

**Entwicklung von Prävalenz, Ursachen und Therapiemodalitäten von
Oropharynxkarzinomen am Beispiel der Leipziger HNO-Universitätsklinik
im Zeitraum von 1993 bis 2009**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Katrin Lautenschläger
geboren am 01.09.1983 in Schleiz

angefertigt an der:

Uniklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. Andreas Dietz
Dr. med. A. Boehm

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

21.01.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Bibliographische Beschreibung	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1. 1. Anatomische Grundlagen	1
1. 2. Physiologie	2
1. 3. Epidemiologie	2
1. 4. Ätiologie	3
1. 4. 1. Alkohol und Tabak	3
1. 4. 2. HPV	3
1. 4. 3. Andere	4
1. 5. Prognosefaktoren	5
1. 6. Bedeutung von Zweitumoren	6
1. 7. Therapieoptionen	7
1. 7. 1. Chirurgische Verfahren	7
1. 7. 2. Strahlentherapie	9
1. 7. 3. Chemotherapie	10
1. 7. 4. Molekulare Therapie	10
1. 8. Therapieergebnisse	12
2. Ziele der Arbeit	13
3. Material und Methoden	14
4. Ergebnisse	17
4. 1. Charakteristika des Patientenkollektivs	18
4. 1. 1. Klinische Daten	18
4. 1. 2. Pathohistologische Daten	26
4. 1. 3. Therapiedaten	29
4. 1. 4. Verlaufsdaten	32
4. 2. Einfluss auf das Überleben durch	34
4. 2. 1. Klinische Daten	34
4. 2. 2. Pathohistologische Daten	43
4. 2. 3. Therapiedaten	48
5. Diskussion	60
6. Zusammenfassung der Arbeit	65

7. Literaturverzeichnis	67
Selbständigkeitserklärung	V
Curriculum Vitae	VI
Danksagung	VII

Bibliographische Beschreibung

Lautenschläger, Katrin

Entwicklung von Prävalenz, Ursachen und Therapiemodalitäten von Oropharynxkarzinomen am Beispiel der Leipziger HNO-Universitätsklinik im Zeitraum von 1993 bis 2009

Universität Leipzig, Dissertation

76 S., 167 Lit., 77 Abb., 2 Tab.

Referat:

Bei der folgenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung der im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Leipzig behandelten Oropharynxkarzinome. In der Einleitung wird der aktuelle Forschungsstand im Hinblick auf Epidemiologie, Ätiologie, Therapie und Prognose von Oropharynxkarzinomen zusammengefasst. Das untersuchte Patientenkollektiv wird hinsichtlich Zusammensetzung und Risikoverhalten charakterisiert, die therapierten Karzinome im Hinblick auf deren TNM-Klassifikation untersucht und die angewandten Therapieverfahren werden erfasst. Entsprechend dieser Daten wird das Überleben der therapierten Patienten zur Erfassung des Therapieerfolges untersucht. Dabei wird das Augenmerk insbesondere auf den Einfluss ätiologischer Faktoren und Veränderungen der Therapiestrategien gelegt. Abschließend werden Vorschläge zur Optimierung der Dokumentation an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Leipzig gemacht, um die durch diese Arbeit aufgezeigten Mängel zu beheben und zukünftig hier nicht zu beantwortende Fragen zu klären.

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
BSC	Best Supportive Care
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECS	Extracapsular Spread
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HPV	Humanes Papillomavirus
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
3-JÜR	3-Jahresüberlebensrate
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
M./Mm.	Muskel/Muskeln
N.	Nerv
ND	Neck Dissection
PML	Pectoralis-Major-Lappen
py	pack years
RMND	Radical Modified Neck Dissection
RND	Radical Neck Dissection
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SND	Selective Neck Dissection
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

1. Einleitung

1. 1. Anatomische Grundlagen

Der Pharynx ist der Zugang zu den oberen Luft- und Speisewegen und erstreckt sich kranial von der Schädelbasis bis kaudal zur Speiseröhre. Das muskuläre Gerüst des Pharynx bilden die drei dachziegelartig übereinander gelagerten Mm. constrictores pharynges, die durch den N. glossopharyngeus und den N. vagus innerviert werden und eine Verengung und eine Verkürzung des Pharynx bewirken. In dieses muskuläre Gerüst strahlen von außen der M. stylopharyngeus und der M. palatopharyngeus ein, die neben der Vertikalbewegung des Pharynx auch die Hebung des Kehlkopfes bewirken. Der mittlere Teil des Pharynx, der Oropharynx, erstreckt sich kranial bis zum Unterrand der Choanen und kaudal bis zur Epiglottis. Die dorsale Begrenzung des Oropharynx bilden der zweite und der dritte Halswirbel mit der aufliegenden prävertebralen Halsfaszie und die ventrale Begrenzung bilden der Zungengrund und der Isthmus faucium. Die Vallecula epiglottica sowie der Zungengrund werden ebenfalls zum Oropharynx gezählt. Lateral wird der Oropharynx durch die beiden Gaumenbögen begrenzt, die ventral durch den M. palatoglossus und dorsal durch den M. palatopharyngeus gebildet werden. Neben diesen beiden Muskeln besteht das Gerüst des weichen Gaumens aus dem M. levator veli palatini, der das Gaumensegel hebt und es gegen die hintere Pharynxwand drückt, dem M. tensor veli palatini, der das Gaumensegel spannt und dem M. uvulae, der das Zäpfchen bildet. Innerviert wird die Muskulatur des weichen Gaumens über Äste des N. vagus, des N. mandibularis und des N. glossopharyngeus. Die arterielle Versorgung des Oropharynx erfolgt aus dem Stromgebiet der A. carotis externa. Der venöse Abfluss erfolgt zunächst in den dorsal des Pharynx gelegenen venösen Plexus pharyngeus und von dort in die V. jugularis interna (1). Der Lymphabfluss des Oropharynx erfolgt vor allem in die Lymphknoten der Level II bis IV, also in die jugularen Lymphknoten, so dass diese am häufigsten von Lymphknotenmetastasen betroffen sind. Weitere Lymphknotenmetastasen können in latero- und retropharyngealen Lymphknoten auftreten (2). Im Oropharynx befinden sich als Bestandteile des Waldeyer-Rachenrings die zwischen beiden Gaumenbögen gelegenen paarigen Gaumentonsillen, sowie die unpaarig am Zungengrund gelegene Zungengrundtonsille. Die Tonsillen stellen eine Ansammlung lymphoepithelialen Gewebes dar, welches demjenigen von Lymphknoten ähnelt (1).

1. 2. Physiologie

Der Oropharynx ist beteiligt an den vitalen Funktionen Schlucken und Atmung und am Sprechen als Sekundärfunktion. Der Oropharynx ist für den koordinierten Ablauf des Schluckaktes essentiell. Während der oralen Phase der Nahrungsaufnahme heben sich der weiche Gaumen und der Zungengrund, so dass ein frühzeitiger Nahrungsdurchtritt in den Oropharynx verhindert wird. Mit der Passage des Nahrungsbolus am Zungengrund entlang beginnt die pharyngeale Phase des Schluckaktes. Durch das Anheben des weichen Gaumens kommt es zu einem velopharyngealen Verschluss, so dass der Zugang zum Nasopharynx blockiert wird. Gleichzeitig wird der Larynx angehoben und verschlossen, was die Trennung von Nahrungs- und Atemweg bewirkt (3). Der Weitertransport des Nahrungsbolus bis in den Ösophagus erfolgt durch Kontraktion der Pharynxwände (1). Da der Oropharynx Resonanzräume und Verschlusszonen bildet, ist er ebenfalls an der Sprachartikulation beteiligt (4). Die Therapie von im Oropharynx lokalisierten Karzinomen kann somit zu Problemen wie Dysphagie, Aspiration und einer gestörten Sprachproduktion führen (3).

1. 3. Epidemiologie

Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) standen mit 635 000 Neuerkrankungen und 350 000 Todesfällen im Jahre 2008 weltweit an 7. Stelle aller Krebserkrankungen (5) (6). Dabei zeigt sich in den USA im Zuge des abnehmenden Tabakkonsums ein Abfall der Inzidenz aller HNSCC mit allerdings gleichbleibender Inzidenz von Oropharynxkarzinomen (7). In Europa standen Karzinome des Mundes und des Pharynx im Jahr 2006 mit insgesamt 101 600 Neuerkrankungen und 42 400 Todesfällen an 7. Stelle aller Karzinome (8). Dies entspricht einem Anstieg von 3800 Neuerkrankungen im Vergleich zum Jahre 2004, in dem diese noch an 8. Stelle aller Krebserkrankungen lagen (9). Die Anzahl der Neuerkrankungen an Mund- und Rachenkarzinomen in Deutschland lag im Jahre 2008 bei insgesamt 13010 (10), was einem Anstieg von 2150 Fällen im Vergleich zum Jahr 2006 entspricht (11). Für das Jahr 2012 wird ein weiterer Anstieg der Neuerkrankungen auf insgesamt 13900 Fälle prognostiziert (10). Betrachtet man die Neuerkrankungen von Mund- und Rachenkarzinomen in Sachsen, so zeigt sich auch hier ein Anstieg von 683 Fällen im Jahre 2006 auf 815 Fälle im Jahr 2009 (12). In Leipzig und den umliegenden Landkreisen waren es im Zeitraum zwischen 2001 und 2005 pro Jahr durchschnittlich 99 Neuerkrankungen (Inzidenz 18,3) bei den Männern und 31 Neuerkrankungen (Inzidenz 4,1) bei den Frauen (13). Somit stehen Karzinome von Mundhöhle und Rachen in Deutschland bei Männern an 7. Stelle und bei

Frauen an 16. Stelle aller Krebserkrankungen (11). Dabei kam es seit dem Jahr 2000 zu einem Anstieg der Erkrankungsraten während die Sterberaten bei den Frauen gleichbleibend und bei den Männern leicht rückläufig sind. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei Männern bei 61 und bei Frauen bei 66 Jahren (10). Dabei erkranken Männer 2,8-mal häufiger an Oropharynxkarzinomen als Frauen (14). In den letzten Jahrzehnten konnte insbesondere bei jüngeren Patienten (15) (16) (17) ein Anstieg der Inzidenz von Karzinomen des Zungengrundes und der Gaumentonsillen nachgewiesen werden (18) (19) (20) (21) (22). Unter anderem war es diese Entwicklung, die dazu beitrug, die Diskussion um den Einfluss neuer Risikofaktoren für HNSCC in Gang zu bringen.

