

Aus der Hals-Nasen-Ohren Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktorin: Prof. Dr. med. Nicole Rotter)

Die Häufigkeit von synchronen und metachronen Zweitkarzinomen bei
Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen am Kopf-Hals-Tumorzentrum
Mannheim

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von Vytis Nefas

aus Kaunas, Litauen

2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Aderhold

Für meine Eltern

Rosita Nefienė
Edmundas Nefas

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Krebs: Epidemiologie	2
1.2 Kopf-Hals-Tumoren: Epidemiologie und Mortalität	3
1.3 Multiple Primärtumoren	4
1.4 Zweitkarzinome in der Onkologie	4
1.5 Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich	5
1.6 Alkohol- und Tabakkonsum	5
1.7 Humane Papillom Viren	7
1.8 Häufigkeiten von Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich	8
2 MATERIAL UND METHODEN	10
2.1 Patienten	10
2.2 Methoden	11
2.2.1 Datenerhebung	11
2.2.2 Statistische Auswertung	11
3 ERGEBNISSE	12
3.1 Charakteristik der untersuchten Patientengruppe	12
3.2 Häufigkeiten von Primärkarzinomen	12
3.3 Häufigkeiten von Sekundärkarzinomen	14
3.4 Zusammenhang zwischen der Entstehung von Zweitkarzinomen und dem Zeitpunkt der Diagnose	16
3.5 Zweitkarzinome im Verlauf der Jahre	17
3.6 Primärtumorlokalisierung und Zweitkarzinome	19
3.7 Zweitkarzinom und Geschlechtsverteilung	21

3.8	Zweitkarzinom und Patientenalter.....	21
3.9	Abhängigkeit der Zweitkarzinome vom Alter.....	22
3.10	Zusammenhang zwischen der TNM-Klassifikation des Primärtumors und des Sekundärkarzinoms	22
3.11	Häufigkeiten von Drittkarzinomen	24
3.12	Häufigkeiten von synchronen und metachronen Drittkarzinomen	25
3.13	Noxenprofil und seine Verteilung bei Patienten mit einem Sekundärkarzinom.....	26
4	DISKUSSION.....	29
4.1	Primärtumor und demographische Charakteristik des untersuchten Patientenkollektivs.....	30
4.2	Häufigkeiten des Sekundärkarzinoms.....	32
4.3	Zweittumor und demographische Charakteristik der Patienten	35
4.4	Zusammenhang zwischen Primärtumor und Zweitkarzinom	36
4.5	Häufigkeiten von Drittkarzinomen	37
4.6	Noxenkonsum und Sekundärkarzinome	39
5	ZUSAMMENFASSUNG	42
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	46
7	LEBENS LAUF.....	53
8	DANKSAGUNG	57

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Min – statistischer Minimalwert

Max – statistischer Maximalwert

k.A. – keine Angaben

IEN – Intraepitheliale Neoplasie

PAK – Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

CUP – Cancer of Unknown Primary

UICC – Union for International Cancer Control

CT – Computertomographie

MRT – Magnetresonanztomographie

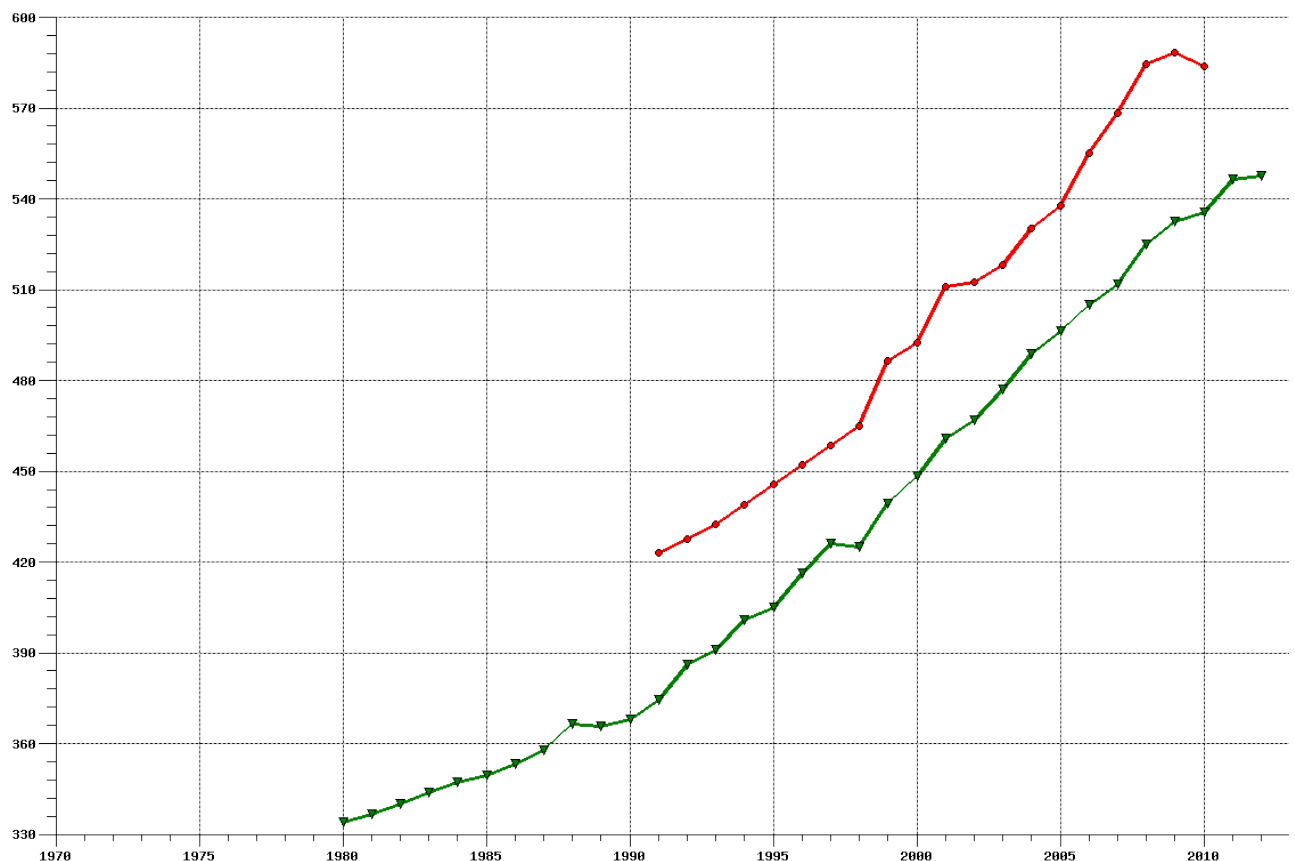
PET – Positronen-Emissions-Tomographie

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

1 EINLEITUNG

1.1 Krebs: Epidemiologie

Onkologische Erkrankungen nehmen immer mehr an Bedeutung zu. Die Inzidenz von Malignomen je 100.000 Einwohner steigt jedes Jahr an (Graphik 1.1). Gemäß GLOBOCAN-Daten wurden im Jahr 2012 14,1 Millionen Krebsneuerkrankungen diagnostiziert und 8,2 Millionen Todesfälle weltweit gezählt. Die fünf häufigsten Krebsarten bei Männern mit abnehmender Häufigkeit sind Lungenkrebs, das Prostatakarzinom, das kolorektale Karzinom, Magenkrebs und Malignome der Leber. Bei Frauen sind es Brustkrebs, das kolorektale Karzinom, Lungenkrebs, das Zervixkarzinom und Magenkrebs ¹.



Graphik 1.1 Inzidenz von Malignomen je 100.000 Einwohner. Rot: Bundesrepublik Deutschland, Grün: EU. Quelle: WHO/Europe, European HFA Database, December 2015

Nach Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zeigen sich in Deutschland die Häufigkeiten von Malignomen mit einer anderen Verteilung. Die häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Männern sind das Prostatakarzinom, Lungenkrebs, das kolorektale Karzinom, das Harnblasenkarzinom und das maligne Melanom der Haut. Frauen erkranken am häufigsten an Brustkrebs, kolorektalem Karzinom, Lungenkrebs, Malignomen des Corpus Uteri und dem malignen Melanom der Haut. Laut Robert-Koch-Institut erkranken jedes Jahr in Deutschland insgesamt rund 478.000 Frauen und Männer an Krebs. Davon sind ca. 252.100 Männer und 225.900 Frauen ².

1.2 Kopf-Hals-Tumoren: Epidemiologie und Mortalität

Über 500.000 Menschen erkranken weltweit jährlich am Plattenepithel-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich ³. Die Inzidenzrate variiert in verschiedenen Ländern zwischen 5% und 50%. Diese globale Variation kann aufgrund von verschiedenen sozio-kulturellen Merkmalen, Unterschieden der Risikofaktoren und Datenerfassung erklärt werden ⁴. GLOBOCAN hat im Jahr 2012 die Inzidenz und Mortalität pro 100.000 Einwohner von verschiedenen Tumorlokalisationen im Kopf-Hals-Bereich aufgelistet. Die Inzidenzen der vier häufigsten Lokalisationen weltweit sind die Mundhöhle (4,3 pro 100.000), Larynx (2,2 pro 100.000), Pharynx (2,0 pro 100.000) und Nasopharynx (1,2 pro 100.000). Wobei in Deutschland sind die Mundhöhle (10,6 pro 100.000), Pharynx (8,3 pro 100.000), Larynx (5,0 pro 100.000) und Nasopharynx (0,5 pro 100.00) betroffen ⁵.

Die Mortalität ist abhängig von der Krebslokalisation und Krankheitsausdehnung. Weltweit versterben 4,58% Patienten an Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, was einer Fallzahl von 375.665 entspricht. In Deutschland liegt die Mortalität bei 2,95% bei einer Fallzahl von 6428 ⁵. Die WHO hat die Sterbefälle in der Bundesrepublik Deutschland geschlechtsspezifisch analysiert. Die Mortalität bei Männern beträgt 10,41 pro 100.000 und bei Frauen 3,17 pro 100.000. Männer sterben häufiger an malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich als Frauen. Bei Männern stehen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in Bezug auf die Mortalität an achter und bei Frauen an 17. Position ².

1.3 Multiple Primärtumoren

Als multiple Primärtumoren (*Multiple primary malignancies, MPM*) bezeichnet man das Auftreten von zwei (*Zweittumor*) oder mehreren (*Drittumor,...*) getrennten Malignitäten in demselben oder anderen Organen. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnose werden die multiplen Primärtumoren in zwei Kategorien eingeteilt, nämlich in synchrone und metachrone Malignitäten. Ein Karzinom, das zur gleichen Zeit wie der Primärtumor oder in einem Zeitintervall von sechs Monaten diagnostiziert wird, gilt als synchrones Karzinom. Einen Tumor, der später als sechs Monate aber nicht länger als fünf Jahre nach dem Primärtumor auftritt, nennt man metachrones Karzinom. Wird ein Tumor nach mehr als 5 Jahren der Erstdiagnose des ursprünglichen Primärtumors diagnostiziert, so spricht man von einem neuen Primärtumor⁶.

1.4 Zweitkarzinome in der Onkologie

Das Vorkommen von Zweitkarzinomen in der Onkologie ist nicht häufig. Eine Studie aus China hat retrospektiv 6.545 onkologische Patienten untersucht. Daraus hat sich ergeben, dass 72 Patienten (1,1%) ein Zweitkarzinom entwickelten. Zweittumoren treten am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich auf, dahinter folgen das kolorektale Karzinom und das Lungenkarzinom⁷. Ein Krebsinstitut in Indien hat ebenfalls retrospektiv 23.260 Patienten analysiert. Davon wurden 41 Patienten (0,18%) mit Sekundärkarzinom diagnostiziert. Die häufigste Prädilektionsstelle ist wiederum der Kopf-Hals-Bereich, darauf folgen gynäkologische Organe und die Brust⁸. Eine amerikanische Studie hat insgesamt 2.116.163 Patienten mit Primärtumoren analysiert. Das Zeitintervall wurde von 1992 bis 2008 ausgewählt. 170.865 (8,1%) Patienten entwickelten in der Zeit ein Zweitmalignom. Die häufigsten Prädilektionsstellen für das Auftreten von Zweitkarzinomen sind die Lunge (18%), das Kolorektum (12%), die Prostata (9%) und die Harnblase (8%)⁹. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine andere Häufigkeit der Zweitkarzinome als die Publikationen aus Indien und China. Diese Unterschiede könnten durch andere Gesundheitsversorgung, diagnostische oder präventive Maßnahmen als in westlichen Ländern entstehen.

1.5 Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich

Die Entstehung von Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist meist durch Feldkanzerisierung bedingt. Dieses Konzept wurde zum ersten Mal im Jahr 1953 von Slaughter et al. postuliert. Es wurden mehrere Areale von Plattenepithelkarzinomen in der Mundhöhle beobachtet. Somit wurde der Begriff „field cancerization“ als ein Auftreten multipler „unabhängiger“ Tumoren und „abnormer Epithelien“ in der Mukosa beschrieben. Trotz eines multizentrischen Ursprungs scheint die Feldkanzerisierung ein wichtiger Faktor bei der Aufrechterhaltung oder dem Wiederauftreten von Plattenepithelkarzinomen nach der Therapie zu sein. Das betrifft die großen Areale der Schleimhaut im Aerodigestivtrakt nach langfristiger Exposition gegenüber Kanzerogenen ¹⁰.

1.6 Alkohol- und Tabakkonsum

Die Hauptnoxen, die die Entstehung multipler Tumoren im oberen Aerodigestivtrakt begünstigen, sind chronischer Nikotin- und Alkoholkonsum, Kauen von Betelnuss, eine unzureichende orale Hygiene und Infektionen mit Humanen Papilloma Viren (High-Risk-Typ 16, 18) ^{2, 10-14}. Diese Risikofaktoren tragen am häufigsten zur Feldkanzerisierung und Entwicklung von Sekundärtumoren bei.

Viele Studien belegen eine unterschiedliche anatomische Verteilung von Plattenepithelkarzinomen in Zusammenhang mit dem Noxenprofil. Aufgrund heterogener physikalischer Eigenschaften breiten sich die Stoffe im oberen Aerodigestivtrakt unterschiedlich aus. Allein der Tabakrauch als volatiler Stoff hebt das Risiko für das Larynxkarzinom um das 10-fache und für das Ösophaguskarzinom um das 5-fache an. Er hinterlässt seine toxische Wirkung auch in der Mundhöhle, im Pharynx sowie außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches. Lungenkarzinom, Tumoren in der Bauchspeicheldrüse, Nieren und Harnblase können ebenfalls als Folge des Rauchens entstehen. Alkoholkonsum als flüssiger Stoff ruft eine kanzerogene Wirkung bevorzugt in der Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus aber deutlich weniger im Larynx hervor. Es ist bekannt, dass Alkohol auch das Risiko für Leber-, Brust- und Kolorektalkarzinom erhöht ¹⁵⁻¹⁷.

