, einen Erst- und Zweittumor zu entwickeln und desweiteren eine schlechtere Prognose als weibliche Patienten.

#### ***4.8.2. Einfluß der Komorbidität auf die Prognose***

Untersuchungen bezüglich des Einflusses der Komorbidität auf die Prognose von Patienten mit Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes wird in keiner der uns vorliegenden Studien vorgenommen. Wir untersuchten daher unser Patientengut im Hinblick auf Begleiterkrankungen, bei denen davon auszugehen ist, daß sie aufgrund ihrer pathologischen Potenz einen Einfluß auf den Tumorpatienten ausüben können. Dazu suchten wir nach einer Komorbidität mit Diabetes mellitus, relevanten Lungenerkrankungen und Herz- Kreislaufferkrankungen.

Es muß natürlich bemerkt werden, daß das Vorhandensein einer Erkrankung wie z.B. des Diabetes, noch nichts über deren Stadium und damit deren Einfluß auf den Allgemeinzustand des Patienten aussagt.

Es war uns aufgrund der retrospektiven Natur unserer Studie nicht möglich die Patienten dahingehend weiter zu untersuchen. Dennoch versuchen wir hiermit einen Ansatz zu weitergehenden Untersuchungen zu bieten. Denn selbstverständlich ist auch die Komorbidität eines Patienten ein erheblicher Faktor bei der Entscheidung zu einer Tumortherapie und es erscheint um so verwunderlicher, daß in der Literatur zu diesem Thema keine Ansätze geboten werden.

Die Patienten des Gesamtpatientengutes, bei denen keine Begleiterkrankung vorhanden war überlebten den Primärtumor im Mittel 128 Monate bei einer 5-JÜRL von 61%. Bei den 60 Patienten mit einem Diabetes mellitus fanden wir eine mittlere Überlebensdauer von 82 Monaten bei einer 5-JÜLR von 38%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant  $p < 0,01^{**}$ .

Ebenfalls signifikant erniedrigt ist das Überlebensverhalten bei den Patienten mit Lungenerkrankungen, welche mit einer 5-JÜRL von 52% und einer mittleren Überlebensdauer von 96 Monaten eine etwas schlechtere Prognose hatten als Patienten ohne Komorbidität  $p < 0,01^{**}$ .

#### ***4.8.3. Einfluß des Intervalls zwischen Index- und Zweittumor auf die Prognose***

In den meisten Studien herrscht Übereinstimmung, daß Patienten mit synchronen Zweittumoren eine schlechtere Prognose haben, als diejenigen mit metachronen (*Boysen and Loven 1993, Cohn et al. 1980, Day et al. 1994, Panosetti et al. 1989, Panosetti et al. 1990, Fee et al. 1979*).

Panosetti et al. (1989) beschreiben 5-JÜLR von 18% bzw. 55% für synchrone bzw. metachrone Zweittumoren. Geht man von den definierten Zeiträumen "synchron" bzw. "metachron" ab, so kann man nach Studium der Literatur verallgemeinernd sagen, daß sich die Prognose des Patienten mit einem Mehrfachtumor um so mehr verbessert, als sich der Zeitraum zwischen Index- und Zweittumor verlängert. Day et al. (1994) zeigen diesen Zusammenhang eindrucksvoll in einer Studie von 1994. Dabei fand er eine 5-JÜLR von 70% bei Patienten mit einem Intervall  $>2$  Jahre im Gegensatz zu 50% bei einem tumorfreiem Intervall  $<2$  Jahre. Eine mögliche Erklärung für diese Zusammenhänge könnte die Tatsache sein, daß Patienten mit synchronen Zweittumoren aufgrund des kürzlich therapierten Index Tumors in vielerlei Hinsicht supprimiert sind und somit kaum eine adäquate immunologische oder metabolische Abwehr besteht.

Möglicherweise könnte eine verstärkte Einbeziehung solcher Überlegungen in die praetherapeutische Planung die Prognose von Zweitkarzinompatienten insgesamt verbessern (*Cohn and Peppard 1980*).