1. 4. Ätiologie

1. 4. 1. Alkohol und Tabak

Die Hauptrisikofaktoren der Entstehung von HNSCC sind Tabak- und Alkoholkonsum (17). So zeigt sich bei Konsum von mehr als 25 alkoholischen Getränken pro Woche ein im Vergleich zu Nichttrinkern 5fach erhöhtes Risiko an einem Pharynxkarzinom zu erkranken. Für Raucher mit mehr als 45 py in der Anamnese ist dieses Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern um fast das 7fache erhöht (23). Dabei steigt das Risiko mit zunehmender Menge und Dauer des Alkohol- bzw. Tabakkonsums (24), wobei der kombinierte Konsum synergistische Effekte hinsichtlich der Karzinomentstehung zeigt. So zeigten Castellsagué et al. ein durchschnittlich 13fach höheres Risiko für orale Karzinome bei kombiniertem Konsum von Alkohol und Tabak. Bei Personen mit einem Alkoholkonsum von mehr als sechs alkoholischen Getränken und gleichzeitigem Konsum von mehr als 21 Zigaretten pro Tag, war das Erkrankungsrisiko um das 50fache erhöht (25).

1. 4. 2. HPV

Aufgrund des Anstiegs der Inzidenz von insbesondere Oropharynxkarzinomen und deren Auftreten bei jüngeren Patienten sowie der Tatsache dass 15 bis 20 % der HNSCC bei Patienten mit negativer Alkohol- und Tabakanamnese auftreten (26), wurde auch eine Infektion mit HPV als Risikofaktor für HNSCC vermutet. Nach zahlreichen epidemiologischen und molekularbiologischen Studien (27) (28) (29) (30) (18) (31) (32) wurde die Infektion mit Hochrisiko-HPV mittlerweile von der IARC als eigenständiger Risikofaktor anerkannt (33). Der Anteil der in HNSCC nachgewiesenen HPV-positiven Karzinome variiert dabei von Studie zu

Studie, liegt im Durchschnitt aber bei etwa 25 % mit Unterschieden hinsichtlich der Tumorlokalisation (34). Ein mit durchschnittlich 38,2 % (35) besonders hoher Anteil HPV-positiver Karzinome findet sich im Oropharynx (27) (29) (24). Die höchsten Raten finden sich dabei im Bereich der Tonsillen (36) (37). So sind bis zu 50 % der Tonsillenkzinome positiv für HPV (38). Im Gegensatz dazu sind nur 7 bis 19 % der Larynxkarzinome HPV-positiv (27) (29). Bei den im Oropharynx nachgewiesenen HPV-Typen handelt es sich zu fast 90% um den Serotyp 16, der zu den sogenannten Hochrisiko-HPV zählt (27) (39) (34). Weitere nachgewiesene zu den Hochrisiko-HPV zählende Serotypen sind der Serotyp 18 und 33 (39) (34). Neben ihrer Hauptlokalisation im Bereich des Oropharynx besitzen HPV-positive Tumore noch weitere Charakteristika. So treten sie bei Patienten auf, deren mittleres Alter unter dem von Karzinompatienten mit klassischer Risikoanamnese liegt (39) (40) (18) (24) (21). Des Weiteren sind HPV-positive Oropharynxkarzinome eher schlechter differenziert (27) (29), zeigen aber bessere Überlebensraten als HPV-negative Tumore (35) (21) (41) (42) (33). Auch auf molekularer Ebene gibt es Unterschiede zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen. So zeigen HPV-positive Karzinome weniger Mutationen im p53-Gen (27) (43) (44), eine Unterexpression des Retinoblastomproteins und eine derartig konstante Überexpression von p16 (29) (40) (41) (31), einem Bestandteil des Retinoblastomprotein-Signaltransduktionswegs, dass dieses bereits als Marker für die Infektion mit Hochrisiko-HPV vorgeschlagen wurde (45). Auch konnte ein Zusammenhang zwischen Karzinomen des Oropharynx und dem Sexualverhalten der Patienten beobachtet werden (46) (39) (47) (24). So ist zum Beispiel in einer von D'Souza et al. durchgeführten Studie das Auftreten eines Oropharynxkarzinoms signifikant mit mehr als 26 vaginalen und mehr als 6 oralen Sexualpartnern assoziiert (48).

1. 4. 3. Andere

Neben den drei oben genannten Hauptrisiken gibt es noch weitere Faktoren, die die Entstehung von HNSCC begünstigen. Dazu zählen erbliche Erkrankungen wie die Fanconi-Anämie, bei der ein 500 bis 700fach höheres Karzinomrisiko besteht. Personen mit Verwandten ersten Grades, die an einem HNSCC erkrankten, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko ein HNSCC zu entwickeln (49). Auch das Kauen von Betel (9) (50), die Exposition gegenüber verschiedenen Schadstoffen wie Zement, Kohle und Holzstaub (51), eine mangelhafte Mundhygiene und schlecht sitzende Zahnprothesen (52) (47) und ein Mangel an Eisen, Vitaminen und Spurenelementen in der Nahrung (53) sind mit einem höheren Karzinomrisiko assoziiert. Der regelmäßige Konsum von

Obst und Gemüse und ein möglichst vielfältiger Speiseplan bewirken hingegen eine Reduktion des HNSCC-Risikos um 2 bis 3fache (54) (55) (56).

1. 5. Prognosefaktoren

Die Prognose von Patienten mit HNSCC ist abhängig von Charakteristika des Tumors, des Patienten und der Art der Therapie (53). Einer der wichtigsten prognostischen Parameter ist dabei das TNM-Stadium des Tumors, in das die Größe des Primärtumors und das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen eingehen (57). So sind größere Tumoren mit einem schlechteren Gesamtüberleben und dem häufigeren Auftreten von Rezidiven und Lymphknotenmetastasen assoziiert (58). Dabei scheint, obwohl für die T-Klassifikation des Tumors entscheidend, nicht der Tumordurchmesser, sondern vielmehr die Tiefeninfiltration des Tumors prädiktiven Wert zu besitzen. So ist eine Dicke des Tumors von 4 bis 5 mm ein starker Prädiktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen (59) (60). Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen stellt selbst einen negativen prognostischen Faktor dar (61). Sind selbige vorhanden, verschlechtert sich das Gesamtüberleben um etwa die Hälfte und auch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist größer (59) (62) (37). Von besonders hoher prognostischer Relevanz ist dabei die Ausbreitung der Tumorzellen über die Lymphknotenkapsel hinaus (ECS), da sie assoziiert ist mit einem höheren Risiko für Rezidive, Fernmetastasen und niedrigen Überlebensraten (63) (62) (37). So zeigen Patienten mit ECS eine 3-JÜR von 33 bis 36 %, während Patienten ohne ECS eine 3-JÜR von 72 % zeigen, was etwa der Überlebensrate von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen entspricht (63). Die ECS ist auch assoziiert mit dem Auftreten von Fernmetastasen, welches die Prognose der Patienten erheblich verschlechtert. Nach der Diagnose von Fernmetastasen beträgt die mittlere Überlebenszeit noch 6 Monate. 90 % der Patienten mit Fernmetastasen versterben innerhalb von 2 Jahren (60). Neben dem TNM-Stadium des Tumors ist der Status der Resektionsränder nach chirurgischer Exzision ein wichtiger prognostischer Parameter. Eine Infiltration der Resektionsränder ist assoziiert mit einer Verschlechterung des Überlebens und dem Auftreten von Lokalrezidiven (64) (65). Die 5-JÜR für Patienten mit oralen bzw. oropharyngealen Karzinomen beträgt bei tumorfreien Resektionsrändern 69 % und bei infiltrierten Rändern nur noch 38 % (64). Ebenso prognostisch ungünstig ist das Vorhandensein einer perineuralen Invasion durch Tumorzellen (66). Inwieweit das histologische Grading auf die Gesamtprognose einen Einfluss hat, ist heutzutage strittig. Auch molekulare Charakteristika des Tumors spielen als Prognoseparameter eine Rolle. Dabei wohl am konstantesten mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist eine Überexpression des

epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR, (67) (68) (50) welche man bei 38 - 47% der HNSCC findet (69). Prognostisch ungünstig sind auch Mutationen des Tumorsuppressorgens p53, die in 40 bis 60 % der HNSCC festgestellt werden können (59) (68). Auch eine erhöhte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (70) (71) (50). Wie bereits erwähnt, beeinflusst auch der HPV-Status die Prognose der Patienten mit HNSCC. Eine HPV-Positivität stellt dabei einen günstigen prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten dar (30) (18) (35) (41) (37) (58). Der Einfluss des Patientenalters als patientenabhängiger Prognosefaktor wird kontrovers diskutiert. So konnten einige Autoren für Ältere eine schlechtere Prognose (72) (73), andere Autoren hinsichtlich des Alters keine Prognoseunterschiede feststellen (74). Hinsichtlich der prognostischen Rolle des Geschlechts konnten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden werden. Bei den meisten Autoren findet sich eine höhere Mortalität bei Alkohol und Zigarettenkonsum. Signifikant assoziiert mit einer Verschlechterung des Überlebens ist das Auftreten von Zweitkarzinomen (59), auf deren Bedeutung im Folgenden näher eingegangen wird.

1. 6. Bedeutung von Zweittumoren

Bei den Zweitkarzinomen nach Indexkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich unterscheidet man zwischen simultanen, synchronen und metachronen Tumoren. Ein simultanes Zweitkarzinom wird im Rahmen der Diagnose des Index Tumors entdeckt. Als synchrone Zweitkarzinome werden Tumoren bezeichnet, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnose des Primärtumors auftreten. Danach auftretende Zweitkarzinome werden als metachron bezeichnet (75). Braakhuis et al. unterscheidet dabei noch einmal zwischen echten Zweitkarzinomen und sogenannten Second Field Karzinomen, die einen gemeinsamen klonalen Ursprung mit dem Primärtumor aufweisen, der durch molekulargenetische Untersuchungen nachgewiesen werden kann (76). In der Literatur variiert die Häufigkeit des Auftretens von Zweikarzinomen bei Patienten mit HNSCC zwischen 1 und 28 % (77) mit durchschnittlichen jährlichen Raten von 2-3% (76). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Zweikarzinoms ist höher bei Lokalisation des Index Tumors im Oropharynx (78) (79) (80) und bei fortgeführtem Tabak- (81) (82) (83) und Alkoholkonsum (80). Homann fand als weiteren signifikanten Risikofaktor für das Auftreten eines Zweitkarzinoms die p53-Überexpression in Epithelien, die vom Index Tumor entfernt waren. Möglicherweise könnte eine solche Überexpression als Marker zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Zweitkarzinomrisiko genutzt werden (84). Dies wäre sinnvoll, da

das Auftreten eines Zweitkarzinoms signifikant mit einer Verschlechterung des Überlebens assoziiert ist (81), wobei das Gesamtüberleben von Patienten mit synchronen Tumoren schlechter als von Patienten mit metachronen Tumoren ist (75). So betrug zum Beispiel in einer Untersuchung von Kramer et al. die Überlebensrate eines Patienten bei Diagnose des Indextumors noch 62,3 % und verschlechterte sich bei Diagnose eines Zweitkarzinoms um etwa die Hälfte auf 30,5 % (77).