Tabakrauchen und Alkoholkonsum sind in Europa, den USA und anderen Industrieländern die Hauptursache für Karzinome im oberen Aerodigestivtrakt. Das Zentrum für Krankheitskontrolle und Prävention in den USA hat im Jahr 2011 den

jährlichen Konsum von Tabakprodukten publiziert. Es werden jährlich 292,8 Mrd. Zigaretten, 12,9 Mrd. große Zigarren, 0,8 Mrd. kleine Zigarren, 17,5 Mrd. Pfeifentabak und 2,6 Mrd. Tabak zum Selbstdrehen (*roll-your-own tobacco*) geraucht¹⁶.

Viele Studien belegen, dass die zytotoxischen und mutagenen Wirkungen des Tabaks einen synergistischen, multiplikativen Effekt auf das Epithel haben¹⁸. Der Tabakrauch enthält tausende chemische Substanzen (*PAK, N-Nitrosamine, Nikotin...*), die karzinogene Eigenschaften haben. Sie induzieren die Bildung von DNA-Addukten, die eine schädliche Wirkung auf die Erbsubstanz während der Zellproliferation ausüben. Dabei wird ein Molekül über eine kovalente Bindung an ein Nukleotid in der DNA gekoppelt, was die DNA-Replikation einer Zelle stört. Weitere Derivate aktivieren antiapoptotische Faktoren (*NF-κB*) und induzieren somit bei Schleimhautzellen autoimmune und neoplastische Prozesse bis hin zum invasiven Karzinom. Zusätzlich erzeugt Tabak durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) oxidativen Stress und chronische Inflammation der Mukosa^{19, 20}.

Ein langjähriger Konsum von Alkohol hat ebenso eine toxische, mutagene und karzinogene Auswirkung auf die Zellen. Während des Abbaus des Alkohols ist Acetaldehyd der erste Metabolit des Ethanol, synthetisiert im Gastrointestinaltrakt durch die Alkoholdehydrogenase (*ADH*). Acetaldehyd interferiert mit den DNA-Synthese- und Reparaturprozessen durch Inhibierung von O6-Methyl-Guanyltransferase. Dadurch entstehen in den Epithelzellen Chromosomenaberrationen, Metaplasien und chronische Inflammationen der Mukosa. Die Akkumulation von DNA-Schäden kann eine unkontrollierte maligne Proliferation der Schleimhautzellen hervorrufen^{19, 20}.

Laut Marur und Forastiere erhöht der kombinierte Missbrauch von Alkohol und Tabak das Risiko für Plattenepithelkarzinome um das 40-fache. Man vermutet, dass Alkohol ein Lösungsmittel für manche Karzinogene des Tabaks darstellt und somit die zelluläre Aufnahme von diesen Substanzen erleichtern kann¹⁸. Ein Konsortium von INHANCE (*International Head and Neck Cancer Epidemiology*) hat den kombinierten Missbrauch von Alkohol und Nikotin bei 11.221 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen analysiert. Daraus ergab sich, dass 72% der erkrankten Patienten Tabak geraucht und regelmäßig Alkohol genossen haben. Von diesen 72% konsumierten 4% nur Alkohol, 33% nur Tabak und 35% Tabak und Alkohol in Kombination. In Abhängigkeit dieser Noxen treten Kopf-Hals-Karzinome gehäuft in Larynx (89%), Pharynx (72%)

und der Mundhöhle (64%) auf ¹⁹. Beide Kanzerogene stehen in einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Das tägliche Rauchen hat eine kumulative Eigenschaft der Toxizität. Aufhören zu rauchen senkt das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms nicht sofort. Für etwa weitere zehn Jahre können die Toxine noch ihre schädliche Wirkung entfalten. Eine tägliche Zufuhr von 10 g Ethanol hat ein relatives Risiko für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich von 1,3, bei 125 g Ethanol beträgt es 13,0 ¹⁶.

Tabak wird in einigen Ländern nicht nur geraucht, sondern auch gekaut, allein oder mit Betelnuss. Diese Gewohnheit ist vor allem beliebt in Regionen Südasiens (Indien), Süd- und Nordamerikas und auch im nördlichen Teil Europas.

Betelnüsse sind Samen der Betelnusspalme (*Areca catechu*). Sie enthalten verschiedene Alkaloide (*Guvacin, Arecaidin, Guvacoline, Arecoline*), die eine kanzerogene und Abhängigkeit fördernde Wirkung besitzen. Des Weiteren inhibieren Arecoline die Tumorsuppressorproteine p53 und pRb und DNA-Reparaturmechanismen und rufen somit eine unkontrollierte Zellteilung in der Mukosa hervor. Der Konsum der Betelnuss zeigt laut wissenschaftlichen Beobachtungen ein erhöhtes Risiko für das Mundhöhlen- und Ösophaguskarzinom ^{15, 17, 21-23}.

1.7 Humane Papillom Viren

Verschiedene Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der Exposition mit HPV-Typen (*Humane Papillom Viren*) und einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Cervix-Karzinomen sowie auch für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich ^{4, 18, 24}.

Humane Papillom Viren sind kleine unbehüllte doppelsträngige DNA-Viren, die zur Familie der Papillomaviridae gehören. Mit einem kleinen Durchmesser von 45 nm verpackt der Virus sein Genom in 8 Kilobasen und beruht auf einer komplexen molekularen Biologie.

Es gibt ca. 100 Typen des Humanen Papillom Virus, die in Niedrigrisiko- (*low risk-*) und Hochrisiko- (*high risk-*) Typen eingeteilt werden. Die Infektion mit Humanen Papillom Viren kann sowohl benigne (*Haut-, Schleimhautwarzen*) als auch maligne (*IEN, Plattenepithel-Karzinom*) Krankheiten verursachen. HPV-16, 18, 31 und 33 sind die Hauptviren, die zu einer malignen Entartung der Schleimhautzellen führen.

Nicht jede Infektion mit HPV ruft eine onkologische Erkrankung hervor. In den meisten Fällen bekämpft das Immunsystem die Infektion problemlos und ohne

weitere schädliche Folgen. Bei immungeschwächten Individuen und/oder langjähriger Exposition mit HPV, integrieren sich die Viruspartikeln im Genom der Epithelzellen. Die Onkoproteine E6 und E7 verändern die Funktion des Tumorproteins p53 sowie die des Retinoblastomproteins Rb. Daraus resultiert die Karzinogenese und die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen, bevorzugt im Oropharynx^{3, 17, 25-28}.

In einem systematischen Review wurden 60 Studien mit insgesamt 5046 Fällen von Plattenepithelkarzinomen aus 26 Ländern analysiert. Bei 26% aller Biopsien wurde HPV positiv bestätigt. Die Prävalenz war signifikant höher im Oropharynx (35,6%), darauffolgend Mundhöhle (23,5%) und Larynx (24,0%). Als häufigster Virus-Typ wurde HPV 16 nachgewiesen¹³. Die HPV-Infektion ist durch sexuelle Aktivität, Anzahl der Sexualpartner und orogenitales Sexualverhalten getriggert²⁶.

1.8 Häufigkeiten von Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

Typisch für maligne Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich ist die Entwicklung von Zweit- oder Drittkarzinomen. Viele Studien veröffentlichen verschiedene Angaben zur Häufigkeit von Sekundärtumoren. Deshalb kann eine genaue Zahl nicht definiert werden. Anhand der Literaturrecherche variiert die Häufigkeit von sekundären malignen Tumoren zwischen 1,8% und 34,6%²⁹⁻⁴⁰. Eine Studie in den USA (*Department of Health & Human Services*) hat 58.363 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aus den Jahren 1973 bis 2008 analysiert und ist zum Ergebnis gekommen, dass 6.855 (11,7%) Patienten ein Zweitkarzinom entwickelten. Davon wurden 1.746 (3,0%) Fälle im Kopf-Hals-Bereich und 5109 (8,8%) außerhalb entdeckt. Patienten mit Indextumor (ein erster Primärtumor) im Larynxbereich hatten die höchste Rate an Sekundärtumoren. Diese waren besonders außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches verteilt (13,6%). Patienten mit einem Primärtumor in der Mundhöhle hatten am häufigsten ein Zweitkarzinom innerhalb des Kopf-Hals-Bereiches: Mundhöhle (58,4%), Larynx (18,2%) und Oropharynx (13,3%)²⁹. Bei der Einteilung von synchronen und metachronen Karzinomen besteht ebenfalls eine Variation in der Häufigkeit. Die metachronen Zweitkarzinome treten häufiger als die synchronen auf. Der Anteil metachroner Tumoren liegt in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv zwischen 4,7% und 24%. Die Entstehung von synchronen Sekundärtumoren ist seltener und macht den Prozentanteil zwischen 0,3% und 14%^{30, 32, 34, 36, 41}. Statistisch gesehen ist der Zeitraum für die Entwicklung metachroner Karzinome

deutlich länger als von den synchronen Karzinomen. Ein Tumor, der später als sechs Monate aber nicht länger als fünf Jahre nach dem Primärtumor auftritt, zählt zu den metachronen Karzinomen. Eine Studie aus dem Journal „*The Journal of Laryngology & Otology*“ hat den Anteil der Patienten mit metachronen Tumoren noch im Verlauf in Jahre unterteilt. Es wurden retrospektiv insgesamt 1803 Patienten mit Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich untersucht. Bei 34 (1,9%) Patienten wurde ein synchrones und bei 86 (4,8%) Patienten ein metachrones Zweitkarzinom diagnostiziert. 50 von 86 Patienten entwickelten einen metachronen Tumor in den ersten 5 Jahren nach Erstdiagnose. Die Studie berichtet weiter, dass 22 von 86 Patienten zwischen dem 6. und 10. Jahre nach Ersttumordiagnose ein metachrones Karzinom entwickelten und 14 von 86 Patienten später als 10 Jahre. Es kann diskutiert werden, ob es sich bei solch langen Verläufen noch um metachrone Zweitkarzinome handelt, die in einem ätiopathogenetischen Zusammenhang gesehen werden müssen oder ob es sich vielmehr um unabhängige Primärtumore handelt ³⁴.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Häufigkeiten von multiplen Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich bei 394 Patienten. Das Ziel dieser Dissertation ist folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Mit welcher Häufigkeit treten Erst-, Zweit- und Drittkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt auf? Wie häufig kommen synchrone und metachrone Karzinome vor?
- Welche Zusammenhänge liegen zwischen multiplen Primärtumoren?
- Welche spezifischen Patienteneigenschaften lassen sich feststellen zwischen den Patienten mit multiplen Primärtumoren und den Patienten ohne multiple Primärtumoren?
- Welche anatomischen Lokalisationen sind prädisponierend für die Entwicklung von Erst-, Zweit- und Drittkarzinomen?
- Welches Noxenprofil ergibt sich bei Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Diese Dissertation berücksichtigt 394 Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, die in der Hals-Nasen-Ohrenklinik in der Universitätsmedizin Mannheim im Zeitraum von 2011 bis 2015 behandelt wurden.

Alle analysierten Patienten durchliefen eine ausführliche Diagnostik, die eine klinische Inspektion und Erhebung eines kompletten HNO-Status bis hin zum endoskopischen und bildgebenden Staging beinhaltet.

Zum Staging der Tumorerkrankung sowie zum Ausschluss oder zur rechtzeitigen Diagnose von Zweittumoren oder Metastasen wurde bei Patienten mit einem malignen Primärtumor sowie unbekanntem Primärtumor (*CUP-Syndrom*) eine Panendoskopie durchgeführt. Dieses Verfahren ist ein essenzieller Teil des Tumorstaging und zur Gewinnung von Probeexzisionen. Die zuletzt genannte Untersuchung umfasst Pharyngoskopie, Mikrolaryngoskopie, Bronchoskopie und Ösophagogastroskopie.

Nach einer histologischen Sicherung erhielten Patienten eine operative Therapie mit einer Tumorsektion und gegebenenfalls einer Neck-Dissection. Abhängig vom Stadium des Karzinoms (ab Stadium III und aufwärts) führte man eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie durch. Bei nicht mehr resektablen Tumoren, Ablehnung einer operativen Therapie oder im Rahmen von Organerhaltprotokollen erhielten die Patienten eine primäre Radiochemotherapie.

Alle diese Patienten wurden in eine strukturierte Tumornachsorge in die Hals-Nasen-Ohrenklinik in der Universitätsmedizin Mannheim aufgenommen, wodurch die Informationen über das Auftreten von metachronen und synchronen Zweitkarzinomen zur Auswertung vorlagen.

Diese Studie wurde durch die Medizinische Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt; Nummer des Ethikvotums: 2016-827R-MA. Nach Durchsicht aller Studenumstände bestehen keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken. Diese Dissertation berücksichtigt die Grundsätze der Deklaration von Helsinki.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Das Patientenkollektiv wurde anhand einer intern geführten Tumordatenbank der Klinik für die weitere Datenerhebung identifiziert. Die notwendige Information zu Patienten und deren Diagnosen stammen aus den Patientenakten, Arztbriefen, Operationsberichten und den Protokollen des interdisziplinären Tumorzentrums Mannheim. Alle herausgesuchten Daten wurden retrospektiv erhoben, analysiert und tabellarisch mit der Microsoft-Excel Software (Version 14.7.2; Hersteller: Microsoft Corporation, Redmond, Washington (USA)) zusammengefasst. Folgende Daten waren zu erheben: Patientennamen (Nummerierung wegen Datenschutz), Geschlecht, Geburtsdatum, TNM, Datum des Erstkarzinoms (Erstdiagnose), Lokalisation und genauer Ort des Primärkarzinoms, Zweitkarzinom, Lokalisation des Zweitkarzinoms, Datum des Zweitkarzinoms (Diagnose), synchroner Zweittumor, metachroner Zweittumor, Drittkarzinom, Lokalisation des Drittkarzinoms, Datum des Drittkarzinoms (Diagnose), synchroner Dritttumor, metachroner Dritttumor, Noxen. Die erstellte Datentabelle wurde für die statistische Auswertung vorbereitet.