Gluckman et al. (1992) kommen in einer gründlichen Untersuchung zu genau gegenläufigen Ergebnissen. In dieser Arbeit lag die 5-JÜLR bei synchronen Zweittumoren im Schnitt deutlich über der bei metachronen, nämlich je nach Lokalisation des Zweittumors zwischen 20,6% versus 10,5% bis zu 50% versus 26,8%. Dieses Ergebnis wird in unserer Studie ganz eindeutig bestätigt. Als Ausdruck einer besseren Prognose fanden wir bei Patienten mit synchronen Zweittumoren eine 5-JÜLR von 55% nach Diagnose des Zweittumors. Bei Patienten mit metachronen Mehrfachkarzinomen betrug die 5-JÜLR nur 28%. Dieser Unterschied zeigte sich als statistisch signifikant  $p < 0,001^{***}$ .

Werden, wie oben bereits erläutert, in den Studien in welchen metachrone Zweittumoren mit besserer Prognose gefunden werden, sowohl der Allgemeinzustand des Patienten als auch eine weniger kompromißbehaftete Therapie als Gründe angegeben, so kommen Gluckman et al. (1992) zu anderen Schlußfolgerungen. Danach ist es aussichtsreicher beide Tumoren simultan, nach Möglichkeit in einem Behandlungsgang zu therapieren. Die Belastung für den Patienten ist somit weit weniger gravierend als im Falle zweier aufeinanderfolgender Behandlungen. Auch werden im Rahmen zweier Behandlungen aufgrund des Auftretens eines metachronen Zweitkarzinoms dann Kompromisse gemacht, wenn die Behandlung des Primärtumors nicht weit genug zurückliegt. In diesem Fall wird die Prognose wie schon besprochen erheblich reduziert. Gluckman et al. (1992) warnen jedoch davor einen synchronen Zweittumor zu übersehen und nur den Primärtumor zu behandeln. In diesem Fall sei die Prognose für den Patienten um so schlechter, da die dann zu wählende Therapiemöglichkeit von einer Reihe Faktoren erheblich eingeschränkt wird.

#### 4.8.4. Einfluß der Tumorlokalisierung auf die Prognose

Die Lokalisation des Indextumors ist von erheblicher Bedeutung für die Prognose des Patienten. Dabei werden die schlechtesten 5-JÜRL für Tumoren des Hypopharynx angegeben (*de Vries and Gluckman 1990, Gluckman et al. 1992, Jones et al. 1995, Lamprecht et al. 1995*). Bei isoliert aufgetretenen Hypopharynxtumoren liegt die 5-JÜRL bei 13% versus 9,1% bei Auftreten eines Zweitkarzinoms. Innerhalb unseres Patientenkollektivs fanden wir keinen Hypopharynxtumor. Für die Mundhöhle und den Oropharynx werden bei einzelnen Primärtumoren Überlebensraten von 27% bis 54% (*Gluckman et al. 1992, Jones et al. 1995*) nach 5 Jahren angegeben. Bei Auftreten von mehrfachen Primärtumoren sinkt die 5-JÜLR auf 18,2% (*Gluckman et al. 1992*). Innerhalb unseres Patientengutes fanden wir nach Indextumor der Mundhöhle bzw. des Oropharynx eine 5-JÜRL von 54%. Diese Angabe entspricht der von Lamprecht et al. (1983) gefundenen 5-JÜLR von 58,3%. Bei Auftreten von Zweitkarzinomen sinkt die 5-JÜRL auf 35%. Die beste Prognose haben Indextumoren der Lippen und der Haut. Hier überleben nach einem Tumor 64,6% (*Gluckman et al. 1992*). Innerhalb unseres Patientengutes waren es 74%. Entscheidend ist bei der Vorhersage der Prognose für Patienten mit Ersttumoren bestimmter Lokalisationen jedoch weniger die Lokalisation allein, als das Zusammenspiel einiger Faktoren. In erster Linie ist hier das Stadium zu nennen. Indextumoren der Lippe haben unter anderem deshalb eine gute Prognose weil sie auch in frühen Stadien diagnostiziert werden, während Mundhöhlen und Oropharynxkarzinome meist in fortgeschrittenen Stadien behandelt werden. Bei der Lokalisation des Zweittumors fanden wir einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Prognose nur zwischen Zweittumoren der Lippen und Zweittumoren mit Lokalisation außerhalb des MKG-Bereiches. So lag die 5-JÜLR bei Zweittumoren der Lippe bei 60%, während bei Patienten mit Mehrfachtumor außerhalb des MKG-Bereiches nach 5 Jahren nur noch 23% lebten  $p > 0,01^*$ . Vergleicht man die Prognose von Zweittumoren innerhalb- und außerhalb des MKG-Bereiches, so finden sich mit 33,3% versus 23% 5-JÜLR, insgesamt schlechtere Aussichten für Patienten mit Zweitkarzinomen anderer Lokalisationen. Bei Betrachtung der befallenen Organe bei diesen Patienten ist dieser Trend nachvollziehbar. Wir finden dabei hauptsächlich multiple Primärtumoren in Lunge, Ösophagus und z.B. Pankreas. All diese Tumoren haben von vornherein eine reduzierte Prognose. Bei der statistischen Untersuchung dieser Differenz zeigte sich jedoch insgesamt kein signifikanter Unterschied  $p > 0,05$  (ns).