1. 7. Therapieoptionen

Die Therapie von HNSCC hat sich über die Jahre von einer Monotherapie zu einer multimodalen Therapie entwickelt. War die chirurgische Resektion der Karzinome anfangs alleinige Therapiemöglichkeit, entwickelte sich seit Beginn des 20. Jahrhunderts die Radiotherapie als Therapieoption (85). Als weitere Säule der Therapie etablierte sich die Chemotherapie, die in Kombination mit einer Bestrahlung eine verbesserte Prognose zeigt (86) (87). Hoffnungen hinsichtlich einer weiteren Verbesserung der Therapieerfolge werden in die Entwicklung neuer, molekularer Therapieansätze gesetzt (88). Die Entscheidung, welche Therapie für ein HNSCC am sinnvollsten ist, hängt in hohem Maße vom Stadium des Tumors ab. So ist für Tumoren der Stadien I und II eine Monotherapie entweder durch chirurgische Resektion oder Bestrahlung ausreichend. Beide Verfahren sind dabei hinsichtlich der Therapieergebnisse gleichwertig (89) (90) (91). Für fortgeschrittene Karzinome der Stadien III und IV haben sich multimodale Therapieschemata etabliert (92) (93) (65). Seiwert et al. schlägt für die Therapie fortgeschrittener HNSCC folgendes Vorgehen vor: Handelt es sich um ein nicht resektables Karzinom und der Gesundheitszustand des Patienten lässt dies zu, sollte eine kombinierte Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Resektable Karzinome sollten chirurgisch therapiert werden und anschließend einer adjuvanten Therapie zugeführt werden (93). Bei der Wahl der geeigneten Therapie sollte neben den rein onkologischen Ergebnissen auch die Lebensqualität des Patienten und dessen Vorstellungen berücksichtigt werden (94). Im Folgenden wird auf die einzelnen Säulen der Therapie von HNSCC näher eingegangen.

1. 7. 1. Chirurgische Verfahren

Ziel der chirurgischen Therapie muss eine komplette Resektion des Primärtumors sein, da eine R1-Resektion zu einer erheblichen Verschlechterung der Prognose führt (65) (4). Die nach solchen Resektionen entstehenden Defekte müssen oft durch Rekonstruktion verschlossen werden. Dabei ist es mittlerweile möglich durch den Einsatz mikrochirurgischer Verfahren auch

Defekte nach Resektion großer und fortgeschrittener Tumore zu rekonstruieren (67). Abhängig von der Größe des Defektes gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. So können kleine Defekte der Sekundärheilung überlassen werden oder durch lokale Schleimhautlappen verschlossen werden. Größere Defekte erfordern den Einsatz größerer Lappen, bei denen man zwischen gestielten und freien Lappen unterscheidet. Zu den gestielten Lappen gehört zum Beispiel der Pectoralis-Major-Lappen (PML). Eine Alternative zu den gestielten Lappen, die auch die Rekonstruktion ausgedehnter und komplizierter Defekte ermöglicht und bessere Ergebnisse liefert, stellen die sogenannten freien Lappen dar (3). Zu diesen zählen zum Beispiel der anterolaterale Oberschenkelappen, der osteocutane Fibulalappen und der häufig verwendete radiale Unterarmappen (95). Die freien Lappen werden von ihrer Blutversorgung am Entnahmeort gelöst und anschließend mittels mikrochirurgischer Techniken an eine neue Blutversorgung an der Empfängerstelle angebunden. Somit spielt die Defektgröße eine nunmehr untergeordnete Rolle und es können verschiedenste Strukturen und Gewebe, einschließlich Knochen, zur Rekonstruktion genutzt werden (96). Trotz der Notwendigkeit spezieller chirurgischer Erfahrung und längerer OP-Zeiten stellen die freien Lappen mittlerweile die Methode der Wahl bei der Defektrekonstruktion dar (3). Neben der Resektion des Primärtumors spielt auch die Entfernung der Lymphknoten mittels Neck Dissection (ND) in der Therapie der HNSCC eine wichtige Rolle. Dabei unterscheidet man die radikale ND (Entfernung der Lymphknoten der Level I-V, des N. accessorius, der V. jugularis interna, des M. sternocleidomastoideus) von der selektiven ND (Aussparung einer oder mehrerer Lymphknotenlevel) (2). Eine solche selektive ND kann als elektive ND bei klinisch negativen regionalen Lymphknoten durchgeführt werden und ist mittlerweile zumindest für Karzinome des Oropharynx für die Lymphknotenlevel II-IV etabliert, da bei diesen in bis zu 24% der Fälle im histologischen Präparat Mikrometastasen auftreten (97) und durch Entfernung klinisch nicht betroffener Lymphknoten eine Verbesserung der lokoregionalen Kontrolle gezeigt werden konnte (3). Für T1- und T2-Karzinome des Oropharynx liefert auch die sogenannte Sentinellymphknotenbiopsie gute Ergebnisse. Nach einzelnen Mitteilungen könnte bei rund 70% der entsprechenden Patienten die SND erspart bleiben, jedoch hat sich dieses Konzept wegen der geringen Morbidität nach SND nicht durchgesetzt (98). Bei klinisch positiven Lymphknoten wird eine therapeutische ND durchgeführt. Diese kann radikal oder modifiziert radikal sein (4). Laut Ferlito et al. ist die selektive ND im Falle klinisch negativer Lymphknoten mit den Ergebnissen einer modifiziert radikalen ND vergleichbar. Inwieweit dies auch für klinisch positive Lymphknoten zutrifft, ist noch näher durch prospektive Studien zu untersuchen (99).

1. 7. 2. Strahlentherapie

Die Bestrahlung wird als Primärtherapie für Tumoren der Stadien I und II mit der chirurgischen Exzision vergleichbaren Ergebnissen angewandt (90) (91). Darüber hinaus wird sie in multimodalen Konzepten als adjuvante Therapie eingesetzt. Absolute Indikationen für die Durchführung einer postoperativen Bestrahlung sind R1-Resektionen, das Vorhandensein von ECS in resezierten Lymphknoten, Lymphknotenmetastasen in mehr als einem Lymphknoten, Lymphangiosis carcinomatosa und pT3 und pT4-Tumore (außer pT3 Glottiskarzinome). Abhängig von der Lokalisation des Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich sind diese Indikationen noch zu erweitern (100). Bei der externen Radiotherapie unterscheidet man die 3-D-Techniken und die neuere Technik der Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT). Bei der 3-D-Bestrahlung unterscheidet man konventionelle Bestrahlungsregime von veränderten Regimen, wie der akzellierten und der hyperfraktionierten Bestrahlung. Bei den veränderten Regimen wird die Strahlendosis in mehreren Einzelfractionen pro Tag verabreicht, so dass bei der hyperfraktionierten Bestrahlung die Gesamtdosis höher liegt und bei der akzellierten Bestrahlung die Gesamtdosis über einen kürzeren Zeitraum verabreicht wird (101). Die veränderten Regime zeigen zwar eine erhöhte Toxizität im Sinne schwerer Mukositis und Dermatitis (101), allerdings konnte für die hyperfraktionierte Radiotherapie verglichen mit konventioneller Bestrahlung eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle und des Überlebens gezeigt werden (102) (86). Daher sollten konventionelle Bestrahlungsregime primär nur noch bei Tumoren in frühen Stadien ohne Lymphknotenmetastasen, bei Patienten mit hoher Komorbidität oder bei fortgeschrittenen Tumoren bei Patienten mit sehr schlechtem Gesundheitszustand zum Einsatz kommen (103). Eine relativ neue Bestrahlungstechnik stellt die IMRT dar, die bei vergleichbaren Therapieergebnissen gegenüber den 3-D-Techniken (104) (105) den Vorteil bietet die Strahlendosis auf umliegende Organe reduzieren zu können (106). Somit besitzt die IMRT eine geringere strahlungsbedingte Morbidität wie zum Beispiel eine Reduzierung der Xerostomie (107) (105). Daher ist die IMRT bei Durchführung einer Radiotherapie den anderen Bestrahlungsarten vorzuziehen (108). Eine weitere Möglichkeit das geplante Therapievolumen noch genauer zu definieren und somit eine höhere Uniformität der Dosis auf den Tumor bei gleichzeitiger Aussparung angrenzender Strukturen zu erreichen, stellt die IGRT dar. Dabei werden durch tägliche Bildgebung die Veränderungen des Tumors unter Therapie visualisiert und daraufhin die weitere Therapie exakter geplant. Da dieses Verfahren allerdings sehr teuer und aufwendig ist, existieren bisher nur wenige Daten hinsichtlich eines möglichen Therapievorteils (3).

1. 7. 3. Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt vor allem in Kombination mit Bestrahlung als adjuvante Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren, bei Tumoren mit ECS und R1- und R2-Resektion (109) oder als Primärtherapie bei irresektablen Tumoren eine Rolle (110) (3). Die Vorteile hinsichtlich lokoregionaler Tumorkontrolle und Überleben durch eine zusätzliche Chemotherapie zur Bestrahlung sind mittlerweile belegt (111) (112) (86) (42) (113). So zeigten Pignon et al. in einer Metaanalyse eine um durchschnittlich 4,5% höhere 5-JÜR durch die zusätzliche Gabe einer systemischen Chemotherapie zur lokoregionalen Therapie (87). Leider sind die durch die zusätzliche Chemotherapie erzielten besseren Therapieergebnisse mit einer höheren Toxizität verbunden als die alleinige Bestrahlung (111) (114) (115). Der neoadjuvante Einsatz von Chemotherapeutika im Sinne einer Induktionschemotherapie ist noch nicht als Therapiestandard etabliert, sondern bedarf noch weiterer Untersuchungen (116) (108). Hinsichtlich des besten Chemotherapieprogramms besteht noch keine endgültige Klarheit, allerdings konnte für die Anwendung von Cisplatin und 5-Fluorouracil ein Benefit gezeigt werden, so dass diese als derzeitiger Standard gilt (117) (103) (87). Neben dem bestrahlungsbegleitenden und dem neoadjuvanten Einsatz spielt Chemotherapie die Hauptrolle bei der palliativen Therapie von inoperablen Rezidiven und Metastasen. Da Patienten mit Tumorrezidiven generell eine sehr schlechte Prognose mit 1-JÜR von 20 % haben, sollte die palliative Chemotherapie nicht zu aggressiv gestaltet sein (3). Zur palliativen Therapie eingesetzt werden Platin-Verbindungen, Taxane, Methotrexat, 5-FU, Bleomycin oder Vincaalkaloide. Für eine solche Kombinationstherapie liegen die Ansprechraten etwa zwischen 25 bis 50 % mit Erreichen einer mittleren Lebensdauer von 6 Monaten (118). Neue Therapieansätze, die auf der Beeinflussung zellulärer Signalwege auf molekularer Ebene basieren, könnten die Prognose dieser Patienten verbessern (110) (119). Auf diese sogenannte „Molecular Targeted Therapy“ wird im Folgenden näher eingegangen.