2.2.2 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden in Kooperation und Beratung durch Frau Sylvia Büttner, Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung, Mannheim ausgearbeitet. Das SAS Programm (SAS Institute, Cary, NC, USA) wurde für die statistische Analyse angewandt, zur Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten, Kreuztabellen, t-Test, Chi-Quadrat, Fisher's Exact Test und anderen statistischen Maßzahlen verwendet. Ein p -Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakteristik der untersuchten Patientengruppe

Vorliegende Tabelle zeigt eine Geschlechtsverteilung von 394 Patienten mit einem Primärkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. 309 Männer (78,43%) und 85 Frauen (21,57%) wurden mit einem primären Malignom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert.

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
Männlich	309	78,43
Weiblich	85	21,57
Gesamt	394	100,0

Tabelle 3.1-1 Geschlechtsverteilung der untersuchten Patientengruppe

Im untersuchten Zeitraum wurden Patienten aller Altersklassen mit einbezogen. Das durchschnittliche Alter der Tumorpatienten lag bei 63,46 Jahren mit einer Standardabweichung von 10,89 (Minimum 24 Jahre, Maximum 94 Jahre, Median 64 Jahre, Modus 64 Jahre).

N	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Modus	Std.abw.
394	24,00	94,00	64,00	63,46	64,00	10,89

Tabelle 3.1-2 Altersverteilung der untersuchten Patientengruppe

3.2 Häufigkeiten von Primärkarzinomen

Folgende Tabelle 3.2-1 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der Primärtumorlokalisationen. In abnehmender Häufigkeit sind Larynx (33,76%), Oropharynx (32,49%) und die Mundhöhle (17,01%) betroffen. Die genauere anatomische Lokalisation des Karzinoms zeigt ebenfalls eine entsprechende Verteilung. Im Larynxbereich sind am meisten die Stimmlippen (19,54%) und Supraglottis (10,66%) betroffen. Im Oropharynx sind es die Tonsillen (14,97%) und

der Weichgaumen (5,33%). In der Mundhöhle ist der Tumor meist auf der Zunge (17,51%) und auf dem Mundboden (7,11%) ausgebreitet.

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Bronchus	1	0,25
Hypopharynx	52	13,20
Larynx	133	33,76
Mundhöhle	67	17,01
Nasenhaupthöhle	7	1,78
Nasopharynx	5	1,27
Oropharynx	128	32,49
Ösophagus	1	0,25
Gesamt	394	100,0

Tabelle 3.2-1 Lokalisation vom Primärtumor

Die TNM-Klassifikation des untersuchten Patientenkollektivs gibt den Schweregrad der Tumorerkrankung an. Die Größe des Primärtumors (T) entspricht am häufigsten der T2- (31,98%) und T1- (28,93%) Kategorie. Die Lymphknoten (N) sind bei den Patienten entweder nicht befallen, was N0 entspricht (45,94%), oder im Stadium N2 (41,62%). Fernmetastasen (M-Stadium) wurden bei der Mehrheit nicht festgestellt (91,88%). Dazu Tabellen 3.2-2:

T	Häufigkeit	Prozent
CIS	8	2,03
T1	114	28,93
T2	126	31,98
T3	76	19,29
T4	69	17,51
Tx	1	0,25
Gesamt	394	100,0

N	Häufigkeit	Prozent
N0	181	45,94
N1	33	8,38
N2	164	41,62
N3	12	3,05
Nx	4	1,02
Gesamt	394	100,0

M	Häufigkeit	Prozent
M0	362	91,88
M1	13	3,30
Mx	19	4,82
Gesamt	394	100,0

Tabellen 3.2-2 TNM-Klassifikation vom Primärtumor

3.3 Häufigkeiten von Sekundärkarzinomen

50 von 394 Patienten haben im Zeitraum von 2011 bis 2015 ein sekundäres Karzinom entwickelt. Die Häufigkeit von Sekundärtumoren beträgt bei Patienten im Kopf-Hals-Tumorzentrum Mannheim 12,69%.

Sek.Karz.	Häufigkeit	Prozent
0	344	87,31
1	50	12,69
Gesamt	394	100,0

Tabelle 3.3-1 Häufigkeiten des Sekundärkarzinoms

Die Feldkanzerisierung spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Zweitkarzinomen. Die Lokalisation der Sekundärkarzinome zeigt ein ähnliches Verteilungsmuster wie bei den Primärkarzinomen. Es wurde festgestellt, dass die Schleimhaut vom Oropharynx (32%), Larynx (20%) und der Mundhöhle (16%) am häufigsten betroffen ist.

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Bronchus	2	4,00
Hypopharynx	5	10,00
Larynx	10	20,00
Mundhöhle	8	16,00
Oropharynx	16	32,00
Ösophagus	4	8,00
Pulmo	5	10,00
Gesamt	394	100,0

Tabelle 3.3-2 Lokalisation des Sekundärkarzinoms

Die Patienten mit Zweitkarzinomen wurden anhand des Zeitpunkts der Diagnose in synchrone und metachrone Karzinome eingeteilt. 6,6% der Patienten haben in Bezug auf das Gesamtkollektiv ein synchrones Zweitkarzinom (im Laufe von 6 Monaten nach Erstdiagnose des Primärtumors) entwickelt. Bei 6,09% der Patienten ist ein metachrones Zweitkarzinom (ab 6 Monate und bis 5 Jahre nach der Erstdiagnose des Primärtumors) aufgetreten. Tabellen 3.3-3:

Synchron	Häufigkeit	Prozent
0	368	93,40
1	26	6,60
Gesamt	394	100,0

Metachron	Häufigkeit	Prozent
0	370	93,91
1	24	6,09
Gesamt	394	100,0

Tabellen 3.3-3 Häufigkeiten von synchronen und metachronen Zweitkarzinomen

3.4 Zusammenhang zwischen der Entstehung von Zweitkarzinomen und dem Zeitpunkt der Diagnose

Zur Abklärung der Abhängigkeit der synchronen Karzinome von Zweitkarzinomen wurde eine Kreuztabelle erstellt und ein Chi-Quadrat Test durchgeführt. In der folgenden Tabelle kann man sehen, dass bei 26 Patienten das Zweitkarzinom synchron entstanden ist. Dies entspricht 6,6% der Patienten in Bezug auf alle untersuchten Patienten und 52% nur im Hinblick auf Patienten mit Zweitkarzinomen. Unter ausgerechnetem $p < 0,0001$ Wert lässt sich annehmen, dass die Abhängigkeit beider Merkmale hoch signifikant ist. Einige Zellen haben Häufigkeiten, deren Wert < 5 ist. Dazu wurde automatisch noch Fisher's Exact Test durchgeführt, was die Testsignifikanz wiederum bestätigt ($p < 0,0001$). „0“ bedeutet „Kein Zweitkarzinom/Synchrones Karzinom“, „1“ bedeutet „Ein Zweitkarzinom/Synchrones Karzinom gehabt“. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.4-1:

Zweitkarzinom		Synchron		Gesamt
		0	1	
0	Häufigkeit	344	0	344
	Prozent	87,31%	0,0%	87,31%
	Row Pct	100,0%	0,0%	100,0%
	Col Pct	93,48%	0,0%	
1	Häufigkeit	24	26	50
	Prozent	6,09%	6,60%	12,69%
	Row Pct	48,0%	52,0%	100,0%
	Col Pct	6,52%	100,00%	
Gesamt	Häufigkeit	368	26	394
	Prozent	93,4%	6,6%	100,0%

Tabelle 3.4-1 Kreuztabelle von synchronen Karzinomen und Zweitkarzinomen

Für metachrone Karzinome wurde ebenfalls die Abhängigkeit mittels Chi-Quadrat und Fisher's Exact Tests analysiert ($p < 0,0001$). Bei 24 Patienten hat sich das Zweitkarzinom metachron entwickelt. Dies entspricht 6,09% in Bezug auf das

Gesamtkollektiv. Dieser Anteil der Patienten macht weniger als die Hälfte aller Patienten mit Sekundärkarzinomen (48%) aus. Dazu folgende Tabelle 3.4-2:

Zweitkarzinom		Metachron		Gesamt
		0	1	
0	Häufigkeit	344	0	344
	Prozent	87,31%	0,0%	87,31%
	Row Pct	100,0%	0,0%	100,0%
	Col Pct	92,97%	0,0%	
1	Häufigkeit	26	24	50
	Prozent	6,60%	6,09%	12,69%
	Row Pct	52,0%	48,0%	100,0%
	Col Pct	7,03%	100,00%	
Gesamt	Häufigkeit	370	24	394
	Prozent	93,91%	6,09%	100,0%

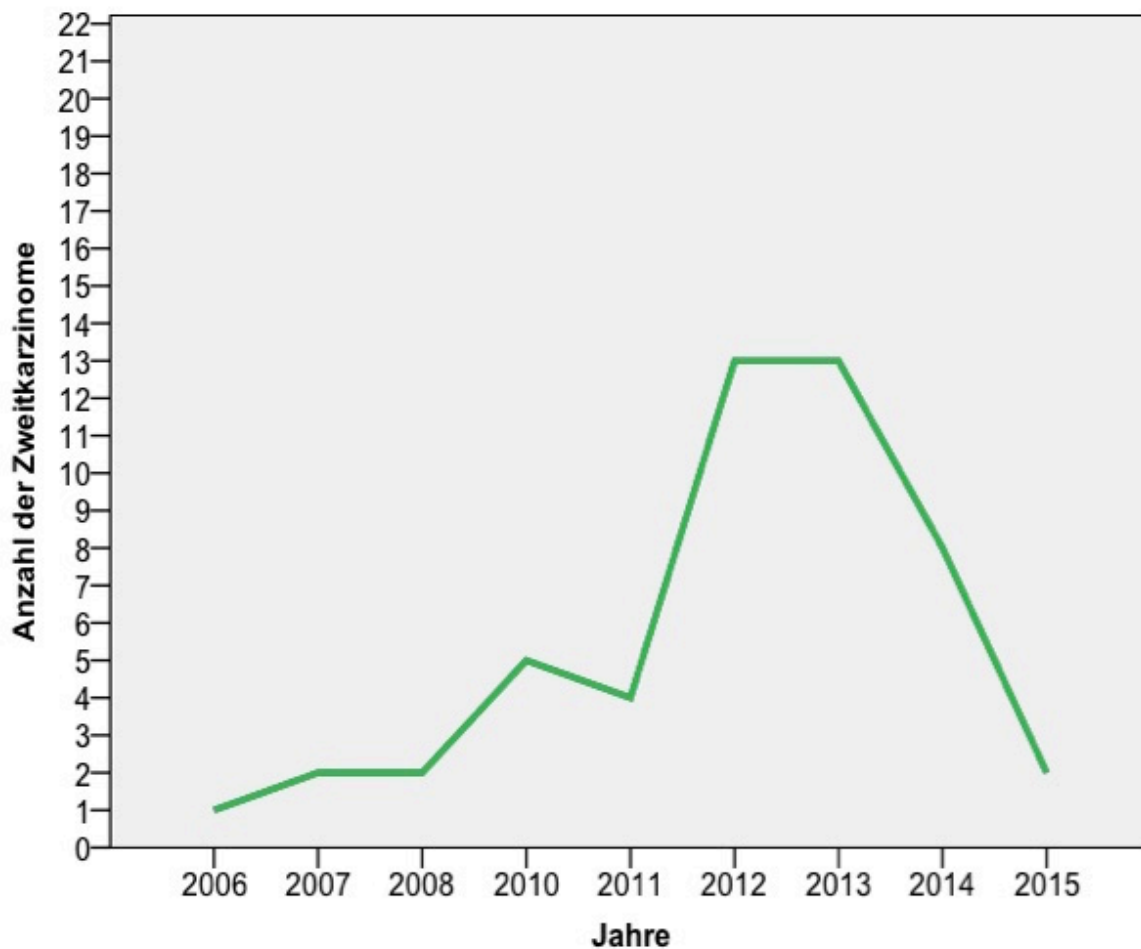
Tabelle 3.4-2 Kreuztabelle von metachronen Karzinomen und Zweitkarzinomen

3.5 Zweitkarzinome im Verlauf der Jahre

Hierzu wurde die Anzahl der Zweitkarzinome im Laufe der Jahre untersucht. Im Zeitraum von 2006 bis 2012 kann man eine Steigung der Diagnoserate sehen. In den Jahren 2012 und 2013 bleibt die Diagnoserate der Zweitkarzinome in der Kopf-Hals-Klinik Mannheim konstant, nämlich 13 Fälle pro Jahr (26% aller Zweitkarzinome in der Studienpopulation). Ab dem Jahr 2014 fällt die Anzahl der diagnostizierten Zweitkarzinome. Im Jahr 2015 wurden nur zwei Sekundärkarzinome diagnostiziert. Anbei eine graphische Darstellung:

Jahr	Alle Karzinome	Zweitkarzinome	Prozentanteil
2006	1	1	100%
2007	2	2	100%
2008	2	2	100%
2009	4	0	0%
2010	10	5	50%
2011	10	4	40%
2012	99	13	13,13%
2013	116	13	11,2%
2014	108	8	7,4%
2015	42	2	4,8%
Gesamt	394	50	12,69%

Tabelle 3.5-1 Patientenverteilung im Verlauf der Jahre



Graphik 3.5-2 Anzahl der Zweitkarzinome im Verlauf der Jahre

3.6 Primärtumorlokalisation und Zweitkarzinome

Mit folgender Kreuztabelle wurde überprüft, ob bestimmte Lokalisationen eines Primärtumors einen Einfluss auf die Entstehung von Zweitkarzinomen haben. Der Chi-Quadrat und Fisher's Exact Test haben diesen Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,0987 widerlegt. Obwohl der Test als nicht signifikant ausgefallen ist, kann man trotzdem eine Tendenz sehen. Die meisten Zweitkarzinome sind entstanden, wenn der Primärtumor im Oropharynx (16 Fälle; 4,06% aller Patienten; 32% in Bezug auf alle Zweitkarzinome) und Larynx (13 Fälle; 3,3% aller Patienten; 26% in Bezug auf alle Zweitkarzinome) lokalisiert war. Am wenigsten wurde ein Sekundärkarzinom entdeckt, wenn der Primärtumor den Bronchus, Ösophagus und die Nasenhöhle befallen hatte (je ein Fall pro Lokalisation; 0,25% aller Patienten; 2% in Bezug auf alle Zweitkarzinome). Kein Zweitkarzinom wurde bei Patienten mit einem Nasopharynxmalignom diagnostiziert. Zur Übersicht Tabelle 3.6:

		Lokalisation				Gesamt
Zweitkarz.		Bronchus	Hypopharynx	Larynx	Mundhöhle	
0	Häufigkeit	0	43	120	58	344
	Prozent	0,00%	10,91%	30,46%	14,72%	87,31%
	Row Pct	0,00%	12,50%	34,88%	16,86%	100,00%
	Col Pct	0,00%	82,69%	90,23%	86,57%	
1	Häufigkeit	1	9	13	9	50
	Prozent	0,25%	2,28%	3,30%	2,28%	12,69%
	Row Pct	2,00%	18,00%	26,00%	18,00%	100,00%
	Col Pct	100,00%	17,31%	9,77%	13,43%	
Gesamt	Häufigkeit	1	52	133	67	394
	Prozent	0,25%	13,20%	33,76%	17,01%	100,00%

		Lokalisation				Gesamt
Zweitkarz.		Nasenhaupthöhle	Nasopharynx	Oropharynx	Ösophagus	
0	Häufigkeit	6	5	112	0	344
	Prozent	1,52%	1,27%	28,43%	0,00%	87,31%
	Row Pct	1,74%	1,45%	32,56%	0,00%	100,00%
	Col Pct	85,71%	100,00%	87,50%	0,00%	
1	Häufigkeit	1	0	16	1	50
	Prozent	0,25%	0,00%	4,06%	0,25%	12,69%
	Row Pct	2,00%	0,00%	32,00%	2,00%	100,00%
	Col Pct	14,29%	0,00%	12,50%	100,00%	
Gesamt	Häufigkeit	7	5	128	1	394
	Prozent	1,78%	1,27%	32,49%	0,25%	100,00%

Tabelle 3.6 Primärtumorlokalisierung und Zweitkarzinome

3.7 Zweitkarzinom und Geschlechtsverteilung

Eine weitere Häufigkeitstabelle untersucht, ob bei Patienten mit einem Sekundärkarzinom eine Geschlechtsprädisposition besteht. Der berechnete p-Wert von 0,5109 lehnt diese Hypothese ab. Aus der vorliegenden Tabelle kann man dennoch eine Tendenz sehen, dass mehr Männer (41; 10,41% in Bezug auf Gesamtkollektiv) als Frauen (9; 2,28% in Bezug auf Gesamtkollektiv) ein Zweitkarzinom entwickeln. Aber das Spaltenprozent gibt an, dass 13,27% aller Männer und 10,59% aller Frauen einen Sekundärtumor haben. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Dazu Tabelle 3.7:

Zweitkarzinom		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	Weiblich	
0	Häufigkeit	268	76	344
	Prozent	68,02%	19,29%	87,31%
	Row Pct	77,91%	22,09%	100,00%
	Col Pct	86,73%	89,41%	
1	Häufigkeit	41	9	50
	Prozent	10,41%	2,28%	12,69%
	Row Pct	82,00%	18,00%	100,00%
	Col Pct	13,27%	10,59%	
Gesamt	Häufigkeit	309	85	394
	Prozent	78,43%	21,57%	100,00%

Tabelle 3.7 Zweitkarzinom und Geschlechtsverteilung

3.8 Zweitkarzinom und Patientenalter

Tabelle 3.8 zeigt eine Altersverteilung hinsichtlich der Patienten mit und ohne Sekundärkarzinom. Der jüngste Patient, der unter einem Sekundärtumor litt, war 50 Jahre alt und der älteste 87 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 7,4. Der Modalwert für das Alter beträgt 64 Jahre.

		Alter					
Zweitkarzinom	N	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Modus	Std.Abw.
0	344	24	94	64,00	63,63	66	11,31
1	50	50	87	62,00	62,30	64	7,40

Tabelle 3.8 Zweitkarzinom und Altersverteilung

3.9 Abhängigkeit der Zweitkarzinome vom Alter

Hierzu wurde ein t-Test durchgeführt um die Abhängigkeit der Zweitkarzinome vom Alter zu analysieren. Die Behauptung, dass je älter der Patient ist, desto häufiger Sekundärkarzinome vorkommen, wurde widerlegt. Das mittlere Alter der Patienten mit einem Sekundärkarzinom beträgt $62,3 \pm 7,399$ und Patienten ohne Sekundärkarzinom $63,631 \pm 11,3093$. Die Mittelwertdifferenz liegt bei 1,331 mit einer p-Wert von 0,2749; 95% - Konfidenzintervall (-1,0765; 3,7382).

3.10 Zusammenhang zwischen der TNM-Klassifikation des Primärtumors und des Sekundärkarzinoms

Die folgenden Auswertungen berücksichtigen die Abhängigkeit der TNM-Kategorie des Primärtumors auf die Entstehung von Sekundärkarzinomen. 42% aller Sekundärkarzinome hatten eine Indextumorgröße (T) von T1 und 26% von T2 ($p=0,391$). Lymphknoten sind bei Patienten mit einem Sekundärtumor entweder nicht befallen (48%) oder vom Stadium N2 (48%), ($p=0,3824$). Bei fast allen Zweittumorpatienten (98%) wurden keine Fernmetastasen entdeckt ($p=0,2156$). Allerdings geben die ausgerechneten p-Werten an, dass der Chi-Quadrat Test über dem Signifikanzniveau von 5% liegt. Daher ist die TNM-Einteilung des Primärtumors und des Sekundärkarzinoms voneinander unabhängig. Einen Überblick gibt Tabelle 3.10:

Zweitkarz.		T						Gesamt
		CIS	T1	T2	T3	T4	Tx	
0	Häufigkeit	7	93	113	67	63	1	344
	Prozent	1,78%	23,60%	28,68%	17,01%	15,99%	0,25%	87,31%
	Row Pct	2,03%	27,03%	32,85%	19,48%	18,31%	0,29%	100,00%
	Col Pct	87,50%	81,58%	89,68%	88,16%	91,30%	100,00%	
1	Häufigkeit	1	21	13	9	6	0	50
	Prozent	0,25%	5,33%	3,30%	2,28%	1,52%	0,00%	12,69%
	Row Pct	2,00%	42,00%	26,00%	18,00%	12,00%	0,00%	100,00%
	Col Pct	12,50%	18,42%	10,32%	11,84%	8,70%	0,00%	
Gesamt	Häufigkeit	8	114	126	76	69	1	394
	Prozent	2,03%	28,93%	31,98%	19,29%	17,51%	0,25%	100,00%

Zweitkarzinom		N					Gesamt
		N0	N1	N2	N3	Nx	
0	Häufigkeit	157	32	140	11	4	344
	Prozent	39,85%	8,12%	35,53%	2,79%	1,02%	87,31%
	Row Pct	45,64%	9,30%	40,70%	3,20%	1,16%	100,00%
	Col Pct	86,74%	96,97%	85,37%	91,67%	100,00%	
1	Häufigkeit	24	1	24	1	0	50
	Prozent	6,09%	0,25%	6,09%	0,25%	0,00%	12,69%
	Row Pct	48,00%	2,00%	48,00%	2,00%	0,00%	100,00%
	Col Pct	13,26%	3,03%	14,63%	8,33%	0,00%	
Gesamt	Häufigkeit	181	33	164	12	4	394
	Prozent	45,94%	8,38%	41,62%	3,05%	1,02%	100,00%

Zweitkarzinom		M			Gesamt
		M0	M1	Mx	
0	Häufigkeit	313	13	18	344
	Prozent	79,44%	3,30%	4,57%	87,31%
	Row Pct	90,99%	3,78%	5,23%	100,00%
	Col Pct	86,46%	100,00%	94,74%	
1	Häufigkeit	49	0	1	50
	Prozent	12,44%	0,00%	0,25%	12,69%
	Row Pct	98,00%	0,00%	2,00%	100,00%
	Col Pct	13,54%	0,00%	5,26%	
Gesamt	Häufigkeit	362	13	19	394
	Prozent	91,88%	3,30%	4,82%	100,00%

Tabelle 3.10 TNM-Klassifikation des Primärtumors und der Zweitkarzinome

3.11 Häufigkeiten von Drittkarzinomen

Im untersuchten Zeitraum von 2011 bis 2015 haben insgesamt 5 von 394 Patienten ein Drittkarzinom im Kopf-Hals-Bereich entwickelt. Dies entspricht 1,27% in Bezug auf das Gesamtpatientenkollektiv. Diese Karzinome sind am häufigsten im Oropharynx (3), dann Larynx (1) und der Mundhöhle (1) lokalisiert. Dazu folgende Tabelle:

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Larynx	1	20,00
Mundhöhle	1	20,00
Oropharynx	3	60,00

Tabelle 3.11 Lokalisation vom Drittkarzinom

3.12 Häufigkeiten von synchronen und metachronen Drittkarzinomen

Eine weitere Analyse ergibt das Verteilungsmuster von synchronen und metachronen Drittkarzinomen. Vier Patienten (80%) entwickelten im Laufe der Zeit ein metachrones Karzinom. Bei nur einem Patienten (20%) wurde das Drittkarzinom synchron diagnostiziert. Diese Ergebnisse überprüft man mit dem Chi-Quadrat Test, ob eine Abhängigkeit zwischen der Entstehung von synchronen und metachronen Karzinomen vorliegt. Der Test könnte ungültig sein, weil 75% aller ausgerechneten Zellen den Wert <5 haben. Man vergleicht 5 Patienten, die unter einem Drittkarzinom leiden, mit einem Gesamtkollektiv von 389 Patienten. Zwar beträgt der ausgerechnete p-Wert 0,0127 (Fisher's Exact Test) und bestätigt eine Signifikanz, dennoch sollten generalisierte Schlussfolgerungen vorsichtig auf alle Patienten übertragen werden. Zum Überblick folgende Tabellen:

Drittkarzinom		Synchron		Gesamt
		0	1	
0	Häufigkeit	389	0	389
	Prozent	98,73%	0,00%	98,73%
	Row Pct	100,00%	0,00%	100,00%
	Col Pct	98,98%	0,00%	
1	Häufigkeit	4	1	5
	Prozent	1,02%	0,25%	1,27%
	Row Pct	80,00%	20,00%	100,00%
	Col Pct	1,02%	100,00%	
Gesamt	Häufigkeit	393	1	394
	Prozent	99,75%	0,25%	100,00%

Tabelle 3.12-1 Kreuztabelle von synchronen Karzinomen und Drittkarzinomen

Drittkarzinom		Metachron		Gesamt
		0	1	
0	Häufigkeit	389	0	389
	Prozent	98,73%	0,00%	98,73%
	Row Pct	100,00%	0,00%	100,00%
	Col Pct	99,74%	0,00%	
1	Häufigkeit	1	4	5
	Prozent	0,25%	1,02%	1,27%
	Row Pct	20,00%	80,00%	100,00%
	Col Pct	0,26%	100,00%	
Gesamt	Häufigkeit	390	4	394
	Prozent	98,98%	1,02%	100,00%

Tabelle 3.12-2 Kreuztabelle von metachronen Karzinomen und Drittkarzinomen

3.13 Noxenprofil und seine Verteilung bei Patienten mit einem Sekundärkarzinom

142 Patienten haben angegeben, dass sie in ihrem Alltag kanzerogene Stoffe konsumieren bzw. konsumiert haben. Aus der Aktenrecherche wurden drei Stoffklassen und eine Stoffkombination festgestellt. Das häufigste Kanzerogen, das bei der Diagnose des Plattenepithelkarzinoms angedeutet wurde, ist das Zigarettenrauchen (18,27%). 48 Patienten (12,18%) haben geschildert, dass sie Alkohol und Nikotin in Kombination genossen haben. 5,08% aller Patienten haben nur Alkohol als Noxe angegeben. Zwei Patienten (0,51%) haben Rauschmittel konsumiert. Beim Rest der 252 Patienten gibt es keine Angaben zum Noxenkonsum. Entweder wurden die Patienten nicht nach Noxen gefragt oder die Information wurde nicht dokumentiert. Einen Überblick gibt Tabelle 3.13-1:

Noxen	Häufigkeit	Prozent
Alkohol	20	5,08
Alkohol+Nikotin	48	12,18
Nikotin	72	18,27
Rauschmittel	2	0,51
k.A.	252	63,96

Tabelle 3.13-1 Noxenverteilung bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom

Hierzu wurde mit dem Abhängigkeitstest (Chi-Quadrat Test) überprüft, ob ein Konsum von kanzerogenen Noxen einen Einfluss auf die Entstehung von Sekundärkarzinomen hat. Aufgrund unvollständiger Daten zum Noxenprofil kann man keine allgemeinen Schlussfolgerungen auf das Gesamtkollektiv ziehen (bei 252 Patienten fehlen Angaben zum Konsum von Schadstoffen). Der p-Wert beträgt 0,8852 und weist auf, dass der Test als nicht signifikant ausgefallen ist. Aus der folgenden Tabelle kann man sehen, dass die Verteilung des Plattenepithelkarzinoms in allen Stoffklassen fast gleich ist. 18,31% aller Patienten ohne Sekundärkarzinom und 18% aller Patienten mit einem Sekundärkarzinom haben Zigaretten geraucht. Beim Konsum von Alkohol und Nikotin in einer Kombination kann man eine leichte Zunahme des Patientenanteils mit einem Sekundärkarzinom sehen. Der Genuss von Alkohol allein macht den Unterschied zwischen zwei Kohorten um 1,23%. Zur Veranschaulichung Tabelle 3.13-2:

Zweitkarz.		Noxen					Gesamt
		Alkohol	Alkohol+Nikotin	Nikotin	Rauschmittel	k.A.	
0	Häufigkeit	18	40	63	2	221	344
	Prozent	4,57%	10,15%	15,99%	0,51%	56,09%	87,31%
	Row Pct	5,23%	11,63%	18,31%	0,58%	64,24%	100,00%
	Col Pct	90,00%	83,33%	87,50%	100,00%	87,70%	
1	Häufigkeit	2	8	9	0	31	50
	Prozent	0,51%	2,03%	2,28%	0,00%	7,87%	12,69%
	Row Pct	4,00%	16,00%	18,00%	0,00%	62,00%	100,00%
	Col Pct	10,00%	16,67%	12,50%	0,00%	12,30%	
Gesamt	Häufigkeit	20	48	72	2	252	394
	Prozent	5,08%	12,18%	18,27%	0,51%	63,96%	100,00%

Tabelle 3.13-2: Noxenprofil und Häufigkeiten von Sekundärkarzinomen

4 DISKUSSION

Onkologische Erkrankungen stellen für die Betroffenen meist eine sehr große Bedrohung und Auslöser von Angst dar. Viele Patienten glauben, dass die Diagnose Krebs mit einem Todesurteil gleichzusetzen ist. Diese Vorstellung wird gefördert aufgrund der jährlich steigenden Inzidenz von malignen Erkrankungen (Tab.1.1). Laut Zentrum für Krebsregisterdaten erkrankten im Jahr 2012 in Deutschland insgesamt 477.950 Patienten an einem Malignom. Davon sind 225.890 Frauen und 252.060 Männer betroffen. Die Prognose für 2016 liegt bei 498.700 Neuerkrankungen (266.800 Männer und 231.900 Frauen) ⁴². Eine Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts beschreibt eine Inzidenz von 1190,6 Fällen je 100.000 Personen (aus dem Jahr 2012). Laut statistischer Schätzung sollte die Inzidenz für das Jahr 2016 auf 1226 Neuerkrankungen steigen ².