Larson et al. (1990) kommen in ihrer Studie zu identischen Ergebnissen. Jones et al. (1995) finden einen erheblichen und statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der beiden Gruppen. So haben in ihrer Studie Patienten mit Zweittumor des MKG-Bereichs eine 5-JÜRL von 31%. Befand sich der Mehrfachtumor außerhalb dieser Region, so überlebten nur noch 8% der Patienten mehr als 5 Jahre.

#### **4.8.5. Einfluß des Tumorstadiums und der Differenzierung auf die Prognose**

Die Differenzierung des Index- oder Zweittumors hat erwartungsgemäß einen relevanten Einfluß auf das Überlebensverhalten der Tumorpatienten. Dennoch ist in der Literatur nur eine Studie zu finden, die sich mit diesem Problem beschäftigt (Larson et al. 1990). Die Einteilung des Grading haben wir bereits in der Einleitung erörtert. Larson et al. (1990) findet einen sich proportional zur Zweittumordifferenzierung verhaltenden Abfall der 5-JÜRL. Für GI Tumoren wird dabei eine 5-JÜRL von 40% angegeben, bei GII Tumoren sind es 30% und bei schlecht differenzierten GIII Tumoren 20%. Diese Ergebnisse entsprechen denen innerhalb unseres Patientenkollektivs. Eindrucksvolle und höchst signifikante Ergebnisse erhält man bei Vergleich der Prognose im Hinblick auf das Tumorstadium und zwar sowohl des Index- als auch des Zweittumors. Patienten mit Indextumoren des Stadiums I hatten eine 5-JÜRL von 82%, welche dann mit fortschreitendem Stadium über 64% in Stadium II, 50% in Stadium III und 36,9% in Stadium IV abfällt. Diese Unterschiede zeigen sich statistisch signifikant  $p < 0,001^{***}$ . Bei den Zweittumorstadien zeigen sich ähnliche Ergebnisse. In Stadium IV fanden wir eine 5-JÜRL von 22%. Larson et al. (1990) beschreiben die 5-JÜRL in diesem Stadium mit 15% während sie in Stadium I, 52% beträgt. Erstaunlicherweise mußten wir für Patienten mit Zweittumor im Stadium II eine bessere Prognose als für Patienten mit Stadium I registrieren (68% versus 36,4%). Allerdings finden sich hier auch nur geringe Fallzahlen und kein statistisch signifikanter Unterschied  $p > 0,05$  (ns). Die klinische Relevanz, welche sich aus diesen Ergebnissen ableitet ist eindeutig. Je früher ein Tumor, sei es Zweit- oder Indextumor, diagnostiziert wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine längere Überlebenszeit des Patienten. Dies ist besonders im Hinblick auf Zweittumoren von entscheidender Bedeutung. Denn bei Diagnose eines Zweittumors in Stadium IV erscheint es angebracht das Für und Wider einer aggressiven Therapie abzuwägen.

Bei einer 5-JÜRL zwischen 15% und 22% kann es durchaus indiziert sein auf den Versuch einer kurativen Therapie zu verzichten und eher zu versuchen, die

verbleibende Lebensqualität des Patienten durch palliative Maßnahmen weitgehend aufrecht zu erhalten. Um einem solchen Dilemma zu entgehen muß der Zweitumor in Stadium I oder II diagnostiziert werden, nur auf diese Weise, so scheint es, kann eine kurative Therapie mit realen Chancen angestrebt werden. Beachtet man die von uns bis hierher gefundenen und diskutierten Zusammenhänge, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit die Diagnose "Zweitkarzinom" früh stellen zu können.