1. 7. 4. Molekulare Therapie

Die molekulare Therapie versucht über Eingriffe ins Zellwachstum auf molekularer Ebene eine Tumorprogression zu verhindern. Einen besonders hohen Stellenwert nimmt dabei der EGF-Rezeptor ein, der in 38-47% der HNSCC überexprimiert wird. Der EGF-Rezeptor reguliert Vorgänge des Zellwachstums und der Apoptose. Er gehört zur Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen und nach Bindung extrazellulärer Liganden an den Rezeptor kommt es zur Aktivierung verschiedener onkogener Signalwege (69). Ziel der molekularen Therapie ist es,

diese Signalwege durch Inhibition des EGF-Rezeptors zu blockieren. Dies ist zum Beispiel möglich durch gegen den EGF-Rezeptor gerichtete Antikörper, wie Cetuximab, Panitumumab und Zalutumumab. Von diesen ist Cetuximab bisher am besten untersucht und für zwei Indikationen in der Therapie von HNSCC zugelassen. Dies ist zum einen die Gabe von Cetuximab additiv zur Bestrahlung bei Patienten mit lokal bzw. regional fortgeschrittener Erkrankung (119). Für diese konnte Bonner et al. in einer vergleichenden Studie gegenüber alleiniger Radiotherapie eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens (120) ohne Erhöhung der Therapietoxizität (120) (121) zeigen. Weiterhin kann Cetuximab als Monotherapie oder in Kombination mit 5-FU und Cisplatin bei Patienten mit Rezidiv oder Metastasen angewendet werden (122) (119). Neben den Anti-EGFR-Antikörpern stellen die kleinmolekularen Tyrosinkinaseinhibitoren, die gegen die intrazelluläre Domäne des EGF-Rezeptors gerichtet sind, eine weitere Form der Beeinflussung des EGFR-Signalwegs dar. Zu diesen gehören Gefitinib und Erlotinib als orale Tyrosinkinaseinhibitoren (119). Diese zeigten in präklinischen Untersuchungen eine Unterdrückung des Tumorwachstums (117), wirkliche Therapievorteile konnten allerdings noch nicht sicher gezeigt werden (123) (124) (125) (126) (127). Auch die Kombination aus Anti-EGFR-Antikörpern und Tyrosinkinaseinhibitoren könnte Therapievorteile bieten. So zeigte Huang für eine Kombinationstherapie von Cetuximab und Gefitinib bzw. Erlotinib eine verstärkte Wachstumshemmung und vermehrte Apoptose der Tumorzellen im Vergleich zur Monotherapie (128). Eine weitere Angriffsmöglichkeit der molekularen Therapie ist die Angiogenese und dabei vor allem der vaskuläre Wachstumsfaktor VEGF und seine Rezeptoren. Zu den Angiogeneseinhibitoren zählen monoklonale Antikörper gegen VEGF wie Bavacizumab und Inhibitoren der VEGF-Rezeptoren wie Cediranib. Inwieweit Patienten mit HNSCC von einer derartigen Therapie profitieren können, ist noch zu untersuchen (129) (126) (119). Neuere in klinischer Entwicklung befindliche Stoffe, zu denen Sorafenib, Sunitinib und Vandetanib gehören, richten sich gleichzeitig gegen verschiedene Tyrosinkinase-abhängige Rezeptoren. Somit beeinflussen sie sowohl das Zellwachstum, als auch die Angiogenese und ermöglichen dadurch die gleichzeitige Blockade verschiedener Signalwege (129) (119). Ein weiterer Aspekt der molekularen Therapie ist die Gentherapie, bei der Gensequenzen mithilfe viraler Vektoren in die Tumorzelle eingeschleust werden (119). Erste präklinische und Phase-I-Ergebnisse liegen für die Einschleusung von Antisense-Genen in HNSCC bereits vor (130) (131).

1. 8. Therapieergebnisse

Durch die Einführung multimodaler Therapiekonzepte und neuer Therapien konnte das Überleben der Patienten mit HNSCC verbessert werden. So konnte Carvalho in einer retrospektiven Untersuchung hinsichtlich der Überlebensraten von Patienten mit HNSCC, die zwischen 1974 und 1997 therapiert wurden, eine signifikante Verbesserung der 5-JÜR feststellen. Für Karzinome des Oropharynx kam es über diesen Zeitraum zu einer Verbesserung der 5-JÜR von 36,3 % auf 49,1 % (132). Betrachtet man alle HNSCC europaweit so zeigen diese Überlebensraten von knapp 45% über 5 Jahre (133). In Deutschland liegt die 5-JÜR für HNSCC mittlerweile bei 53% (10). Die 5-JÜR für Patienten mit Karzinomen im Stadium I und II liegt bei etwa 79 %, die von Patienten im Stadium III und IV bei etwa 51 % (134). Betrachtet man die Therapieergebnisse speziell für Oropharynxkarzinome, so lag die 5-JÜR in Europa im Zeitraum zwischen 2000 und 2002 bei 41,5% (133). Neben den onkologischen Ergebnissen sollte auch die mit der Therapie verbundene Morbidität eine Rolle beim Therapieentscheid spielen (94). Die verschiedenen Therapieverfahren besitzen unterschiedliche Toxizität, welche Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nimmt (114) (135). So besitzt die Strahlentherapie toxische Effekte, die früh zu Komplikationen wie Mucositis, Speichelverlust, Schmerzen, Infektionen, Geschmacksverlust (136), Dermatitis, Heiserkeit und Dysphagie führen können (67). Zu den Spätfolgen der Bestrahlung zählen Karies, Gewebnekrosen und -fibrosen, eine Verschlechterung des intraoralen Empfindens (136), Trismus, Schilddrüsendysfunktion, sensorischer Hörverlust, pharyngeale oder ösophageale Stenosen und Myelitis (67). Die zusätzliche Chemotherapie erhöht die Toxizität der alleinigen Radiotherapie noch weiter (111) (114) (115). Die mit der Therapie assoziierten funktionellen Veränderungen wirken sich vor allem auf die Sprach- und Schluckfähigkeit der Patienten aus. Hinsichtlich der Schluckfähigkeit und somit der Fähigkeit des Patienten zur oralen Ernährung scheint es keine Unterschiede zwischen einer chirurgischen Exzision mit anschließender Rekonstruktion und einer alleinigen Radiochemotherapie zu geben (137) (3). Besonders große Probleme beim Schlucken treten bei ausgedehnten Resektionen von Zungengrund und weichem Gaumen auf (138) (136) (139) (140). Bei Patienten mit HNSCC treten auch Verschlechterungen der Sprache auf. Eine Dysfunktion des weichen Gaumens, im Sinne einer Insuffizienz des velopharyngealen Segels (141) (142), hat besonders negative Auswirkungen auf die Sprache und resultiert in schlechterer Verständlichkeit, Nasalität und Entweichen der Luft durch die Nase (143) (140). Über die funktionellen Probleme hinaus leiden viele Patienten nach Therapie von HNSCC oft unter psychischen Problemen wie Angst, depressiver Stimmung und dem Gefühl der sozialen Isolation (144).

2. Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist eine retrospektive Erfassung der Prävalenz von Oropharynxkarzinomen im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Leipzig anhand der vorhandenen Patientenakten mittels einer dafür entwickelten Patientendatenbank. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die kleinen Tumorstadien gelegt werden. Weiterhin sollen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Oropharynxkarzinoms in diesem Patientenkollektiv erfasst, in ihrem zeitlichen Verlauf untersucht und hinsichtlich ihres Einfluss auf das Überleben der Patienten untersucht werden. In diesem Zusammenhang soll neben den etablierten Risikofaktoren Alkohol und Nikotin auch der Einfluss weiterer Risikofaktoren wie z.B. HPV Infektionen untersucht und diskutiert werden. Im Beobachtungszeitraum aufgetretene Veränderungen der Therapiestrategien sollen erfasst und hinsichtlich ihres Einfluss auf das Überleben und die Lebensqualität der Patienten untersucht werden.

3. Material und Methoden

Im Juni 1993 wurde mit dem Aufbau eines elektronischen klinischen Tumorregisters am Tumorzentrum des Universitätsklinikums Leipzig begonnen. Das Einzugsgebiet des Tumorzentrums umfasst den Regierungsbezirk Leipzig mit den Kreisen Leipzig Stadt, Landkreis Leipzig, Landkreis Nordsachsen und bis 2008 den ehemaligen Landkreis Döbeln. Im Gegensatz zu epidemiologischen Registern, die die Erkrankungshäufigkeiten und die Mortalität von Krebserkrankungen widerspiegeln, wurden in diesem klinischen Register Daten erfasst, die den gesamten Krankheitsverlauf der Patienten beschreiben. Die Dokumentation erfolgte auf der Grundlage des Gießener Dokumentationssystems. Entsprechend der Ziele der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten ausgewertet, die seit Beginn der Dokumentation im Juni 1993 erfasst wurden, mit der behandelnden Klinik als Selektionskriterium. Da somit nur die Anzahl der Erkrankungen zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Klinik erfasst werden kann, handelt es sich bei den erfassten Tumorerkrankungen um Prävalenzen. Die Inzidenz, also die Anzahl der Neuerkrankungen bezogen auf die Bevölkerungsanzahl des obigen Einzugsgebietes lässt sich aus den erhobenen Daten nicht ermitteln, da nicht alle an Oropharynxkarzinomen erkrankten Patienten an der Uniklinik Leipzig therapiert wurden (145). Das nächste Selektionskriterium waren die ICD-10 Codes für Zungengrund- (C01.-), Zungen- (C02.-), Mundboden- (C04.-), Gaumen- (C05.-), Tonsillen- (C09.-) und Oropharynxkarzinome (C10.-) Die diesen Selektionskriterien entsprechenden Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle ausgegeben und auf Grundlage der entstanden Liste wurden die Akten aus den verschiedenen Archivsystemen des Universitätsklinikums Leipzig gesichtet. Dabei erfolgte die Datenerhebung von Patientenakten vor 1999 nach Bestellung selbiger aus dem ausgelagerten Aktenarchiv in Leisnig. Patientenakten der Jahre 1999 bis 2003 werden im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Leipzig gelagert und konnten hier eingesehen werden. Akten des Jahres 1999 lagen in Papierform vor, während die Akten der Jahre 2000 bis 2003 in Form von Mikrofilmen archiviert sind. Die Aufarbeitung der Mikrofilme gestaltete sich mitunter schwierig, da diese oftmals in nur schlecht lesbarer Qualität vorlagen. Ein dabei entstandener Datenverlust ist nicht auszuschließen. Die Archivierungssysteme sind inzwischen technisch verändert und bieten eine höhere Datenqualität. Patientenakten ab dem Jahr 2004 konnten im Archiv der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde eingesehen werden. Die aus den Patientenakten entnommenen Daten wurden in die Tumordatenbank der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde eingepflegt. Als Softwarebasis für diese Datenbank wurde eine Microsoft