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind eine häufig auftretende Diagnose in der Onkologie. In Deutschland stehen Malignome der Luft- und oberen Speisewege an siebter Position der häufigsten Tumorlokalisationen (Stand 2012) ². Die Inzidenz dieser Tumorentitäten zeigt ebenfalls eine steigende Tendenz. Laut statistischen Angaben wurden im Jahr 2000 11.402 Krebsneuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert. In 12 Jahren ist die Zahl um 1.526 gestiegen und beträgt 12.928 Fälle im Jahr 2012. In der vorliegenden Dissertationsschrift liegt der Fokus auf Malignomen der Mundhöhle, des Oropharynx, Larynx und Hypopharynx. Diese Dissertation berücksichtigt die Datensätze von 394 Patienten, die in der Hals-Nasen-Ohrenklinik in der Universitätsmedizin Mannheim im Zeitraum von 2011 bis 2015 behandelt wurden. Das Ziel dieser Dissertation ist die retrospektive Analyse der Häufigkeiten von synchronen und metachronen Zweitkarzinomen unter der Hypothese, dass ihr tatsächliches Auftreten seltener als in 20% der Fälle vorkommt. Neben Erkenntnissen über die Zweitkarzinome sollen das Noxenprofil dieser Patienten sowie die Ausprägung ihrer primären Tumorerkrankung mitanalysiert werden.

4.1 Primärtumor und demographische Charakteristik des untersuchten Patientenkollektivs

Von insgesamt 394 Patienten aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik sind 309 Männer (78,43%) und 85 Frauen (21,57%) an einem Primärtumor erkrankt (Tab. 3.1-1). Das mittlere Alter der Tumorpatienten entspricht 63,46 Jahre und das am häufigsten betroffene Alter ist 64 Jahre (Tab. 3.1-2).

Eine deutsche multizentrische prospektive Kohortenstudie stellt eine annähernd gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung fest. Es wurden 359 Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich von 2001 bis 2011 beobachtet. Das Kernziel dieser Studie war die Analyse der Relation zwischen Tabak- und Alkoholkonsum nach totaler Laryngektomie und deren Gesamtüberlebenszeit. Laut Ergebnissen lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 58 Jahren. Die meisten Patienten waren im 50-64. Lebensjahr (54%) und 25,9% der Patienten waren im 65. Lebensjahr. Geschlechtsspezifisch wurden 318 (88,6%) Männer und 41 (11,4%) Frauen gezählt⁴³. Eine amerikanische Studie publiziert ebenfalls eine statistische Analyse mit ähnlichen Ergebnissen. Aus dieser umfangreichen Kohorte (58.363 Patienten; Zeitraum 1973 - 2008) ergab sich das mittlere Alter von 63 Jahren und eine Prädisposition für Männer (73,3%)²⁹.

Laut Literaturquellen und Ergebnissen unserer Studie treten maligne Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eher im höheren Lebensalter (6. und 7. Lebensdekade) auf und kommen häufiger bei Männern vor, was sich durch eine höhere Prävalenz von Noxenabusus beim männlichen Geschlecht erklären lässt. Das vorliegende Patientenkollektiv stellt somit eine repräsentative Stichprobe für die übliche Patienten Klientel bei Kopf-Hals-Karzinomen dar und ist vergleichbar mit den Kollektiven anderer Studien.

Häufigste Primärtumorlokalisationen in unserem Patientenkollektiv, die im Rahmen der Diagnostik entdeckt wurden, sind in abnehmender Häufigkeit Larynx (33,76%), Oropharynx (32,49%), Mundhöhle (17,01%) und Hypopharynx (13,20%) (Tab. 3.2-1). Es zeigt sich allerdings eine andere Verteilung der Häufigkeiten in Deutschland und außerhalb. Die Inzidenzen der vier häufigsten Lokalisationen weltweit sind Mundhöhle (4,3 pro 100.000), Larynx (2,2 pro 100.000), Pharynx (2,0 pro 100.000) und Nasopharynx (1,2 pro 100.000), wobei in Deutschland den ersten Platz die Mundhöhle einnimmt (10,6 pro 100.000) gefolgt von Pharynx (8,3 pro 100.000),

Larynx (5,0 pro 100.000) und Nasopharynx (0,5 pro 100.00) ⁵. Der häufige Tumorbefall der Mundhöhle ist vermutlich erklärbar durch bessere diagnostische Sicht des Arztes und früher auftretender Symptomatik. Auch eine Infektion mit Humanen Papillom Viren könnte die steigende Rate der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome erklären ¹⁷. Eine systematische Review von A. R. Kreimer et al. untersuchte 5046 Fällen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Bei 26% aller Karzinome wurde HPV-positiv bestätigt. Häufigste HPV-positive Tumorlokalisationen sind der Oropharynx und die Mundhöhle ¹³.

Die TNM-Klassifikation unserer untersuchten Patienten beschreibt den Schweregrad bzw. die Ausdehnung der Tumorerkrankung. Mit dem daraus folgenden Staging können Krankheitssituation und Heilungschancen eingeschätzt sowie eine geeignete Therapie empfohlen und durchgeführt werden. Allerdings bezieht sich die Klassifikation in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde auf die anatomische Lokalisation des Tumors. Zu jeder Region gehört eine entsprechende TNM-Einteilung ⁴⁴.

Diese Dissertation fasst alle Karzinome und deren Größe, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung zusammen.

Die Größe des Primärtumors (T) entspricht in unserer Analyse am häufigsten der T2- (31,98%) und T1- Kategorie (28,93%). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von M. J. C. Ruback et al. Von 995 Karzinomen im HNO-Bereich hatten 40,14% der Fälle eine Primärtumorgröße von T1 oder T2 ¹⁸. Die Lymphknoten (N) sind bei den von uns untersuchten Patienten entweder nicht befallen N0 (45,94%) oder im Stadium N2 (41,62%). Fernmetastasen (M-Stadium) wurden bei der Mehrheit nicht festgestellt (91,88%) (Tab. 3.2-2). Dies publizierte auch eine Studie der Universität von Tokyo. Von insgesamt 150 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Oropharynxbereich hatten 44,7% einen Lymphknotenstatus N2 und 33,3% N0. Es wurde wiederum keine Fernmetastasierung festgestellt (M0) ³⁰.

An den Ergebnissen kann man sehen, dass Malignome im Kopf-Hals-Bereich in frühen Stadien entdeckt werden können, meist allerdings bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit Halslymphknotenmetastasierung vorliegt. Eine kleine Tumorgröße (T) allein deutet auf eine günstigere Prognose hin. Allerdings erreicht man mit früher Lymphknotenmetastasierung nach UICC überwiegend das Stadium III oder IV. Das beruht wahrscheinlich einerseits auf der anatomischen Lokalisation der Tumoren, wodurch den Patienten Symptome frühzeitiger auffallen, zum anderen aber der

Patient oft erst verzögert den Arzt zur weiteren Abklärung aufsucht. Beim Stimmlippenkarzinom im Larynx verspürt der Patient beispielsweise als Erstsymptom eine Heiserkeit. Auch die lymphatische Drainage im Glottisbereich ist geringer als in der Supraglottis und Subglottis. Deswegen werden 60% aller Larynxkarzinome in früheren Stadien diagnostiziert ¹⁷. Tumoren in der Mundhöhle werden ebenfalls anhand der Symptomatik und Inspektion diagnostiziert. Eine prospektive Analyse sammelte Daten über Zungenkarzinome. Von 112 Fällen hatten 88,4% die Tumorgöße von T1 oder T2 ³³. Ein Vergleich der TNM-Kategorien mit genauer Lokalisation des Karzinoms könnte eine ergänzende Analyse für zukünftige Dissertationsschriften sein.

4.2 Häufigkeiten des Sekundärkarzinoms

Im Kopf-Hals-Bereich besteht eine Prädisposition für die Entstehung von multiplen Primärtumoren ^{7, 8}. Dies ist meist durch eine Feldkanzerisierung bedingt, die zum ersten Mal im Jahr 1953 von Slaughter et al. postuliert wurde ¹⁰. Studien berichten verschiedene Häufigkeiten von Sekundärkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Nach ausführlicher Literaturrecherche variieren die Angaben zur Häufigkeit zwischen 1,8% und 34,6% ²⁹⁻⁴⁰.

Unsere Hypothese, dass das Auftreten von Zweittumoren im Kopf-Hals-Bereich seltener als 20% ist, konnte bestätigt werden. 50 von insgesamt 394 Patienten haben im Zeitraum von 2011 bis 2015 ein sekundäres Karzinom entwickelt. Die Häufigkeit von Sekundärkarzinomen beträgt bei Patienten im Kopf-Hals-Tumorzentrum Mannheim somit 12,69% (Tab. 3.3-1).

Dazu wurde auch die Verteilung der Zweitkarzinome im Verlauf über mehrere Jahre betrachtet. Im Zeitraum von 2006 bis 2012 lässt sich eine Steigerung der Diagnoserate erkennen: von einem bis auf 13 Karzinome pro Jahr. Allerdings untersucht diese Dissertation die Patienten hauptsächlich von 2011 bis 2015. Die in der Tabelle 3.5-1 mitgerechnete Patienten von 2006 bis 2011 sollten bei der Diskussion nicht mitberücksichtigt werden, weil die Daten unvollständig sind. In den Jahren 2012 und 2013 bleibt die Diagnoserate der Zweitkarzinome in der Kopf-Hals-Klinik Mannheim konstant bei 13 Fällen pro Jahr (26% aller Zweitkarzinome in der Studienpopulation).

Hingegen fällt ab dem Jahr 2014 die Anzahl der diagnostizierten Zweitkarzinome ab. Im Jahr 2015 wurden nur zwei Sekundärkarzinome diagnostiziert (Graphik 3.5-2). Das erklärt sich durch den abfallenden Prozentanteil der Zweitkarzinome: im Zeitraum von 2012 bis 2015 ist der Anteil von 13,13% auf 4,8% abgesunken (Tab. 3.5-1). Es wurden insgesamt auch weniger Patienten in einem Jahr erfasst.

Wir können somit diskutieren, dass im Rahmen der Etablierung des zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentrums die Diagnoserate an Zweitkarzinomen gestiegen ist und der Durchführung der strukturierten Tumornachsorge mit Panendoskopie eine wesentliche Rolle bei der erfolgreichen Diagnose von Zweitkarzinomen zukommt. Die strukturierte Supportivtherapie und Aufklärung über den kausalen Zusammenhang der Noxen mit der auftretenden Erkrankung und die Anbindung des Patienten mit Entwöhnungsprogrammen könnte ebenfalls positive Effekte auf das Auftreten von Zweitkarzinomen haben und somit auch eine Abnahme des Auftretens von Zweitkarzinomen bewirken⁴⁵⁻⁴⁷.

Des Weiteren haben wir die anatomische Verteilung der Zweitkarzinome untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Lokalisation der Sekundärkarzinome ein ähnliches Verteilungsmuster wie die Primärkarzinome haben. Die meisten der Zweittumoren finden sich im Oropharynx (32%), Larynx (20%) und der Mundhöhle (16%) (Tab. 3.3-2). Primärkarzinome sind bei unseren Patienten, wie vorher beschrieben, am häufigsten im Larynx (33,76%), Oropharynx (32,49%) und der Mundhöhle (17,01%) lokalisiert (Tab. 3.2-1). Daraus könnte man schlussfolgern, dass die Entstehung des Sekundärkarzinoms den Ort des Primarius bevorzugt, was sich mit der Theorie der Feldkanzerisierung in Einklang bringen lässt. Allerdings stimmt es mit den Angaben in der Literatur nur bedingt überein. Viele Studien publizieren die Lunge als die häufigste Prädilektionsstelle für das Auftreten von Sekundärkarzinomen³⁵. Eine retrospektive Studie von Ercole Di Martino und et al. analysierte 120 Patienten mit Sekundärtumoren im Kopf-Hals-Bereich. Der häufigste Ort des Zweittumorbefalls waren die Lunge (18,3%), darauffolgend Larynx (11,6%) und Oropharynx (10,8%)³⁴. Eine weitere Untersuchung postuliert wiederum die Lungen (29,62%) als eine der häufigsten Stellen für Zweitkarzinome, gefolgt von Oropharynx (22,22%) und Larynx (18,52%)³².

Die zuletzt genannten Studien haben für die Tumornachsorge unterschiedliche diagnostische Verfahren eingesetzt. In der Studie von M. R. Kesting et. al wurde für das Erkennen von Sekundärkarzinomen im Lungenbereich die Bronchoskopie

angewandt³⁵. E. Di Martino et. al publizierten, dass alle untersuchten Patienten ein CT des Kopf-Hals-Bereiches, ein Röntgen-Thorax und eine Panendoskopie durchliefen. MRT und PET wurden nur in speziellen Fällen angewandt³⁴. In unserer Tumornachsorge bekommen alle Patienten als Standard ein Röntgen-Thorax und eine Bronchoskopie, um Zweitkarzinome in der Lunge zu erkennen. Ein CT-Thorax wird nur bei klinischem Verdachtsmoment durchgeführt.

Man kann diskutieren, welche Methode im Rahmen des Tumorstaging für Zweitkarzinome in der Lunge am sensitivsten ist. Dazu gibt es diverse Studien. Wax et. al verglichen CT-Thorax, Röntgen-Thorax und Bronchoskopie für das Screening von Zweitkarzinomen in der Lunge. Mittels CT-Thorax wurden synchrone Karzinome in der Lunge am besten festgestellt (Sensitivität 87%); mittels Röntgen-Thorax wurde eine Sensitivität von 62% erreicht und mittels Bronchoskopie eine von 38%⁴⁸. Somit könnte man schlussfolgern, dass das CT-Thorax am sensitivsten ist. Allerdings publizierte eine Studie die Ergebnisse ihrer Surveillance, dass keine malignen Tumoren oder Sekundärkarzinome in der Lunge mittels CT-Thorax diagnostiziert wurden und sie daher dieses Verfahren nur in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III, IV) einsetzen werden⁴⁹.