Eine Erklärung für die dramatisch schlechte Prognose besonders für Patienten mit Tumoren des Stadiums IV ergibt sich aus der Staging Definition der UICC 1992 für Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs

(siehe Seite 18). Tumoren des Stadiums IV sind meist Tumoren größter Ausdehnung teilweise bis in benachbarte Strukturen wie Knochen und Muskeln. Häufig sind bereits ipsilateral oder bilateral Lymphknoten mit Ausdehnungen zwischen 3 und 6 cm metastasiert. Schließlich liegen in Stadium IV bereits Fernmetastasen des Primärtumors vor. In Stadium I und II gibt es definitionsgemäß weder Lymphknoten- noch Fernmetastasen. Die größte Tumorausdehnung beträgt zwischen 2 und 4 cm.

#### ***4.8.6. Einfluß der Therapie auf die Prognose***

Die Möglichkeiten bei der Wahl des Therapieverfahrens, sowie Vor- und Nachteile haben wir bereits in der Einleitung und im Abschnitt 4.7. innerhalb dieser Diskussion erörtert. Dort gingen wir ebenfalls auf die Unterschiede in Bezug auf die angewandten Behandlungen bei Patienten mit nur einem Primärtumor und Zweitkarzinompatienten ein. Daraus ergibt sich, daß eine Prognose für die Patienten in Abhängigkeit von der Behandlung außerordentlich schwer zu stellen ist. Wir konnten innerhalb unseres Patientengutes keine prognostischen Aussagen im Hinblick auf die Therapie des Index- oder Zweitkarzinoms treffen. Dieser Umstand hängt in erster Linie mit der bereits angesprochenen Vielzahl an Faktoren ab, welche die Therapieentscheidung und den Behandlungserfolg beeinflussen. Jones et al. (1995) kommen in einer Studie zu demselben Schluß. Sie fanden keinen Einfluß der Behandlungsart auf die Prognose der Patienten.

Panosetti et al. (1989) beschreiben den Unterschied modifizierter, also kompromissbehafteter oder nicht modifizierter Therapien im Hinblick auf die Prognose von Zweittumorpatienten mit synchronen Zweittumoren. Dabei finden sie einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der schlechteren Prognose nach modifizierter Therapie. Auch diese Zusammenhänge haben wir bereits hinlänglich weiter oben diskutiert. Eine mögliche Untersuchung stellt der Einfluß der Radiotherapie auf die Inzidenz von Zweitkarzinomen dar. Wie bereits mehrfach erwähnt wird der Radiotherapie von einigen Autoren als Ätiologie einer erhöhten Zweittumorfrequenz dargestellt (*Schneider 1986, Wynder et al. 1976*). Insgesamt wird diese Thematik kontrovers diskutiert. Wynder et al. (1974) weisen jedoch darauf hin, daß Zweitkarzinome durch eine Strahlentherapie erst ca. 20 Jahre nach Exposition manifest werden dürften. Eine Untersuchung dieses Faktors muß also eine ausreichend lange Kontrollzeit zur Voraussetzung haben. Jones et al. (1995) finden innerhalb ihres Patientengutes in einem Zeitraum von 15 Jahren keinen Zusammenhang zwischen der Strahlentherapie und einer erhöhten Inzidenz von Zweitkarzinomen.

## **Zusammenfassung**

Wir untersuchten die Krankenakten von n=649 Patienten, welche innerhalb des Zeitraums von 19 Jahren mit einem Karzinom des MKG-Bereichs in der Nordwestdeutschen Kieferklinik der Universität Hamburg behandelt wurden. Die Fragestellung bezog sich auf die Häufigkeit von Zweitkarzinomen innerhalb und außerhalb des MKG-Bereichs innerhalb dieses Patientengutes.