Access Datenbank gewählt, da dafür auf allen Rechnern des Klinikums Lizenzen vorhanden sind. Die Datenbank liegt verschlüsselt und passwortgeschützt auf einem zentralen Laufwerk der Klinik. Die Datenbank wurde den einzelnen Nutzern durch Dr. A. Boehm, der die Datenbank betreut, zur Verfügung gestellt. Die Benutzeroberfläche der Datenbank ist in Reiterform strukturiert, wobei im ersten Reiter die Patientendaten vereint sind und auch neue Patienten angelegt werden können. In den weiteren Reitern Stammdaten, Labor, Phoniatrie, Onkologie, Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und Nachsorge werden die entsprechenden Eingabemasken vorgehalten. Im Reiter Statistik sind die statistischen Ausgabemasken vorgehalten. Nach Eingabe der klinischen Patientendaten in die Tumordatenbank wurde erneut durch Eingabe der ICD-10 Codes C01.-, C02.-, C04.-, C05.-, C09.- und C10.- für Oropharynxkarzinome eine Liste mit den nun erfassten Patienten erstellt und es wurden bis 2011 insgesamt 1161 Einträge in der Datenbank gefunden. Unter diesen befanden sich 23 Patienten die vor 1993 eine Therapie erhielten, die aber ab 1993 aufgrund eines Rezidivs erneut behandelt wurden und somit im klinischen Register mit erfasst wurden. Da diese 23 Patienten primär vor 1993 behandelt wurden, werden sie bei nachfolgender Betrachtung außer Acht gelassen. Auch die 98 Patienten bei denen ab dem Jahr 2010 ein Oropharynxkarzinom diagnostiziert wurde, werden aufgrund der zu kurzen bisherigen Nachbeobachtungszeit im Folgenden nicht berücksichtigt. Betrachtet man also den Zeitraum von 1993 bis 2009, so finden sich 1040 Einträge für in diesem Zeitraum an der Universitätsklinik für HNO in Leipzig diagnostizierte Oropharynxkarzinome. Um die Therapie der diagnostizierten Oropharynxkarzinome auszuwerten, wurden die 31 durch die MKG-Klinik der Universitätsklinik Leipzig behandelten Karzinome nicht berücksichtigt, so dass noch 1009 Karzinome verblieben, die im Zeitraum zwischen 1993 und 2009 an der HNO-Klinik therapiert wurden. Unter diesen befanden sich 44 Patienten mit unzureichenden Datensätzen in der Datenbank, so dass diese in der Analyse von angewandten Therapien und Überleben nicht berücksichtigt wurden. Unter diesen 44 Patienten befanden sich 4 Patienten, die nach Diagnose an der HNO-Klinik Leipzig in einem externen Krankenhaus weiterbehandelt wurden. Bei 10 der 44 Patienten erfolgte lediglich die Diagnose eines Karzinoms ohne Wiedervorstellung zur Therapie an der HNO-Klinik. 6 Patienten erhielten zwar eine Therapie, stellten sich allerdings nicht wieder zur Nachsorge vor und bei 24 Patienten war Verbleib und Status nach maximal 6 Monaten Nachsorge unklar. Von den verbleibenden 965 Patienten wurden noch einmal 22 Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da bei diesen das UICC-Stadium der behandelten Karzinome nicht bekannt war. Somit wurden 943 Patienten in die Untersuchung der Überlebensparameter eingeschlossen. Von diesen waren zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung 440 Patienten tumorfrei. 324 Patienten entwickelten im Verlauf

der Nachsorge ein Tumorrezidiv und bei 179 Patienten existierte nach Abschluss der primären Therapie noch ein Tumorresiduum (Abb. 1). Die statistischen Berechnungen zum Überleben der Patienten und die Erstellung der grafischen Darstellungen erfolgten mit SPSS 20.

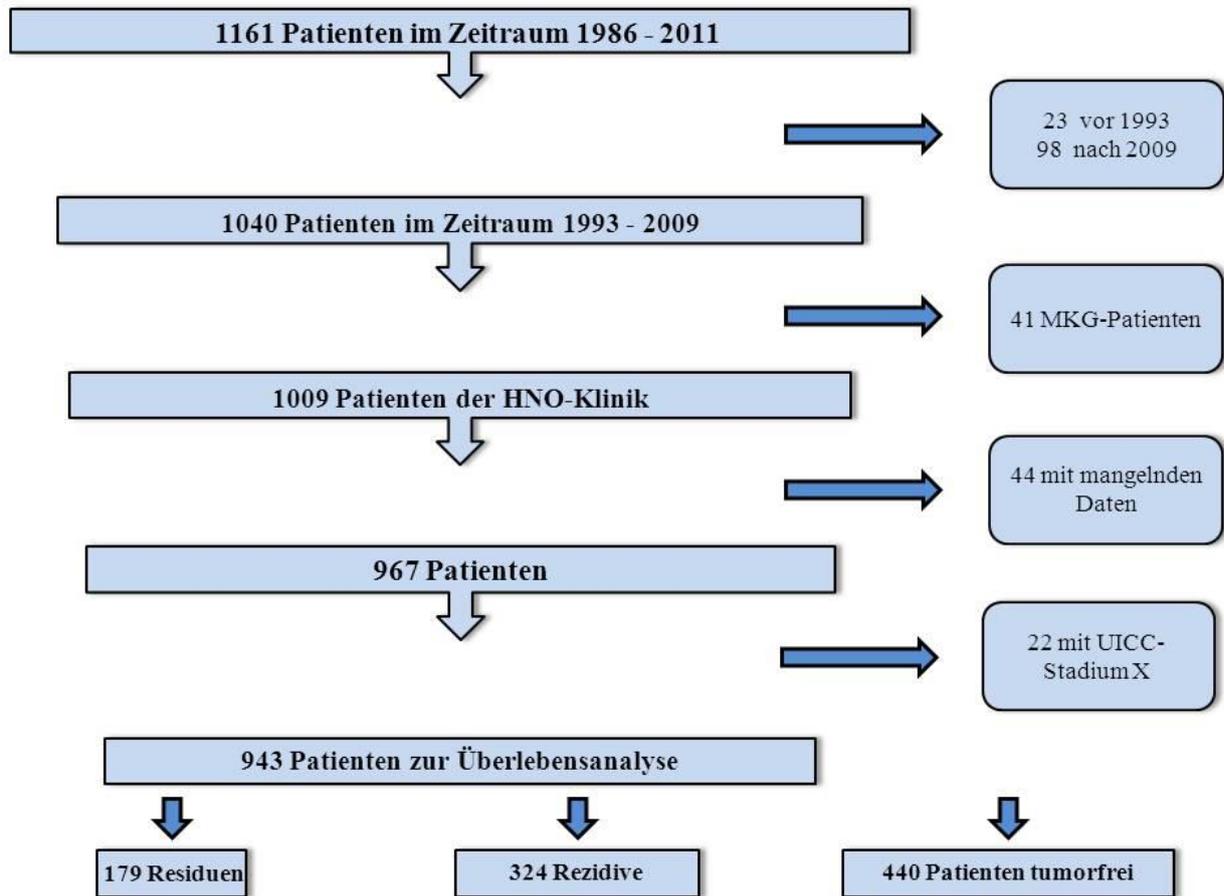


Abb. 1 Übersicht über in Analyse eingeschlossene Patienten

4. Ergebnisse

Betrachtet man alle 1040 über den Zeitraum von 1993 bis 2009 diagnostizierten Karzinome so zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der absoluten Fallzahlen pro Jahr über diesen Zeitraum (Abb. 2). So wurden im Jahr 1993 knapp 20 Karzinome pro Jahr diagnostiziert, im Jahr 2007 waren es knapp 90, also ein Anstieg um mehr als das Vierfache. Betrachtet man ausschließlich die 943 Patienten, die in die weitere Analyse mit einbezogen wurden, so zeigt sich auch bei diesen über die Zeit ein kontinuierlicher Anstieg der Fallzahlen von 16 Karzinomen im Jahr 1993 bis zu maximal 75 Karzinomen im Jahr 2007.

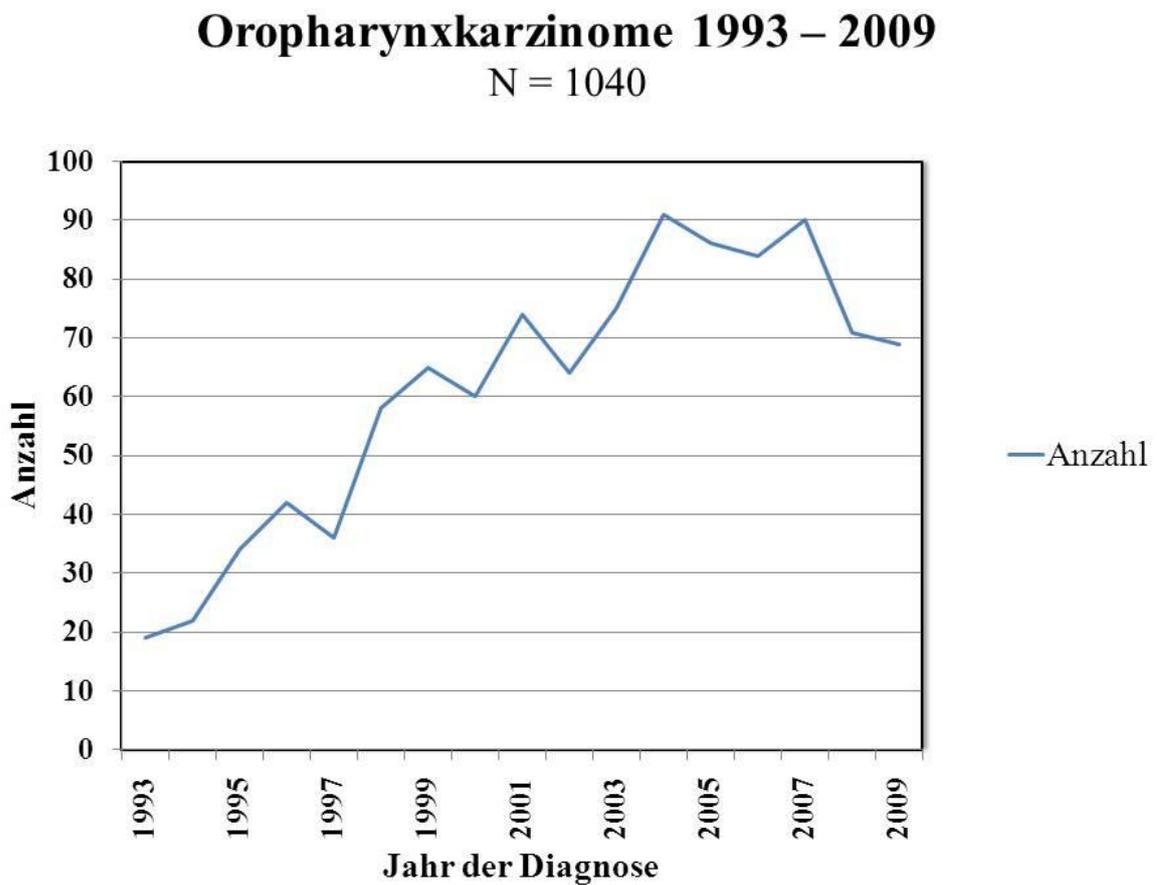


Abb. 2 Anzahl der pro Jahr an der Universitätsklinik für HNO Leipzig diagnostizierten Oropharynxkarzinome im Zeitraum von 1993 bis 2009