Bronchoskopie ist ein zwar invasives, aber sicheres Verfahren in der Diagnostik. Sie erlaubt dem Untersucher eine Gewinnung von Biopsien ohne Strahlenbelastung sowie die gleichzeitige Diagnosestellung anderer Lungenerkrankungen (*COPD*). Sie ist daher in mehreren Kliniken Mittel der Wahl³⁵.

Abgesehen von der Lunge, kann man trotzdem behaupten, dass Oropharynx und Larynx als zweit- oder dritthäufigste Stelle für Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich gelten.

Bei der Einteilung von multiplen Primärtumoren orientiert man sich anhand des Zeitpunktes der Diagnosestellung. Sekundärtumoren werden in synchrone und metachrone Karzinome eingeteilt. Ein Tumor, der später als sechs Monate aber nicht länger als fünf Jahre nach dem Primärtumor entsteht, zählt zu den metachronen Karzinomen. Laut Literatur treten metachrone Zweitkarzinome in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde häufiger als synchrone auf⁴¹. Der Anteil metachroner Tumoren liegt in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv zwischen 4,7% und 24%. Die Entstehung von synchronen Sekundärtumoren ist seltener und macht einen Prozentanteil zwischen 0,3% und 14% aus^{30, 32, 34, 36, 41}. In unserem

Patientenkollektiv zeigt sich dieser Unterschied nur gering und mit einer Tendenz zur Synchronizität: 6,6% der Patienten haben in Bezug auf das Gesamtkollektiv ein synchrones Zweitkarzinom entwickelt. Bei 6,09% der Patienten ist ein metachrones Zweitkarzinom aufgetreten (Tab. 3.3-3). Man kann somit diskutieren, ob jedes metachrone Zweitkarzinom durch die Datenerhebung erfasst wurde. Für das Auftreten vom metachronen Karzinom gilt, wie vorhin erwähnt, ein langes Zeitintervall: zwischen 6 Monaten und 5 Jahren. Wahrscheinlich wird nicht jeder Patient die Tumornachsorge nach Diagnosestellung und Therapie des Erstkarzinoms in Anspruch nehmen. Vielleicht gibt es Patienten, die bereits ein metachrones Karzinom entwickelt haben ohne davon zu wissen.

Daraus lässt sich schließen, dass synchrone und metachrone Zweitkarzinome bei unseren Patienten fast gleich häufig auftreten. Andererseits kann das häufigere Auftreten von in der Literatur beschriebenen metachronen Karzinomen durch ein längeres Zeitintervall erklärbar sein.

4.3 Zweittumor und demographische Charakteristik der Patienten

Das folgende Kapitel beschreibt Geschlechts- und Alterseigenschaften der Patienten mit einem Sekundärkarzinom sowie deren gegenseitige Abhängigkeit.

Hierzu haben wir analysiert, ob bei unseren Patienten mit einem Sekundärkarzinom eine Geschlechtsprädisposition besteht. Der berechnete p-Wert von 0,5109 lehnt diese Hypothese ab. Man kann eine Tendenz erkennen, dass mehr Männer (n=41; 82% aller Zweitkarzinompatienten) als Frauen (=9; 18% aller Zweitkarzinompatienten) ein Sekundärkarzinom entwickeln. Im Spaltenprozent sieht man dennoch, dass 13,27% aller Männer und 10,59% aller Frauen einen Sekundärtumor haben. Dieser Geschlechtsunterschied ist in diesem Fall gering und statistisch nicht signifikant (Tab. 3.7). Auch bei einer Publikation von Manpreet S. Tiwana et al. machen Männer den Hauptteil (72%) der Erkrankungen mit Zweittumoren aus⁴¹. In einer retrospektiven Studie zeigt sich ebenfalls eine Tendenz für das männliche Geschlecht Sekundärkarzinome zu entwickeln (85,2% aller Zweittumorpatienten im Kopf-Hals-Bereich)³².

Aus unseren Ergebnissen ergibt sich, dass Mittelwert und Median für das Alter der untersuchten Patienten kaum einen Unterschied aufweisen. Der Mittelwert der Patienten mit einem Sekundärkarzinom beträgt 62,3 Jahre und der Median 62 Jahre

(Tab. 3.8). Literaturquellen stellen eine relativ ähnliche Altersverteilung dar: das Alter der Patienten mit einem Sekundärkarzinom variiert zwischen 61 und 65 Jahre^{29, 33, 41}. Somit bestehen keine gravierenden Ausreißer, die zu größeren Unterschieden zwischen Median und Mittelwert führen würden.

Des Weiteren wurde analysiert, ob das Alter einen Einfluss auf die Entstehung von Zweitumoren hat, also, dass je älter der Patient ist, desto häufiger Sekundärkarzinome vorkommen. Diese Behauptung wurde mittels t-Test widerlegt. Die Differenz zweier Altersmittelwerten liegt bei 1,331 mit einem p-Wert von 0,2749, 95% - Konfidenzintervall (-1,0765; 3,7382).

Aufbauend auf unseren statistischen Ergebnissen und anderen Literaturangaben lässt sich schließen, dass sowohl bei Primärtumorpatienten als auch bei Sekundärtumorpatienten das männliche Geschlecht häufiger vorkommt. Zudem sind Patienten mit Zweitkarzinomen im Durchschnitt 1,16 Jahren jünger (Mittelwert 62,3 Jahre) als Patienten mit Primärkarzinomen (Mittelwert 63,46 Jahre). Diese Unterschiede fallen allerdings statistisch nicht signifikant aus.

4.4 Zusammenhang zwischen Primärtumor und Zweitkarzinom

Im folgenden Abschnitt wird diskutiert, ob bestimmte Lokalisationen eines Primärtumors einen Einfluss auf die Entstehung von Zweitkarzinomen haben. Laut unseren statistischen Auswertungen besteht dabei kein signifikanter Zusammenhang (p-Wert 0,0987). Dennoch kann man aus der Tabelle eine anatomische Verteilung der Karzinome sehen. In unserem Patientenkollektiv fanden sich Zweitkarzinome am häufigsten, wenn der Primarius im Oropharynx (16 Fälle; 4,06% aller Patienten; 32% aller Zweitkarzinome) und Larynx (13 Fälle; 3,3% aller Patienten; 26% aller Zweitkarzinome) lokalisiert war. Mundhöhle und Hypopharynx teilen sich den dritten Platz (je 9 Fälle; je 2,28% aller Patienten; je 18% aller Zweitkarzinome) (Tab. 3.6).

Andere Studien zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse hierfür. Ein wissenschaftlicher Artikel von D. Dequanter et al. publizierte, dass in abnehmender Häufigkeit Larynx, Hypopharynx, Oropharynx und die Mundhöhle die häufigsten Primärtumorlokalisationen für Sekundärkarzinome gewesen sind⁵⁰. Marta S. Patrucco und etc. berichteten in ihrer Studie ebenfalls Larynx, Hypopharynx und Oropharynx als die drei bevorzugten Primärtumorlokalisation für die Entstehung von Zweitkarzinomen³². Eine umfangreiche Studie beschreibt mit insgesamt 58.363

Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich hingegen eine andere Tumorverteilung. Am häufigsten entstanden Sekundärkarzinome entstanden, wenn der Primärtumor in der Mundhöhle (967 Fälle), Larynx (353 Fälle), Oropharynx (281 Fälle) und Hypopharynx (76 Fälle) gewesen war²⁹.

Aus unseren Ergebnissen und Literaturquellen lässt sich keine einheitliche Aussage treffen, ob eine bestimmte Primärtumorlokalisation die Entstehung von Sekundärkarzinomen beeinflusst. Unsere Auswertungen zeigen, dass darin kein signifikanter Zusammenhang besteht. Literaturangaben beschreiben einfache Häufigkeiten von fünf anatomischen Stellen, die von Studie zu Studie variieren.

Als Ergänzung zum Kapitel 4.1 ist die Assoziation von Sekundärkarzinomen in Abhängigkeit zur TNM-Klassifikation des Primärtumors. Die Ergebnisse unserer Patientenkohorte zeigen, dass 42% aller Sekundärkarzinome eine Indextumorgröße (T) von T1 und 26% von T2 hatten ($p=0,391$). Lymphknoten sind bei Patienten mit einem Sekundärtumor entweder nicht befallen (48%) oder vom Stadium N2 (48%) ($p=0,3824$). Bei fast allen Zweittumorpatienten (98%) wurden keine Fernmetastasen entdeckt ($p=0,2156$) (Tab. 3.10). Eine Publikation von Yuki Saito und etc. untersuchte retrospektiv 52 Patienten mit einem Sekundärkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Daraus resultierte, dass 62% aller Zweitkarzinome ebenfalls eine Tumorgröße (T) von T1 oder T2 hatte³⁰.

Eine ähnliche TNM-Konstellation von Primär- und Sekundärtumor bringt eine Vermutung hervor, dass Primär- und Sekundärkarzinome miteinander in Zusammenhang stehen. Wenn man die Gesamtzahlen aus Tabelle 3.10 betrachtet, haben 31,98% aller Primär- und Sekundärkarzinome die Tumorgrößen von T2 und 28,93% von T1. 45,94% aller Patienten haben wiederum keinen Lymphknotenbefall (N0) oder 41,62% vom Stadium N2. Bei 91,88% aller Fälle wurden ebenfalls keine Fernmetastasen festgestellt. Allerdings geben die ausgerechneten p-Werte an, dass der Chi-Quadrat Test über dem Signifikanzniveau von 5% liegt. Daher ist die TNM-Einteilung des Primär- und Sekundärtumors laut statistischen Ergebnissen voneinander unabhängig.

4.5 Häufigkeiten von Drittkarzinomen

Der obere Aerodigestivtrakt ist eine günstige anatomische Stelle für die Entstehung von multiplen Primärtumoren. Im Laufe der Zeit kann durch Feldkanzerisierung auch

ein Drittkarzinom entstehen. In unserer Studie haben im Zeitraum von 2011 bis 2015 insgesamt 5 von 394 Patienten ein Drittkarzinom im Kopf-Hals-Bereich entwickelt. Dies entspricht 1,27% in Bezug auf das Gesamtpatientenkollektiv und ist mit der Literatur gegenwertig beschriebener Studien zu vergleichen. In einer Studie von Xavier Leon et al. werden insgesamt 4298 Indexumoren in den Jahren von 1985 bis 2009 analysiert und bei 60 Patienten ein Drittkarzinom diagnostiziert. Das machte einen Prozentanteil von 1,4% in Bezug auf das Gesamtkollektiv. Die Studie ist im Vergleich zu 1,27% zu einer ähnlichen vergleichbaren Häufigkeit gekommen ⁵¹. Vier Patienten (80%) aus unserer Kohorte entwickelten ein metachrones Karzinom und nur bei einem Patienten (20%) wurde das Drittkarzinom synchron diagnostiziert ($p < 0,0127$) (Tab. 3.12-1; 2).

Drei Patienten unserer Studie hatten das Drittkarzinom im Oropharynx und je ein Patient in Larynx und Mundhöhle (Tab. 3.11). Dieses Verteilungsmuster entspricht den häufigsten drei Primär- und Sekundärtumorlokalisationen. Am meisten von Zweitkarzinomen sind in abnehmender Häufigkeit Oropharynx, Larynx und Mundhöhle betroffen (Tab. 3.3-2). Eine ähnliche Tumorverteilung zeigt sich auch bei Primärtumoren: Larynx, Oropharynx und Mundhöhle (Tab. 3.2-1).

Diese Tendenz würde auf eine enge Beziehung bezüglich der anatomischen Lokalisation zwischen allen drei multiplen Primärtumoren hinweisen. Man könnte vermuten, dass der Ort des Primärtumors die Prädilektionsstelle für zukünftig auftretende Zweit- oder Drittkarzinome wäre. Allerdings sollte man wegen der kleinen Patientenzahl (fünf Drittkarzinome) vorsichtig sein eine Schlussfolgerung zu ziehen. Weiterhin zeigen andere Studien zwar eine ähnliche anatomische Lokalisationsverteilung von Primär- und Sekundärtumoren wie unsere Analyse, beim Drittkarzinom verteilt sich der Tumor im Kopf-Hals-Bereich jedoch anders. Am häufigsten befindet sich ein Drittkarzinom in der Mundhöhle, dann im Oropharynx und im Hypopharynx ^{51, 52}.

Zudem wurde mittels Chi-Quadrat-Test ein Zusammenhang zwischen Primärtumorlokalisation und Sekundärkarzinom sowie eine Abhängigkeit der TNM-Einteilung des Primärtumors und Zweittumor geprüft (Kap.: 3.6; 3.10; 4.4). Beide Tests sind statistisch nicht signifikant ausgefallen ($p > 0,05$).

4.6 Noxenkonsum und Sekundärkarzinome

Die Ätiologie der Entstehung von multiplen Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich ist eine langjährige Exposition der Noxen, die einen kanzerogenen Effekt auf die Schleimhaut haben. Chronischer Nikotin- und Alkoholkonsum, eine unzureichende orale Hygiene und Infektionen mit Humanen Papilloma Viren (High-Risk-Typ 16, 18) sind Hauptrisikofaktoren, die am meisten zur Feldkanzerisierung und Entwicklung von multiplen Malignomen beitragen^{2, 3, 10-14}. Zytotoxische und mutagene Wirkungen des Tabaks haben einen multiplikativen Effekt auf die Schleimhaut. Ein kombinierter Missbrauch von Alkohol und Tabak kann das Risiko für Plattenepithelkarzinome um das 40-fache erhöhen¹⁸. Eine retrospektive Studie vom M. J. C. Ruback et al. untersuchte das Noxenprofil bei 1.351 Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. 747 der Patienten (75,15%) haben Nikotin, 579 (58,25%) Alkohol und 547 (54%) Alkohol und Nikotin in einer Kombination konsumiert¹⁸. Eine weitere Publikation berichtete über insgesamt 4298 Patienten mit einem Kopf-Hals-Karzinom. Die Charakteristik der Patienten zeigten, dass 3821 (88,9%) der Patienten Nikotin genossen und 3383 (78,7%) Alkohol getrunken haben. Weiterhin wurden die Patienten anhand der Dosis der Noxen gruppiert: 11,1% der Patienten haben nie geraucht, 16,3% rauchten <20 Zigaretten/Tag und 72,6% genossen >20 Zigaretten/Tag. 21,3% der Patienten beschrieben sich als alkoholabstinent, 40,8% konsumierten Alkohol <80 g/Tag und 37,9% >80 g/Tag. Aus der zuletzt genannten Studie ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten Alkohol und Nikotin in Kombination und oder einzeln konsumiert haben⁵¹.