Wir fanden eine Zweitkarzinomfrequenz von 11,9%. Nach Indextumor des MKG-Bereichs betrug die Zweitkarzinomfrequenz 7,5%. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose des Zweitkarzinoms betrug 59,8 Jahre, bei einem Geschlechterverhältnis von 1,8:1 m:w. Die meisten Zweitkarzinome treten metachron auf, synchrone und simultane Zweittumoren sind eher selten. Bei der Mehrzahl der Zweitkarzinompatienten liegt der Indextumor innerhalb des MKG-Bereichs und zwar am häufigsten in der Mundhöhle und dem Oropharynx. Bei einem Drittel unserer Zweitkarzinompatienten ist der Indextumor in einem anderen Organsystem außerhalb des MKG-Bereichs lokalisiert.

Die für eine Zweittumorsuche wichtigen Lagebeziehungen können wir in unserer Studie eindeutig belegen. Zweitkarzinome nach Indextumor der Mundhöhle treten vornehmlich multizentrisch auf. Die Prognose von Zweitkarzinompatienten stellt sich erheblich schlechter als die der Patienten mit nur einem Primärtumor dar. Die Lokalisation des Zweittumors hat dabei keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Prognose. Das Stadium des Zweittumors beeinflusst hingegen die Prognose des Patienten erheblich.

Zweitkarzinome des Stadiums IV haben dabei eine extrem schlechte Prognose. Eine gezielte und umfassende Nachsorge von Patienten mit Indextumor des MKG-Bereichs scheint von herausragender Bedeutung für die rechtzeitige Erkennung von Zweittumoren. Nur auf diese Weise können die Patienten frühzeitig einer suffizienten Therapie zugeführt, und somit ihre Prognose günstig beeinflusst werden.

---

**Literatur**

Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S, Rush BF, Dasmahapatra KS. Lung cancer in patients with head and neck cancer. Incidence and long-term survival. *Am J Surg* 154:434-438 (1987)

Barbone F, Franceschi S. A follow up study of determinants of second tumor and metastasis among subjekts with cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *J Clin Epidemiol* 49:367-372 (1996)

Batsakis J. Synchronous and metachronous carcinomas in patients with head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 10:2163-2164 (1984)

Bedi GC, Westra WH. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res* 56:2484-2487 (1996)

Benner SE, Lippman SM. Retinoid chemoprevention of second primary tumors. *Semin Hematol* 31:26-30 (1994)

Bethmann W, Heinrich C. Vergleichende histologische und klinische Untersuchungen bei Plattenepithelkarzinomen des Kieferbereiches. *Stoma* 18:5-23 (1964)

Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen: Ein Handbuch für Studierende und Aerzte. *G. Riemer, Berlin, Seite 980 (1882)*

Black RJ, Gluckman JL, Shumrick DA. Multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract. *Clin Otolaryngol* 8:277-281 (1983)

Bongers V, Snow GB. Second primary head and neck squamous cell carcinoma predicted by glutathione S-transferase expression in healthy tissue in the direct vicinity of the first tumor. *Lab Invest* 73:503-510 (1995)

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

Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 57:391-95 (1986)

Burkhart M, Maerker R. Vor-und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms.

---

*Carl Hanser Verlag Wien (1981)*

Byers R. Multiple primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Av Exp Med Biol* 320:27-9 (1992)

Cachin Y, Luboinsky B, Schwaab G. Cancers des voies aero-digestives superieures a localisations. *Problemes Actuels d`Otorhinolaryngologie* 15:253-269 (1966)

Castigliano SG. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers including mouth, pharynx and larynx. *J Am Dent Assoc* 77:580-85 (1968)

Catimel G. Head and neck cancer: guidelines for chemotherapy. *Drugs* 51:73-88 (1996)

Chan SH, Cay NE, Kunaratnam N. HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese: a further study. *Int J Cancer* 32:171-176 (1983)

Choy ATK, van Hasselt C, Chisholm EM, King WWK, Li AKC. Multiple primary cancers in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head or neck. *Cancer* 70:815-820 (1992)

Chung KY, Mukhopadhyay T. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Res* 53:1676-1683 (1993)

Cloos J, Braakhuis BJ. Increased mutagen sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors. *Int J Cancer* 56:816-819 (1994)

Cohn AM, Peppard SB. Multiple primary malignant tumors of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 5:411-417 (1980)

Cooper ZK. Study of 106 cases of multiple primary skin cancer. *Surg.Clin.North Am.* 24:1022-27 (1961)