4. 1. Charakteristika des Patientenkollektivs

4. 1. 1. Klinische Daten

Von den untersuchten 943 Patienten waren 774 (82,1 %) Männer und 169 (17,9 %) waren Frauen, was etwa einem Verhältnis von 4 zu 1 zugunsten der männlichen Patienten entspricht. Betrachtet man den Tabakkonsum im Patientenkollektiv, konsumierten 64,48% der Patienten Tabak in unterschiedlicher Menge. 14,3 % der Patienten waren Nichtraucher und bei 20,3 % der Patienten lagen keine Angaben zum Tabakkonsum vor. Zu den Nichtrauchern wurden dabei Patienten gezählt, die zum Diagnosezeitpunkt nicht rauchten und auch über einen längeren Zeitraum vor Diagnose keinen Tabak konsumierten. Unterscheidet man zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Tabakkonsums, so rauchten 70,9 % der Männer und 40,2 % der Frauen. 10,1 % der Männer waren Nichtraucher. Bei den Frauen war dies mit 33,7 % relativ betrachtet etwa dreimal so viel. Auch beim Alkoholkonsum zeigen sich Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern. So konsumierten 66,9 % der Männer regelmäßig Alkohol, während es bei den Frauen nur 34,3 % waren. Keinen Alkohol konsumierten lediglich 14,6 % der Männer im Gegensatz zu 39,1 % der Frauen. Betrachtet man alle 943 untersuchten Patienten, so konsumierten 61,08 % regelmäßig Alkohol und 18,98 % tranken keinen Alkohol. Bei den übrigen Patienten fehlten die Angaben zum Alkoholkonsum. Berücksichtigt man nur diejenigen Patienten, deren Tabakkonsum bekannt war und betrachtet man den zeitlichen Verlauf des Tabakkonsums von 1993 bis 2009 abhängig vom Geschlecht und der Menge des konsumierten Tabaks, zeigt sich bei den Männern mit knapp 90 % ein höherer Anteil der Raucher als bei den Frauen, bei denen der Anteil der Raucher bei etwa 50 % liegt. Bei den männlichen Patienten macht der Anteil der Raucher mit über 20 py etwa 70 % der Tabakkonsumenten aus. Bei den Frauen liegt der Anteil der Raucherinnen mit über 20 py bei etwa 50 % (Abb. 3a und 3b).

Tabakkonsum Männer

N = 627

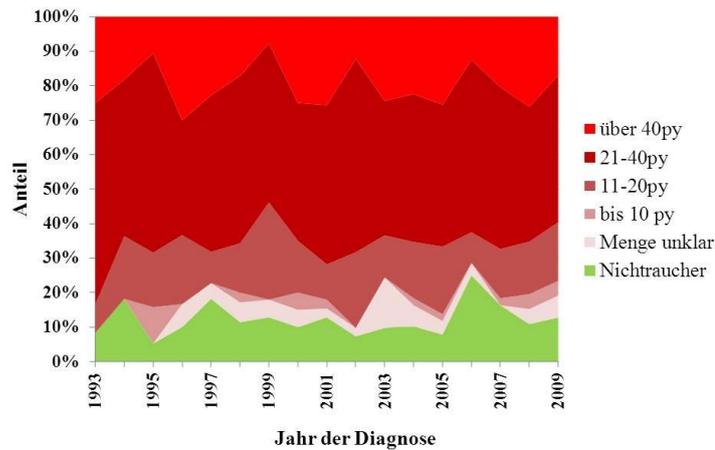


Abb. 3a Prozentualer Anteil Tabakkonsum bei Männern in py pro Jahr zwischen 1993 und 2009

Tabakkonsum Frauen

N = 125

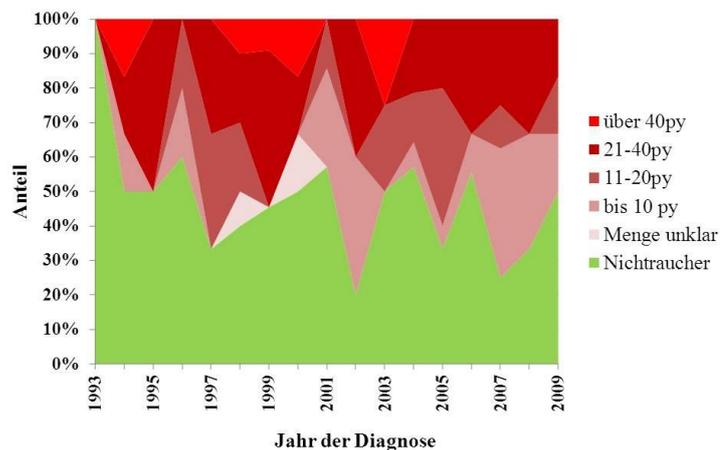


Abb. 3b Prozentualer Anteil Tabakkonsum bei Frauen in py pro Jahr zwischen 1993 und 2009

Betrachtet man den Alkoholkonsum bei den Patienten, bei denen dazu Angaben vorhanden waren über den Zeitraum von 1993 bis 2009 unter Berücksichtigung der konsumierten Menge und des Geschlechtes der Patienten, so zeigt sich auch hier bei den Männern ein mit etwa 50 % sehr viel höherer Anteil von starken Alkoholkonsumenten mit über 60 g Alkohol pro Tag als bei den Frauen, bei denen der Anteil der Frauen mit einem Alkoholkonsum von 60g pro Tag bei nur etwa 20% liegt. Der Anteil der Nichttrinker ist bei den weiblichen Patienten mit etwa 50 % deutlich höher als bei den männlichen Patienten (Abb. 3c und 3d).

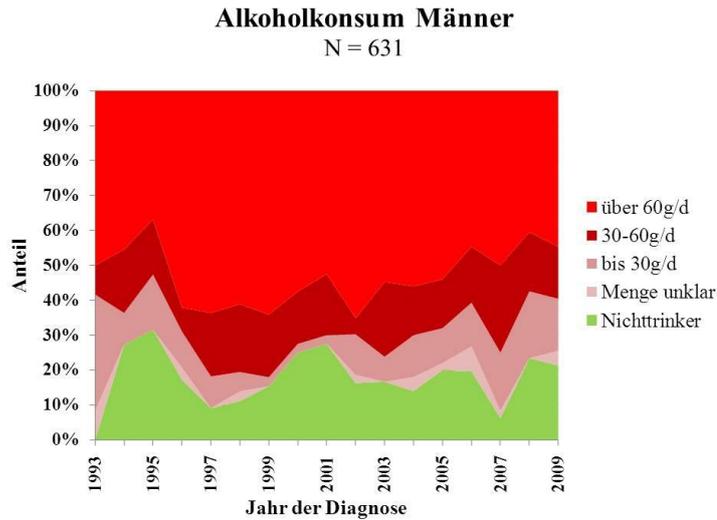


Abb. 3c Prozentualer Anteil Alkoholkonsum Männer in g/d pro Jahr zwischen 1993 und 2009

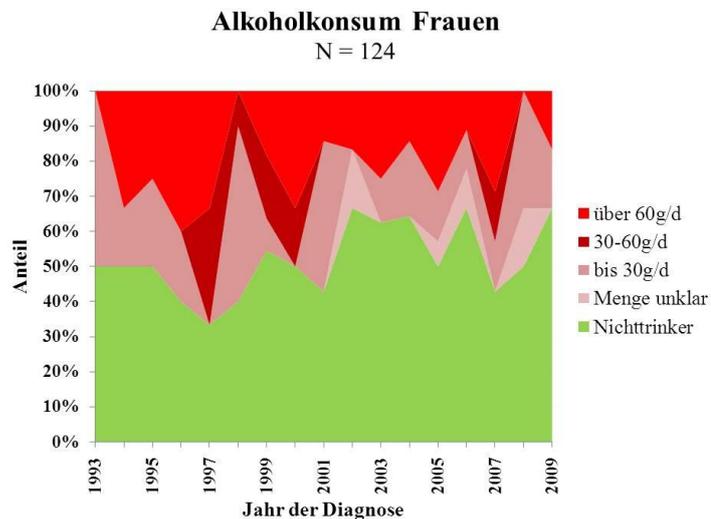


Abb. 3d Prozentualer Anteil Alkoholkonsum Frauen in g/d pro Jahr zwischen 1993 und 2009

Um Veränderungen im Risikoverhalten der Patienten bezüglich Tabak- und Alkoholkonsum zu untersuchen, erfolgte die Verwendung von Chi²-Tests für Mehrfeldertafeln getrennt für die Geschlechter. Es wurden für das Tabakrauchen folgende Gruppen gebildet: Nichtraucher, Konsum bis 10 py, 11 bis 20 py, 21 bis 40 py, größer 40 py sowie die Gruppe der Raucher ohne genaue Mengenangabe. Dementsprechend wurden für den Alkoholkonsum die Gruppen der Nichttrinker, des Konsums bis 30g/d, des Konsums von 30 bis 60 g/d sowie über 60g/d und die Gruppe der Alkoholkonsumenten ohne genaue Mengenangabe gebildet. Somit ergaben sich für das Rauchen ein Freiheitsgrad von 10 und den Alkoholkonsum ein Freiheitsgrad von 8. Entsprechend liegt die Signifikanzschwelle für p=0,05 beim Rauchen bei Chi²=18,307 und beim Alkohol bei Chi²= 15,507 (146). Unter Betrachtung der Rohdaten für die in Abb. 4a, 4b, 4c und

4d dargestellten Daten findet sich für das Rauchen für Männer ein χ^2 von 14,398 und für Frauen von 11,889. Für den Alkoholkonsum liegt der χ^2 Wert für Männer bei 15,402 und für Frauen bei 6,056. Somit zeigen sich über den Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Verschiebungen im Alkohol und Tabakkonsum der Patienten, wie auch bei der Betrachtung nach Trennung der Geschlechter.