In unserer Studie haben 142 von insgesamt 394 Patienten angegeben, dass sie in ihrem Alltag kanzerogene Stoffe konsumiert haben. Das häufigste Kanzerogen, das bei der Diagnose vom Plattenepithelkarzinom angegeben wurde, ist das Zigarettenrauchen (18,27%). 48 Patienten (12,18%) schilderten Alkohol und Nikotin in einer Kombination zu genießen. 5,08% aller Patienten gaben Alkohol als alleinige Noxe an. Zwei Patienten (0,51%) konsumierten Rauschmittel (Tab. 3.13-1).

Die zwei genannten Publikationen und unsere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass der Nikotinkonsum mit seiner kanzerogenen Wirkung auf die Schleimhaut ein Hauptrisikofaktor für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich darstellt. Statistische Häufigkeiten zeigen eine Tendenz, dass Patienten ein Plattenepithelkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt öfter beim Tabakrauchen entwickeln, dann bei einer Alkohol- und Nikotinkombination und zuletzt nach alleinigem Alkoholkonsum.

Allerdings gibt es in unserer Analyse einen Rest von 252 Patienten ohne Angaben zum Noxenmissbrauch. Entweder wurden diese Patienten nicht nach Noxen gefragt oder die Information wurde in den Akten nicht dokumentiert.

Es stellt sich nun die Frage, ob der Konsum bestimmter kanzerogener Schadstoffe einen Einfluss auf die Entstehung von Sekundärkarzinomen hat. Aufgrund unvollständiger Daten zum Noxenprofil kann man leider keine sicheren Schlussfolgerungen auf das Gesamtkollektiv ziehen. Die Tabelle 3.13-2 gibt an, dass die Verteilung des Plattenepithelkarzinoms in allen Stoffklassen fast gleich ist. 18,31% aller Patienten ohne Sekundärkarzinom und 18% aller Patienten mit einem Sekundärkarzinom rauchten Zigaretten. Dies deutet an, dass Nikotin eine gleiche Wirkung sowohl bei Patienten ohne als auch mit einem Sekundärkarzinom ausübt. Beim Konsum von Alkohol und Nikotin in Kombination kann man eine leichte Zunahme des Patientenanteils mit einem Sekundärkarzinom sehen. Der Genuss von Alkohol allein macht einen Unterschied zwischen zwei Kohorten von 1,23%. Allerdings beträgt der p-Wert des Chi-Quadrat Tests 0,8852 und ist somit nicht signifikant.

Eine ergänzende Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 3631 Patienten aus dem Kopf-Hals-Zentrum in Sant Pau, von denen 642 Patienten ein Sekundärkarzinom entwickelten, berichtete, dass Rauchen und/oder Alkoholtrinken nach der Primärtumorthherapie das Risiko für die Entstehung von Zweit- und weiteren multiplen Karzinomen begünstigt (p-Wert <0,001) ⁵².

Weiterhin können wir diskutieren, ob stärker mutilierende Operationen (z.B. totale Laryngektomie) einen gewissen Beitrag bei einer Verhaltensänderung (kein Nikotin-, Alkoholkonsum) haben. Eine Studie untersuchte 359 Patienten und deren Noxenkonsum nach totaler Laryngektomie. 68,5% der Patienten hörten auf zu rauchen, 10,6% rauchten trotz Laryngektomie weiter geraucht, 6,1% haben vorher nie im Leben geraucht und bei 14,8% der Patienten fehlen die Daten. Beim Alkoholkonsum zeigt sich eine andere Verteilung: 24,8% der Patienten gaben an, dass sie ihren Alkoholkonsum ändern werden, 45,7% werden vielleicht ihre schädlichen Gewohnheiten ändern, 28,1% haben weiter Alkohol getrunken und bei 1,4% der Patienten fehlen die Daten ⁴³.

Somit lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass schwere Eingriffe kein entscheidender Faktor zur Verhaltensänderung sind. Einerseits zeigt die Studie

einen positiven Effekt der Rauchentwöhnung. Andererseits scheint Alkohol ein höheres Abhängigkeitspotenzial als Nikotin zu haben und kann somit eine Verhaltensänderung nach der Therapie erschweren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Vorkommen multipler Primärtumoren ist zwar nicht häufig in der Onkologie, dennoch stellt der Kopf-Hals-Bereich dafür eine der häufigsten Lokalisationen dar^{7,8}. Die von Slaughter et al. im Jahr 1953 beschriebene Feldkanzerisierung begünstigt die Entstehung, Aufrechterhaltung und ggf. das Wiederauftreten von Sekundär- bzw. mehreren multiplen Primärkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Die vorliegende Dissertationsschrift hat sich zum Ziel gesetzt, die Häufigkeiten von synchronen und metachronen Zweit- und Drittkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in einer Kohorte von 394 Patienten retrospektiv zu ermitteln. Neben Erkenntnissen über Zweitkarzinome sind das Noxenprofil dieser Patienten sowie die Ausprägung ihrer primären Tumorerkrankung mitanalysiert worden.

Alle Patienten in der Kohorte, die im Zeitraum von 2011 bis 2015 in der Hals-Nasen-Ohrenklinik in der Universitätsmedizin Mannheim behandelt wurden, hatten histologisch gesicherte Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Sie durchliefen eine ausführliche Diagnostik und erhielten eine operative Therapie, sowie ggf. adjuvante oder primäre Radiochemotherapie. Nach der Therapie wurden die Patienten in eine strukturierte Tumornachsorge aufgenommen, welche als Datenquelle dieser Dissertation dient.

Die demographische Charakteristik der untersuchten Patienten mit Primärtumoren ist vergleichbar mit den Kollektiven anderer Studien und stellt eine repräsentative Stichprobe für die übliche Patienten Klientel bei Kopf-Hals-Karzinomen dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der 6. und 7. Lebensdekade und betrifft häufiger Männer. Das lässt sich wahrscheinlich durch eine höhere Prävalenz von Noxenkonsum beim männlichen Geschlecht erklären.

Am häufigsten entstanden Primärtumoren in unserem Patientenkollektiv im Larynx (33,76%), Oropharynx (32,49%), Mundhöhle (17,01%) und Hypopharynx (13,20%). Höhere Anzahlen in der Mundhöhle und Larynx lassen sich durch bessere Inspektion des Arztes und früher auftretende Symptome (Raumforderung in der Mundhöhle, Heiserkeit beim Stimmlippenkarzinom) erklären.

Aus der TNM-Klassifikation ist ersichtlich geworden, dass Karzinome im Kopf-Hals-Bereich in frühen Stadien diagnostiziert werden können, meist allerdings bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit Halslymphknotenmetastasierung (Stadium III, IV nach UICC bei N2) vorliegt. Die Größe des Primärtumors entspricht am häufigsten der T2- (31,98%) und T1- Kategorie (28,93%). Die Lymphknoten (N) sind in unserer Patientenkohorte entweder nicht befallen (N0=45,94%) oder im Stadium N2 (41,62%); Fernmetastasen (M-Stadium) wurden bei der Mehrheit nicht festgestellt (91,88%).

Die Häufigkeit von Sekundärkarzinomen beträgt bei Patienten im Kopf-Hals-Tumorzentrum Mannheim 12,69%. Somit wird die Hypothese dieser Studie, dass Zweitumoren mit einer Häufigkeit deutlich unter 20% auftreten, bestätigt. Pro Jahr werden bei ungefähr 13 Patienten mit einem Sekundärtumor diagnostiziert.

Der Schleimhautbefall der Zweitkarzinome zeigt ein ähnliches Verteilungsmuster wie die Primärkarzinome: Oropharynx (32%), Larynx (20%) und Mundhöhle (16%). Unsere Ergebnisse implizieren, dass die Entstehung des Sekundärkarzinoms den Ort des Primarius bevorzugt, was im Einklang mit der Theorie der Feldkanzerisierung steht.

Synchrone und metachrone Zweitkarzinome treten bei unseren Patienten fast gleich häufig auf, wobei synchrone etwas häufiger entstehen (synchrone Karzinome 6,6%; metachrone Karzinome 6,09%), auf. Bei den Zweitkarzinompatienten sieht man eine Prädisposition zum männlichen Geschlecht, die allerdings statistisch nicht signifikant ausfällt ($p=0,5109$). Zudem sind Patienten mit Zweitkarzinomen im Durchschnitt 1,16 Jahre jünger (Mittelwert 62,3 Jahre) als Patienten mit Primärkarzinomen (Mittelwert 63,46 Jahre). Eine Fragestellung, ob das Alter einen Einfluss auf die Entstehung von Zweitumoren hat, wurde mittels t-Test widerlegt ($p=0,2749$; 95% - Konfidenzintervall (-1,0765; 3,7382)).

Ein Zusammenhang zwischen Primärtumorlokalisation und Entstehung von Zweitkarzinomen wurde bei der statistischen Auswertung ebenfalls widerlegt ($p=0,0987$). Jedoch entstanden Zweitkarzinome am häufigsten, wenn ein Primarius im Oropharynx, dann Larynx und zuletzt Mundhöhle sowie Hypopharynx lokalisiert war.

Ergänzend dazu bringt eine ähnliche TNM-Konstellation von Primär- und Sekundärtumor eine Annahme hervor, dass multiple Primärtumoren miteinander in Zusammenhang stehen: 31,98% aller Primär- und Sekundärkarzinome hatten die Tumorgrößen von T2 und 28,93% von T1. 45,94% aller Patienten hatten wiederum keinen Lymphknotenbefall (N0) oder 41,62% vom Stadium N2. Bei 91,88% aller Fälle wurden ebenfalls keine Fernmetastasen festgestellt. Allerdings ergeben sich die p-Werte aus dem Chi-Quadrat Test über das Signifikanzniveau von 5%.

Im Zeitraum von 2011 bis 2015 trat bei insgesamt 5 von 394 Patienten ein Drittkarzinom im Kopf-Hals-Bereich auf. Dies entspricht 1,27% in Bezug auf das Gesamtpatientenkollektiv. Vier Patienten (80%) entwickelten ein metachrones Karzinom und nur bei einem Patienten (20%) wurde das Drittkarzinom synchron diagnostiziert ($p < 0,0127$). Bei drei Patienten war das Drittkarzinom im Oropharynx und bei je einem Patienten in Larynx und Mundhöhle lokalisiert. Ein ähnlicher Tumorbefall der Schleimhaut würde auf eine enge Beziehung zwischen Erst-, Zweit- und Drittkarzinomen hinweisen. Hinsichtlich der kleinen Patientenzahl mit Drittkarzinomen sollte man mit Schlussfolgerungen auf die Gesamtkohorte zurückhaltend sein.

Eine langjährige Exposition von kanzerogenen Noxen begünstigt die Entstehung von multiplen Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich. Unsere statistische Analyse zeigt eine Tendenz, dass die Patienten ein Plattenepithelkarzinom im oberen Aerodigestivtrakt öfter in Verbindung mit Tabakrauchen (18,27% aller Patienten) entwickeln, dann bei einer Alkohol- und Nikotinkombination (12,18% aller Patienten) und zuletzt nach alleinigem Alkoholkonsum (5,08%). Die Fragestellung, ob bestimmte Schadstoffe einen Einfluss auf die Entstehung von Sekundärkarzinomen haben, konnte aufgrund von mangelnden Daten nicht bestätigt werden. Bei 252 Patienten waren die Angaben zum Noxenmissbrauch nicht erfasst. Entweder wurden die Patienten nicht nach Noxen gefragt oder die Information wurde in den Akten nicht dokumentiert. Man kann eine leichte Zunahme von Zweitkarzinomen beim Konsum von Alkohol und Nikotin in Kombination sehen. Allerdings fällt der Chi-Quadrat Test nicht signifikant aus ($p\text{-Wert}=0.8852$).

Laut unseren Ergebnissen treten Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich mit einer Häufigkeit von 12,69% auf. Noxenkarenz und Verhaltensänderung sind eine der Hauptfaktoren für die Reduktion der Entwicklung von multiplen Malignomen. Die Gründung des zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentrums und die Anwendung einer strukturierten Tumornachsorge mit Panendoskopie leisten einen großen Beitrag bei der erfolgreichen Diagnose von frühen Stadien des Plattenepithelkarzinoms. Eine Supportivtherapie, Entwöhnungsprogramme und Aufklärung der Patienten über den kausalen Zusammenhang der Noxen und den damit in Verbindung auftretenden Erkrankungen erscheinen als positive Faktoren für die Reduktion der Häufigkeiten von multiplen Primärkarzinomen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Torre, LA, Bray, F, Siegel, RL, Ferlay, J, Lortet-Tieulent, J, Jemal, A: Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65: 87-108, 2015.
2. Peter Kaatsch, CS, Alexander Katalinic, Stefan Hentschel, Sabine Luttmann, Christa Stegmaier, Sandra Caspritz, Monika Christ, Anke Ernst, Juliane Folkerts, Jutta Hansmann,, Stefanie Klein, KKf, Beatrice Kunz, Katrin Manegold, Andrea Penzkofer, Kornelia Treml, Susanne Weg-Remers, Kerstin Wittenberg, Nadia Baras, Benjamin Barnes, Joachim Bertz, Nina Buttmann-Schweiger, Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke, Jörg Haberland, Klaus Kraywinkel, Antje Wienecke, Ute Wolf: Krebs in Deutschland 2011/2012. *Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg) Berlin, 2015*, 10. Ausgabe., 2015.
3. Marur, S, Forastiere, AA: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*, 91: 386-396, 2016.
4. Larizadeh, MH, Damghani, MA, Shabani, M: Epidemiological characteristics of head and neck cancers in southeast of iran. *Iranian journal of cancer prevention*, 7: 80-86, 2014.
5. Cancer, IAfRo: *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012. Online: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_pop_sel.aspx, Stand: 26.04.2016.
6. Xu, LL, Gu, KS: Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms. *Genetics and molecular research : GMR*, 13: 9271-9284, 2014.
7. Jiao, F, Yao, LJ, Zhou, J, Hu, H, Wang, LW: Clinical features of multiple primary malignancies: a retrospective analysis of 72 Chinese patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 15: 331-334, 2014.