Day GL, Blot WJ, Shore RE, Schoenberg JB, Kohler BA, Greenberg RS, Liff JM, Preston S, Austin DF, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Second cancers following oral and pharyngeal cancer: Patients characteristics and survival patterns. *Oral Oncol Eur J Cancer* 30b(6):381-386 (1994)

de Vries N. Multiple primary tumors in patients with laryngeal squamous cell hyperplasia. *Arch Otorhinolaryngol* 243:143-145 (1986)

- de Vries N, Snow GB. Multiple primary tumors in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 100:915-918 (1986)
- de Vries N, van der Waal I, Snow GB. Multiple primary tumors in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15:85-87 (1986)
- de Vries N, Gluckman JL. Multiple primary tumors in the head and neck. *Stuttgart: Thieme Verlag* (1990)
- de Vries N. Second primary tumors in oral and oropharyngeal cancer. *Rec Results Cancert Res* 134:121-132 (1994)
- Deviri E, bartal A, Goldsher M, Eliachar I, Steinitz R, Robinson E. Occurrence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91:261-265 (1982)
- Dhooge IJ, Albers FW. Multiple primary tumors in head and neck cancer: Etiology and incidence. *JBR - BTR*, 77:55-59 (1994)
- Donath K, Günzl HJ, Wittig B, Laaß M. Lokalisation und Häufigkeit von Mehrfachkarzinomen bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Dtsch Z Mund Kiefer Ges-Chir* 16:76-78 (1992).
- Donnelly MJ, O'Dwyer TP. Multiple primary carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Ir J Med Sci* 162:341-342 (1993)
- Fee WE. Squamous cell carcinoma of the soft palate. *Arch Otolaryngol* 105:710-718 (1979)
- Foulkes WD, Brunet JS. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *Br Med J* 313:716-721 (1996)
- Gluckman JL, Crissman JD, Donnegan O. Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck Surg*, 3:90-96 (1980)
- Gluckman JL, Crissman JD. Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 93:71-74 (1983)

Graham S, Dayal H, Rohrer T. Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J Natl Cancer Inst* 59:1611-1618 (1977)

Grimaud R, Wayoff M. Contribution a l'etude des doubles localisations neoplasiques de la sphere ORL. *J F d ORL* 28:397-399 (1969)

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey. Meta-Analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:105-112 (1992)

Herait P, Tarsz T, Guilaard MJ,. HLA - A, - B, and DR antigens in North African patients with nasopharyngeal carcinoma. *Tissue Antigens* 22:335-41 (1983)

Hermanek P, Sobin LH. Das TNM System. *Springer Verlag Berlin* (1994)

Hordijk GJ, de Jong JMA. Synchronous and metachronous tumors in patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 97:619-621 (1983)

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

Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 56:1343-1353 (1995)

Jovanovic A. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Oral Onc Eur J Cancer* 33b: 225 - 229 (1994)

Jovanovic A, van der Toll IG, Schulten EAJM, Kostense PJ, de Vries N, Snow GB, van der Waal I. Risk of multiple primary tumors following oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 56:320-323 (1994)

Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I. Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in the Netherlands; an epidemiological study of 740 patients. *J Cran Max Fac Surg* 21(4):149-52 (1993)

Kapsinow R. Multiple primary cancer: a classification with report of cases. *J State Med Soc* 114:194-200 (1962)

Kissin B, Kaley MM, Su WJ, Lerner R. Head and neck cancer in alcoholics. The relationship to drinking, smoking and dietary patterns. *JAMA* 8:1174-75 May (1973)

Kogelnick HD, Fletcher GH, Jesse RH. Clinical course of patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract with no evidence of disease 5 years after initial treatment. *Radiology* 115:423-427 (1975)

Lamprecht J, Lamprecht A, Morgenstern C. Mehrfachtumoren im oberen Aerodigestivtrakt-eine retrospektive Studie. *Laryng Rhinol Otol* 62:499-501(1983)

Larson JT, Adams GL, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103 1:14-24 (1990)

Ledermann M, The anatomy of cancer. *J Laryngol Otol* 78:181-208 (1964)

Leemans CR, Engelbrecht WJ, Tiwari R, Deville LJM, Karim ABMF, van der Waal I, Snow GB. Carcinoma of the soft palate and anterior tonsillar pillar. *Laryngoscope* 104:1477-1481 (1994)

Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland 1974-89. *Br J Cancer* 67:391-395 (1993)

Lyons MF, Redmond J, Covelli H. Multiple primary neoplasia of the head and neck and lung. *Cancer* 57:2193-2197 (1986)

Marks PH. Multiple primary carcinomas of the head and neck and lung. *Ann.Thor Surg* 4:324-32 (1982)

Marshall J, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O`Shea R, Brasure J, Wilkinson GS, West D. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Oral Onc Eur J Cancer* 28B No1:9-15 (1992)

Mashberg A, Meyers H. Size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas. A continuing prospective study of oral cancer. *Cancer* 37:2149-2157 (1976)

Mashberg A. Erythroplasia: the earliest sign of asymptomatic oral cancer.

---

*J Am Dent Assoc* 96:615-620 (1978)

McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:457-465 (1989)

Mc Guirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: A prospective sequential study and review of literature. *Laryngoscope* 92:569-576 (1982)

Mc Guirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer. A prospective study. *Cancer* 50:1195-1199 (1982)

Mersheimer WL, Ringel A, Eisenberg H. Some characteristics of multiple primary cancer. *Ann N Y Acad Sci* 114:896-921 (1964)

Moertel C.G. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms abridgement of paper that was published in full in: *Cancer* 14:887-95 (1961)

Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH.: Multiple primary malignant neoplasms. III. Tumors of multicentric origin. *Cancer* 14:238-48 (1961)

Moore C. Smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *J Am Med Assoc* 281:283 - 286 (1965)

Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *JAMA* 218:553-58 (1971)

Newcombe RG, Arendorf TM. Oral cancer and mouthwash use (a letter to the editor). *J Natl Cancer Inst* 71:1104-1105 (1983)

Odette J, Szymanowski T, Nichols RD. Multiple head and neck malignancies. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 84:805-813 (1977)

Ogden GR. Recurrence of malignant tumors in the head and neck (editorial). *Br Med J* 313:700-701 (1996)

Panosetti E, Arnod W, Müller W. Lokalisation und Frequenz von Mehrfachtumoren des oberen Aerodigestivtraktes. *Laryngol Rhinol Otol* 69:449-453 (1990)

Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: A Nine-Year Study. *Laryngoscope* 99:1267-73 (1989)

Pindborg J. Krebs und Vorkrebs der Mundhöhle. *Quintessenz Verlags GmbH Berlin* (1982)

Platz H. Einführung in die prospektive DÖSAK Studie über Plattenepithelkarzinome der Lippe, Mundhöhle und des Oropharynx. *Dtsch Zahn Mund Kiefer GesChir* 12:293-302 (1988)

Qualheim RE, Gall EA. Breast carcinoma with multiple sites of origin. *Cancer* 10:460-68 (1957)

Roberts TJ, Epstein B, Lee DJ. Second neoplasms in patients with carcinomas of the vocal cord: incidence and implications for survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:449-456 (1991)

Robinson E, Neugut AL. Second primary tumors in patients with head and neck carcinomas (letter). *Cancer* 76:415-417 (1995)

Saikawa M, Ebihara S. Multiple primary cancers in patients with squamous-cell carcinoma of the oral cavity. *Jap J Cancer Res* 82:40-45 (1991)

Schneider AB. Radiation-induced thyroid and other head and neck tumors: occurrence of multiple tumors and analysis of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 63 :107-112 (1986)

Schottenfeld D, Gantt RC, Wynder EL. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung-a prospective study. *Prev Med* 3:277-293 (1974)

Seidman JD, Berman JJ. Basaloid squamous carcinoma of the hypopharynx and larynx associated with second primary tumors. *Cancer* 68:1545-1549 (1994)

Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 36:1021-1028 (1975)