Untersucht man den Alkoholkonsum in Abhängigkeit vom Tabakkonsum, so zeigt sich, dass der größte Anteil der Patienten mehr als 60 g Alkohol pro Tag konsumiert. Von diesen wiederum konsumierten die meisten zwischen 21 und 40 py bis zur Diagnosestellung. Bezüglich des Tabakkonsums ist ersichtlich, dass der Hauptanteil der Raucher mehr als 10 py konsumiert. Patienten mit einem niedrigen Tabakkonsum von unter 11 py sind in der Minderheit. Ebenso machen Patienten, die weder rauchen noch trinken einen größeren Anteil im Patientenkollektiv aus. Allerdings sind sie verglichen mit Konsumenten des einen und / oder des anderen Genussmittels in der Minderheit. (Abb. 4e)

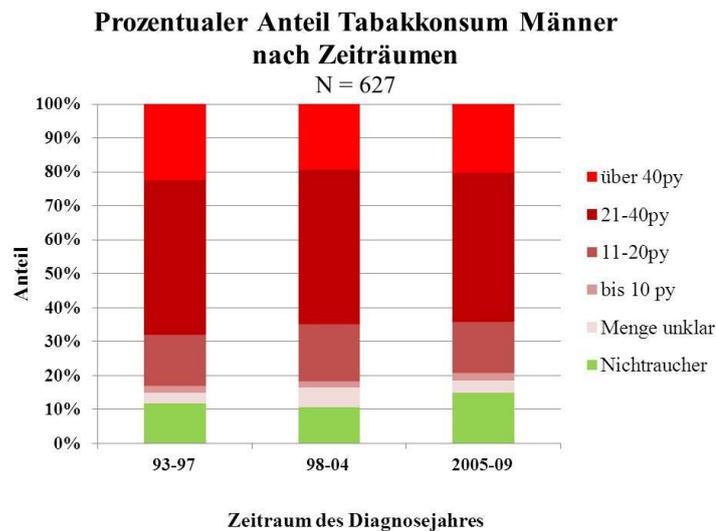


Abb. 4a Prozentualer Anteil des Tabakkonsums in py bei Männern in den Zeiträumen 1993 – 1997, 1998 – 2004 und 2005 – 2009

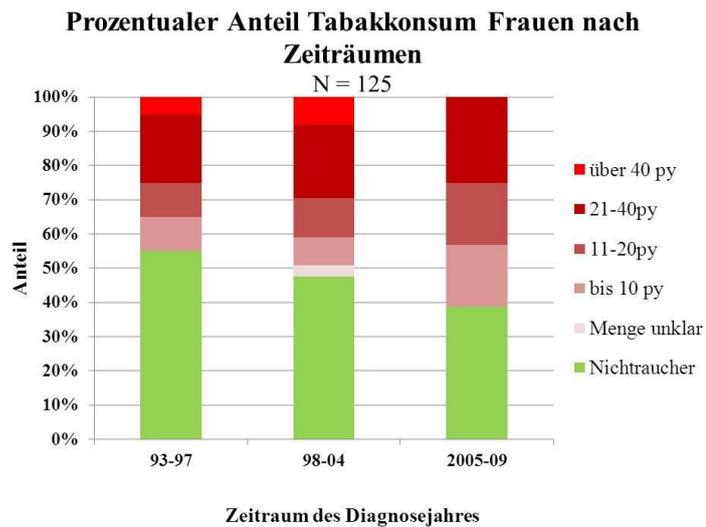


Abb. 4b Prozentualer Anteil des Tabakkonsums in py bei Frauen in den Zeiträumen 1993 – 1997, 1998 – 2004 und 2005 – 2009

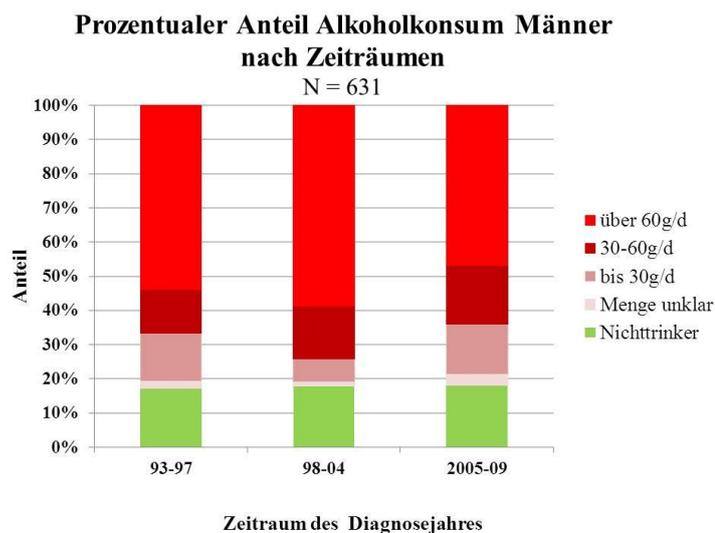


Abb. 4c Prozentualer Anteil der Menge des Alkoholkonsums in g/d bei Männern in den Zeiträumen 1993 – 1997, 1998 – 2004 und 2005 – 2009

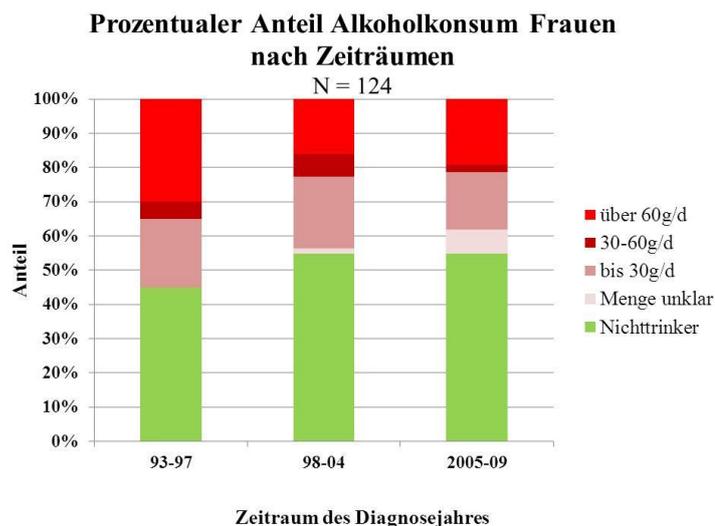


Abb. 4d Prozentualer Anteil der Menge des Alkoholkonsums in g/d bei Frauen in den Zeiträumen 1993 – 1997, 1998 – 2004 und 2005 – 2009

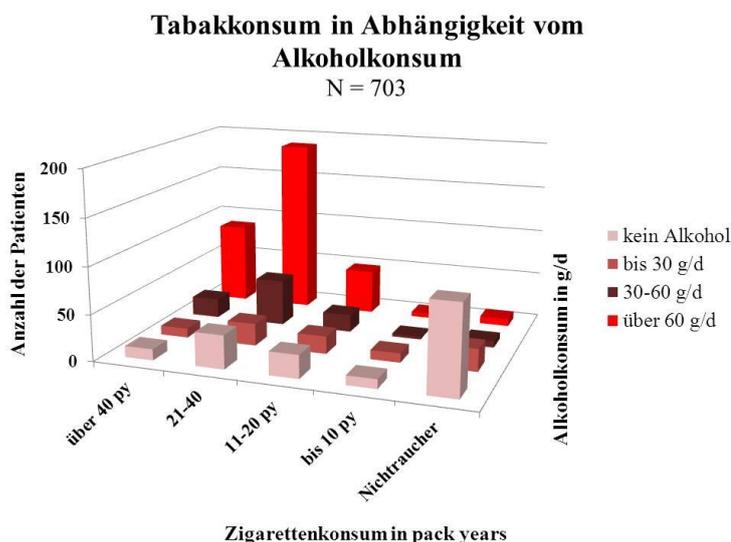


Abb. 4 e Tabakkonsum in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum für beide Geschlechter zusammen

Betrachtet man zunächst alle 1040 diagnostizierten Karzinome, so liegt das Patientenalter im Mittel bei 59,3 Jahren mit einem Median von 58,5 Jahren. Über den Beobachtungszeitraum zeigen sich keine klaren Änderungen im Altersdurchschnitt dieser Patienten (Abb. 5). So verhält es sich auch bei den 943 Patienten des näher untersuchten Kollektives. Bei diesen 943 Patienten liegt das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel bei 59,2 Jahren mit einem Median bei 58,6 Jahren. Bei den Männern liegt das mittlere Alter bei 58,8 Jahren mit einem Median von 58,5 Jahren. Damit liegt es niedriger als bei den Frauen, bei denen das mittlere Alter bei 61,9 Jahren mit einem Median bei 60,7 Jahren liegt. Untersucht man das Durchschnittsalter dieser 943 Patienten geschlechtsabhängig über die Zeit, so werden die weiblichen Patienten eher jünger, während die männlichen Patienten eher älter werden (Abb. 6a und 6b). Untersucht man das Alter

der 943 Patienten in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors, so zeigen sich über die Zeit weder bei den kleinen Tumoren T1 und T2 (Abb. 7a), noch bei den großen Tumoren T3 und T4 (Abb. 7b) Änderungen im Altersdurchschnitt. Untersucht man ausschließlich die Tonsillenkarcinome, als Karzinome mit einem ausdrücklichen Risikopotenzial für eine Beteiligung von HPV-Infektionen bei der Entstehung, hinsichtlich des Verlaufes des Patientenalters in 3 Zeiträumen von 1993 bis 1997, 1998 bis 2004 und von 2005 bis 2009, so zeigt sich insgesamt ein Anstieg der Zahl der Tonsillenkarcinome. Zusätzlich ergibt sich ein um 35,9% höherer Anstieg der Zahl diagnostizierter Tonsillenkarcinome in der Gruppe der unter Sechzigjährigen. Dies weist zusätzlich zur zahlenmäßigen Zunahme auch auf eine Akzeleration des Auftretens von Tonsillenkarcinomen bei jüngeren Patienten hin (Abb. 8).