-
8. Bagri, PK, Singh, D, Singhal, MK, Singh, G, Mathur, G, Jakhar, SL, Beniwal, S, Sharma, N, Kumar, HS, Sharma, A, Bardia, MR: Double primary malignancies: a clinical & pathological analysis report from a regional cancer institute in India. *Iranian journal of cancer prevention*, 7: 66-72, 2014.
 9. Donin, N, Filson, C, Drakaki, A, Tan, HJ, Castillo, A, Kwan, L, Litwin, M, Chamie, K: Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer*, 2016.
 10. Jaiswal, G, Jaiswal, S, Kumar, R, Sharma, A: Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of experimental therapeutics & oncology*, 10: 209-214, 2013.
 11. Angadi, PV, Savitha, JK, Rao, SS, Sivaranjini, Y: Oral field cancerization: current evidence and future perspectives. *Oral and maxillofacial surgery*, 16: 171-180, 2012.
 12. Fortuna, G, Mignogna, MD: Oral field cancerization. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 183: 1622, 2011.
 13. Kreimer, AR, Clifford, GM, Boyle, P, Franceschi, S: Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14: 467-475, 2005.
 14. Franceschi, S, Munoz, N, Bosch, XF, Snijders, PJ, Walboomers, JM: Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 5: 567-575, 1996.
 15. Stewart, BW, Kleihues, P: World cancer report. 2003.
 16. Chi, AC, Day, TA, Neville, BW: Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65: 401-421, 2015.

-
17. Belcher, R, Hayes, K, Fedewa, S, Chen, AY: Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *Journal of surgical oncology*, 110: 551-574, 2014.
 18. Ruback, MJ, Galbiatti, AL, Arantes, LM, Marucci, GH, Russo, A, Ruiz-Cintra, MT, Raposo, LS, Maniglia, JV, Pavarino, EC, Goloni-Bertollo, EM: Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 130: 307-313, 2012.
 19. Pezzuto, F, Buonaguro, L, Caponigro, F, Ionna, F, Starita, N, Annunziata, C, Buonaguro, FM, Tornesello, ML: Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*, 89: 125-136, 2015.
 20. Tomek, MS, McGuirt, WF: Second head and neck cancers and tobacco usage. *American journal of otolaryngology*, 24: 24-27, 2003.
 21. Jain, V, Garg, A, Parascandola, M, Chaturvedi, P, Khariwala, SS, Stepanov, I: Analysis of Alkaloids in Areca Nut-Containing Products by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65: 1977-1983, 2017.
 22. Merchant, A, Husain, SS, Hosain, M, Fikree, FF, Pitiphat, W, Siddiqui, AR, Hayder, SJ, Haider, SM, Ikram, M, Chuang, SK, Saeed, SA: Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *International journal of cancer*, 86: 128-131, 2000.
 23. Adel, M, Liao, CT, Lee, LY, Hsueh, C, Lin, CY, Fan, KH, Wang, HM, Ng, SH, Lin, CH, Tsao, CK, Huang, SF, Kang, CJ, Fang, KH, Wang, YC, Chang, KP, Fang, TJ, Yang, LY, Yen, TC: Incidence and Outcomes of Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Fourth Primary Tumors: A Long-term Follow-up Study in a Betel Quid Chewing Endemic Area. *Medicine*, 95: e2950, 2016.
 24. Herrero, R, Castellsague, X, Pawlita, M, Lissowska, J, Kee, F, Balaram, P, Rajkumar, T, Sridhar, H, Rose, B, Pintos, J, Fernandez, L, Idris, A, Sanchez, MJ, Nieto, A, Talamini, R, Tavani, A, Bosch, FX, Reidel, U, Snijders, PJ, Meijer, CJ, Viscidi, R, Munoz, N, Franceschi, S: Human papillomavirus and

-
- oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95: 1772-1783, 2003.
25. Muñoz , N, Bosch , FX, de Sanjosé , S, Herrero , R, Castellsagué , X, Shah , KV, Snijders , PJF, Meijer , CJLM: Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 348: 518-527, 2003.
26. Smith, EM, Ritchie, JM, Summersgill, KF, Klussmann, JP, Lee, JH, Wang, D, Haugen, TH, Turek, LP: Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *International journal of cancer*, 108: 766-772, 2004.
27. Köhler, A: Die Rolle kutaner humaner Papillomaviren während der Entwicklung epithelialer Hauttumore. 2007.
28. de Villiers, EM, Fauquet, C, Broker, TR, Bernard, HU, zur Hausen, H: Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324: 17-27, 2004.
29. Birkeland, AC, Rosko, AJ, Chinn, SB, Prince, ME, Sun, GH, Spector, ME: Prevalence and Outcomes of Head and Neck versus Non-Head and Neck Second Primary Malignancies in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 78: 61-69, 2016.
30. Saito, Y, Ebihara, Y, Ushiku, T, Omura, G, Kobayashi, K, Ando, M, Sakamoto, T, Fukayama, M, Yamasoba, T, Asakage, T: Negative human papillomavirus status and excessive alcohol consumption are significant risk factors for second primary malignancies in Japanese patients with oropharyngeal carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*, 44: 564-569, 2014.
31. Rennemo, E, Zatterstrom, U, Evensen, J, Boysen, M: Reduced risk of head and neck second primary tumors after radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 93: 559-562, 2009.

-
32. Patrucco, MS, Aramendi, MV: Prognostic impact of second primary tumors in head and neck cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 2015.
 33. Koo, K, Harris, R, Wiesenfeld, D, Iseli, TA: A role for panendoscopy? Second primary tumour in early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *The Journal of laryngology and otology*, 129 Suppl 1: S27-31, 2015.
 34. Di Martino, E, Sellhaus, B, Hausmann, R, Minkenberg, R, Lohmann, M, Esthofen, MW: Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *The Journal of laryngology and otology*, 116: 831-838, 2002.
 35. Kesting, MR, Robitzky, L, Al-Benna, S, Steinstraesser, L, Baurecht, H, Wolff, KD, Holzle, F, Nieberler, M, Mucke, T, Loeffelbein, DJ: Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 47: 279-283, 2009.
 36. Schwartz, LH, Ozsahin, M, Zhang, GN, Touboul, E, De Vataire, F, Andolenko, P, Lacau-Saint-Guily, J, Laugier, A, Schlienger, M: Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, 74: 1933-1938, 1994.
 37. Friedrich, RE: Primary and second primary cancer in 649 patients with malignancies of the maxillofacial region. *Anticancer research*, 27: 1805-1818, 2007.
 38. Panosetti, E, Luboinski, B, Mamelle, G, Richard, JM: Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *The Laryngoscope*, 99: 1267-1273, 1989.
 39. Haughey, BH, Gates, GA, Arfken, CL, Harvey, J: Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 101: 105-112, 1992.
 40. Chuang, SC, Scelo, G, Tonita, JM, Tamaro, S, Jonasson, JG, Kliwer, EV, Hemminki, K, Weiderpass, E, Pukkala, E, Tracey, E, Friis, S, Pompe-Kirn, V,

-
- Brewster, DH, Martos, C, Chia, KS, Boffetta, P, Brennan, P, Hashibe, M: Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *International journal of cancer*, 123: 2390-2396, 2008.
41. Tiwana, MS, Hay, J, Wu, J, Wong, F, Cheung, W, Olson, RA: Incidence of second metachronous head and neck cancers: population-based outcomes over 25 years. *The Laryngoscope*, 124: 2287-2291, 2014.
42. : *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut*. 2015. Online: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>, Stand: 17.12.2015.
43. Eichler, M, Keszte, J, Meyer, A, Danker, H, Guntinas-Lichius, O, Oeken, J, Pabst, F, Singer, S: Tobacco and alcohol consumption after total laryngectomy and survival: A German multicenter prospective cohort study. *Head & neck*, 2016.
44. Gospodarowicz, MK, Brierley, JD, Wittekind, C: *TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley, 2017.
45. McCarter, K, Martinez, U, Britton, B, Baker, A, Bonevski, B, Carter, G, Beck, A, Wratten, C, Guillaumier, A, Halpin, SA, Wolfenden, L: Smoking cessation care among patients with head and neck cancer: a systematic review. *BMJ open*, 6: e012296, 2016.
46. Dresler, CM, Leon, ME, Straif, K, Baan, R, Secretan, B: Reversal of risk upon quitting smoking. *Lancet (London, England)*, 368: 348-349, 2006.
47. Marron, M, Boffetta, P, Zhang, ZF, Zaridze, D, Wunsch-Filho, V, Winn, DM, Wei, Q, Talamini, R, Szeszenia-Dabrowska, N, Sturgis, EM, Smith, E, Schwartz, SM, Rudnai, P, Purdue, MP, Olshan, AF, Eluf-Neto, J, Muscat, J, Morgenstern, H, Menezes, A, McClean, M, Matos, E, Mates, IN, Lissowska, J, Levi, F, Lazarus, P, La Vecchia, C, Koifman, S, Kelsey, K, Herrero, R, Hayes, RB, Franceschi, S, Fernandez, L, Fabianova, E, Daudt, AW, Dal Maso, L, Curado, MP, Cadoni, G, Chen, C, Castellsague, X, Boccia, S, Benhamou, S, Ferro, G, Berthiller, J, Brennan, P, Moller, H, Hashibe, M: Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International journal of epidemiology*, 39: 182-196, 2010.

-
48. Wax, MK, Myers, LL, Gabalski, EC, Husain, S, Gona, JM, Nabi, H: Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 128: 703-707, 2002.
 49. Glynn, F, Brennan, S, O'Leary, G: CT staging and surveillance of the thorax in patients with newly diagnosed and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: is it necessary? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 263: 943-945, 2006.
 50. Dequanter, D, Shahla, M, Lardinois, I, Gilbert, O, Hanquet, O, Tragas, G, Van Meerhaeghe, A, Lothaire, P: Second primary lung malignancy in head and neck cancer patients. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128: 11-13, 2011.
 51. Leon, X, Martinez, V, Lopez, M, Garcia, J, Venegas Mdel, P, Esteller, E, Quer, M: Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head & neck*, 34: 1716-1719, 2012.
 52. Leon, X, Martinez, V, Lopez, M, Garcia, J, Quer, M: Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. *Head & neck*, 32: 1467-1472, 2010.

7 LEBENS LAUF

Name: Vytis Nefas
Geburtsdatum/ -ort: 20.08.1993 in Kaunas, Litauen
Familienstand: ledig

Bildungsweg

- 09.2012 – jetzt Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim, Deutschland
- Studiengang Humanmedizin
 - Zurzeit im 13. Semester
- 12.10.2017 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2)
- 02.09.2014 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M1)
- 09.2000 – 07.2012 Steponas Darius und Stasys Girenas Gymnasium,
Litauen
- Schulabitur mit Durchschnittsnote 9,9 (entspricht in Deutschland 1,1)

Praktische Erfahrung

- 08.2018 - 11.2018 PJ: Ambulante Medizin – Quartal in der Psychiatrie,
Psychosomatik, Deutschland
- Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,
Psychosomatische Ambulanz
 - Ambulante Patientenbetreuung
- 05.2018 - 08.2018 PJ: Innere Medizin – Quartal in der Inneren Medizin,
Akutgeriatrie, Notfallmedizin, Schweiz
- See-Spital Horgen
 - Stationäre und notfallmässige Patientenbetreuung

-
- 02.2018 - 05.2018 PJ: Chirurgie – Quartal in der Allgemeinchirurgie, Orthopädie und Gefäßchirurgie, Deutschland
- Diakonissenkrankenhaus Mannheim GmbH
 - Stationäre Patientenbetreuung
- 11.2017 - 02.2018 PJ: Wahlfach – Quartal in der Allgemeinmedizin, Deutschland
- Praxis Dr. med. Stephan Kreutz
 - Hausärztlich, ambulant
- 11.2016 Famulatur in der Gastroenterologie, Onkologie und Diabetologie, Deutschland
- Theresienkrankenhaus und St. Hedwig-Klinik GmbH
 - Stationäre Patientenbetreuung
- 02.2016 Famulatur in der Kardiologie, Deutschland
- Praxisgemeinschaft Dres. med. Peter und Sigrun Lechtken; Dr. med. Petra Unold-Jung
 - Ambulante Patientenbetreuung
- 08.2015 Famulatur in der Allgemeinmedizin, Deutschland
- Praxis Dr. med. Kathrin Forche
 - Hausärztlich, ambulant
- 03.2015 – 04.2015 Famulatur im Ausland, Litauen: Oncology und Hematology Department
- Lithuanian University of Health Sciences
 - Stationäre Patientenbetreuung

07.2013 – 09.2013 Pflegepraktikum im Ausland, Litauen:

- Lithuanian University of Health Sciences
- Orthopedics Traumatology Department/ Various Injuries Unit

03.2013 – 04.2013 Pflegepraktikum im Ausland, Litauen:

- Lithuanian University of Health Sciences
- Endocrinology Department

Schuljahr 2011 – 2012 Präsident des Unternehmens in den Schülerfirmen „Gravis“ und „Menza“

- Ein Projekt von „Junior Achievement“

Kurse

01. – 07.03.2016 Teilnahme an dem Sonographiekurs „Sono4you“

- Universitätsmedizin Mannheim, Deutschland

Kongressbeitrag

26.05.2017; Poster 88. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Erfurt:

- Aderhold, C, **Nefas, V**, Kramer, B, Hörmann, K: Das Auftreten von synchronen und metachronen Zweitkarzinomen – eine retrospektive Analyse

Weitere Kenntnisse

Sprachen: Litauisch – Muttersprache
 Deutsch – fließend in Wort und Schrift (DSD II mit C1)
 Englisch – gute Kenntnisse

Software: MS Powerpoint, MS Word, MS Excel – sehr gut
SPSS, EndNote – gut

Sonstige: Führerscheinklasse B

8 DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. med. Nicole Rotter danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit, die Promotion in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mannheim zu erlangen.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Aderhold, der die Betreuung und die Doktorvaterschaft für diese Arbeit übernommen hat und mir in fachlichen und statistischen Fragen jederzeit beratend zur Seite stand. Eine kompetente und motivierende Beratung hat mir erleichterte Arbeitsumstände geschaffen.

Frau Sylvia Büttner vom Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung in Mannheim möchte ich für die Lehre und statistische Auswertung der Daten danken.

Einen herzlichen Dank schulde ich Vanessa Adam für die Korrekturen und neutrales Lesen meiner Texte sowie ihre Hilfestellung zu jeder Zeit.

Ebenso danke ich Aistė Pilkauskaitė, Arnoldas Kemeklis und Žygimantas Birgiola für die Erklärung der Software-Programme (*Microsoft Excel, SPSS etc.*) und die Hilfe bei der Bewältigung der entstandenen Probleme sowie allen meinen Freunden, die mich in der Zeit ermutigt haben.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich lebenslang begleiten und bei Schwierigkeiten im Leben unterstützen. Ihr Glaube an mich macht die Hindernisse und auftretende Probleme leicht zu lösen. Und wenn es mir nicht immer gelingen mag, bekomme ich von euch das elterliche Verständnis und die Motivation nicht aufzuhören, sondern weiter nach meinen Zielen zu streben.