- Sharp GS, Bullock WK, Helsper JT. Multiple oral carcinomas. *Cancer* 14:512-516 (1961)
- Shibuya H, Amagasa T, Seto K, Ishibashi K, Horiuchi J, Susuki S. Leukoplakia-associated multiple carcinomas in patients with tongue carcinoma *Cancer* 57:843-846 (1986)
- Shibuya H, Hisamitsu S, Shioiri S, Horiuchi J, Suzuki S. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 60:3083-3086 (1987)
- Shikani AH, Matanoski GM, Jones MM, Koshina HK, Johns ME. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otol Head Neck Surg* 112:1172-1179 (1986)
- Silverman S Jr, Gorski M, Greenspan D. 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 (1983)
- Slaughter D, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 6:963-969 (1953)
- Sniecinski KI, Haley J, Morgan-Byrne J, van Nagell J. Histocompatibility: antigen distribution in patients with cervical and endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 11:68-74 (1981)
- Sridama V, Hara Y, Fauchet R, DeGroot DJ. Association of differentiated thyroid carcinoma with HLA - DR 7. *Cancer* 56:1086-1088 (1985)
- Steinhart H, Kleinsasser O. Behandlung und Behandlungsergebnisse bei Mundbodenkarzinomen. *Laryngol Rhino Otol* 71:556-560 (1992)
- Stoddart TG. Conference on cancer of the lip. *Can Med Assoc J* 90:666-670 (1964)
- Sturgis EM, Miller EH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:946-954 (1995)
- Tepperman BS. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* Sept. 12:547-549 (1981)
- Thomas S, Kearsley J. Betel Quid and Oral Cancer: A Review. *Oral Oncol Eur J Cancer* 4:251-255 (1993)

Thomas S, Wilson A, A Quantitative Evaluation of the Aetiological Role of Betel Quid in Oral Carcinogenesis.  
*Oral Oncol Europ J Cancer Vol 29B,4:265-271 (1993)*

Tongio MM, Kerschen C, Pauli G, Roeslin N, Grange D, Mayer S.  
HLA antigens and primary bronchial carcinoma.  
*Cancer 49:2485-2488 (1982)*

Vernham GA, Crowther JA. Head and neck carcinoma-stage at presentation. *Clin Otolaryngol 19:120-124 (1994)*

Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg 6:734-737 (1984)*

Vrabec D. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol 88:499-501 (1979)*

Wangerin K, Schow J. Multiple primäre Tumoren in Kiefer-, Gesichtsbereich und oberem Aerodigestivetrakt.  
*Fortschr Kiefer Gesichtschir 37:65-68 (1992)*

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

Weichert KA, Shumrick D. Multiple malignancies in patients with primary carcinomas of the head and neck  
*Laryngoscope 89:988-991 (1979)*

Wynder EL, Dodo H, Bloch DA, Gantt RC, Moore OS. Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tract. *Cancer 24:730-739 (1969)*

Wynder EL, Dodo H, Block DA. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper aerodigestive system, larynx and lung. *Prev Med 3:277-293 (1974)*

Wynder EL, Mushinski MH, Spirah JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancer.  
*Cancer 40:1872-1878 (1977)*

Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Levenstein M. Oral cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst 70:255-259 (1983)*



## Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. Rainer Schmelzle, Ärztlicher Direktor der Nordwestdeutschen Kieferklinik in Hamburg, danke ich für die freundliche Erlaubnis, Einsicht in die archivierten Krankenakten der Patienten seiner Klinik nehmen zu dürfen.

Herrn Dipl. Math. Thomas Bregenzer aus dem Institut für Mathematik und Datenverarbeitung der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf danke ich für die freundliche und fachkundige Beratung bei der statistischen Bearbeitung dieser Studie.

Frau Dipl. Kommunikationswirtin Judith Hach danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ferner danke ich meinen Eltern und vielen Freunden für die Unterstützung sowie den vielen anregenden Diskussionen während der Erarbeitung dieser Studie.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Reinhard E. Friedrich für die Vergabe des Themas, die freundliche Unterstützung und die kompetente Beratung bei der Abfassung dieser Arbeit.

## **Lebenslauf**

Christian Remke

Geboren am 17. Juli 1966 in Hamburg als drittes Kind der Eheleute Rolf Remke und Ingrid Remke, geb. Kirchner

Abitur im Mai 1987 am Gymnasium Alstertal in Hamburg

Von Oktober 1987 bis Januar 1989 Grundwehrdienst

Von Februar 1989 bis Januar 1991 Ausbildung als Bankkaufmann bei der Hamburger Sparkasse

Von 1991 bis 1997 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

Im April 1997 Erwerb der Teilapprobation als Arzt

Seit Mai 1997 als Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Klinikums Neustadt in Holstein  
Chefarzt Dr. K.G. Dahlke