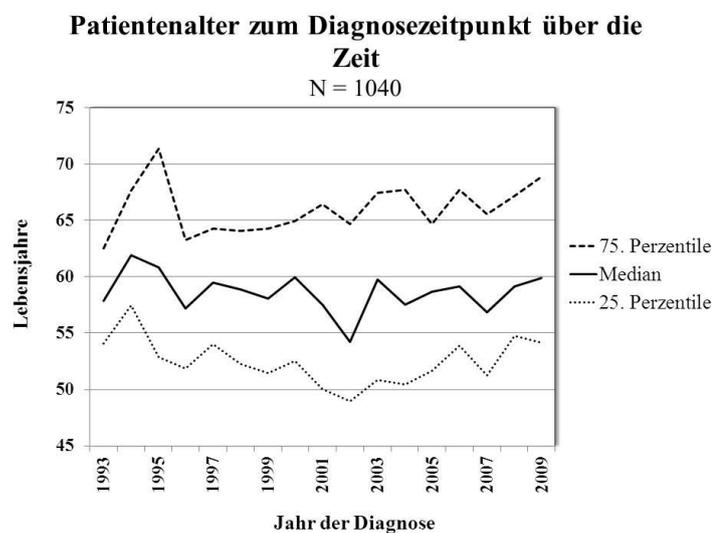


Abb. 5 Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt für alle 1040 Patienten nach Diagnosejahr

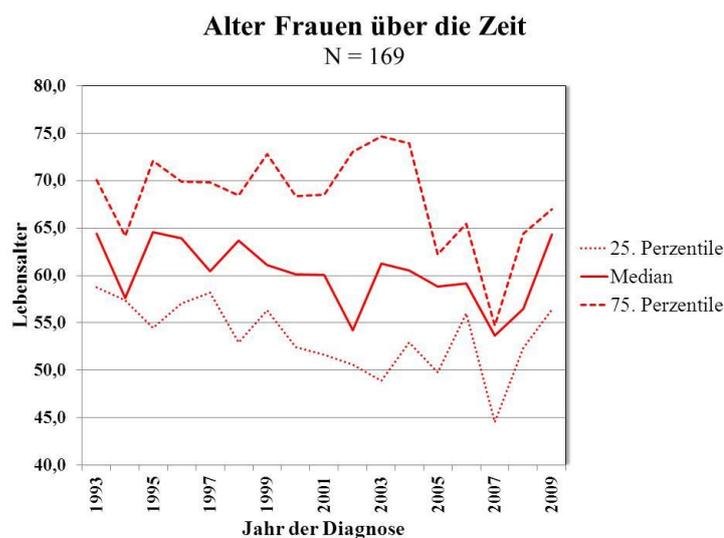


Abb. 6a Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt für Frauen nach Diagnosejahr

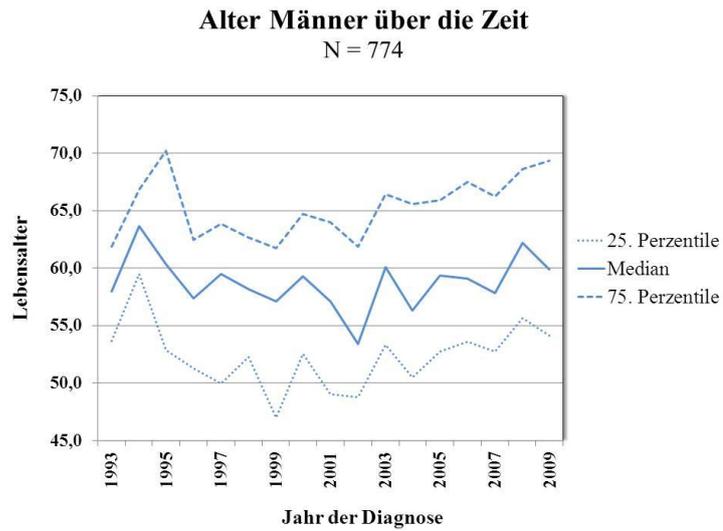


Abb. 6b Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt für Männer nach Diagnosejahr

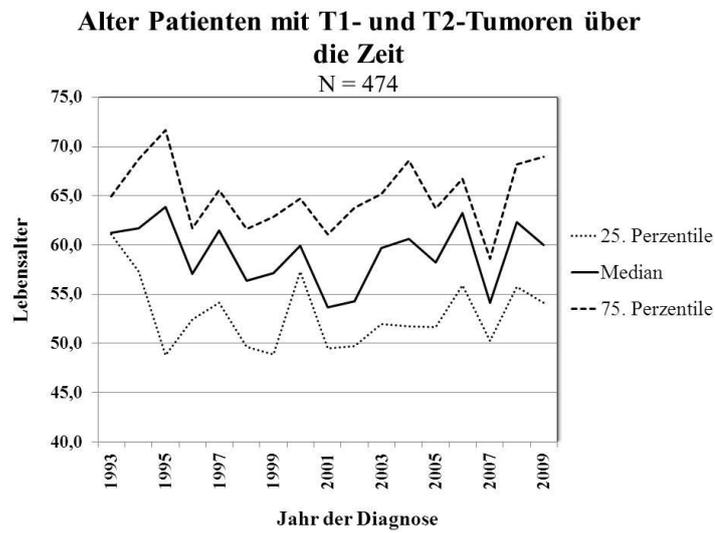


Abb. 7a Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt bei T1- und T2-Tumoren nach Diagnosejahr

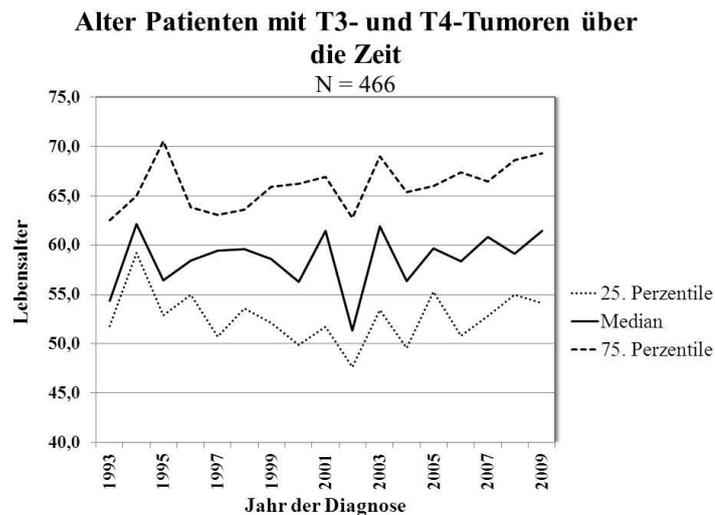


Abb. 7b Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt bei T3- und T4-Tumoren nach Diagnosejahr

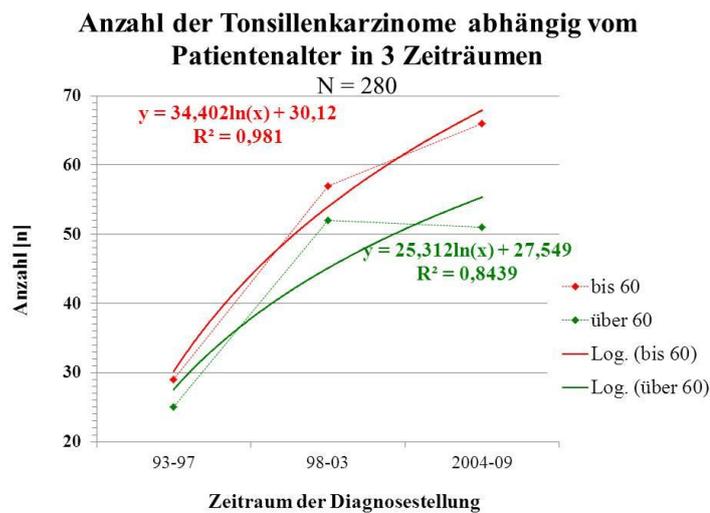


Abb. 8 Anzahl der mit C09 kodierten Tumoren in den Zeiträumen 1993 bis 1997, 1998 bis 2003 und 2004 bis 2009 in Abhängigkeit vom Patientenalter bis 60 und über 60 Jahre

4. 1. 2. Pathohistologische Daten

Unter den 943 untersuchten Patienten gibt es 110 Karzinome im UICC-Stadium I (11,66 %), 103 Karzinome im UICC-Stadium II (10,92 %), 134 Karzinome im UICC-Stadium III (14,21 %) und 596 Karzinome im UICC-Stadium IV (63,20 %). Dabei ist der Anteil an Karzinomen im UICC-Stadium I bei den Frauen mit 17,75 % etwas höher als bei den Männern, bei denen der Anteil an Karzinomen im UICC-Stadium I bei 10,34 % liegt. Mit 55,03 % ist der Anteil an Karzinomen im UICC-Stadium IV bei den Frauen geringer als bei den Männern, bei denen er bei 64,99 % liegt. Berechnet man mit Hilfe des Chi²-Test, ob ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des UICC-Stadiums des Tumors bei Erstdiagnose besteht indem man Tumoren des UICC-Stadium IV gegen alle anderen Stadien vergleicht, ist $\chi^2=5,914$ (für $p = 0,05$ ist $\chi^2=3,841$). Somit wird bei Frauen ein HNSCC in einem signifikant früheren UICC-Stadium diagnostiziert als bei Männern. Betrachtet man die Verteilung der UICC-Stadien über den beobachteten Zeitraum von 1993 bis 2009, so zeigt sich dass die Verteilung der Tumorstadien mit etwa 40 % der Karzinome in den UICC-Stadien I bis III und etwa 60% der Karzinome im UICC-Stadium IV über den beobachteten Zeitraum etwa gleich bleibt (Abb. 9a). Von den 943 untersuchten Karzinomen sind 195 Karzinome T1-Karzinome (20,68 %), 279 Karzinome sind T2-Karzinome (29,59 %), 193 Karzinome sind T3-Karzinome (20,47 %) und 273 Karzinome sind T4-Karzinome (28,95 %). Auch hier ist der Anteil der kleinen Primärtumoren der T-Kategorie T1 bei den Frauen mit 30,77 % größer als bei den Männern mit 18,48 %. Betrachtet

man die relative Verteilung dieser Größen des Primärtumors über den untersuchten Zeitraum, so zeigt sich ein geringer Anstieg der kleinen Primärtumoren der Kategorien T1 und T2. Die drei Karzinome mit unbekannter T-Kategorie konnten aufgrund ihres Lymphknotenstatus einem UICC-Stadium zugeordnet werden und wurden somit in der Analyse des Patientenkollektivs mitberücksichtigt (Abb. 9b).

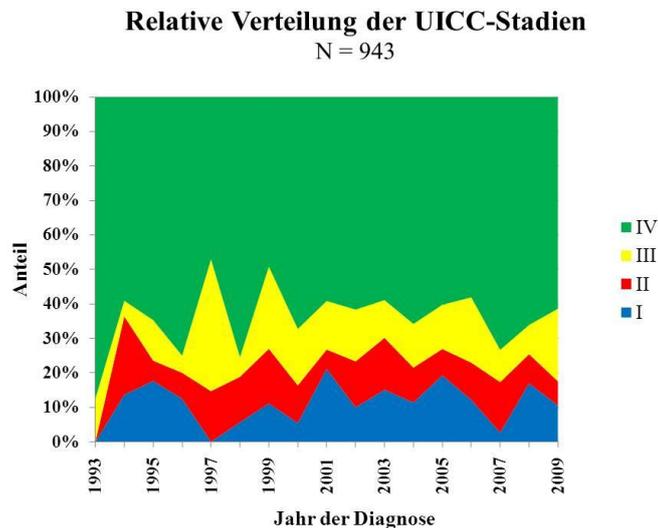


Abb. 9a Relativer Anteil der UICC-Stadien nach Diagnosejahr zwischen 1993 und 2009

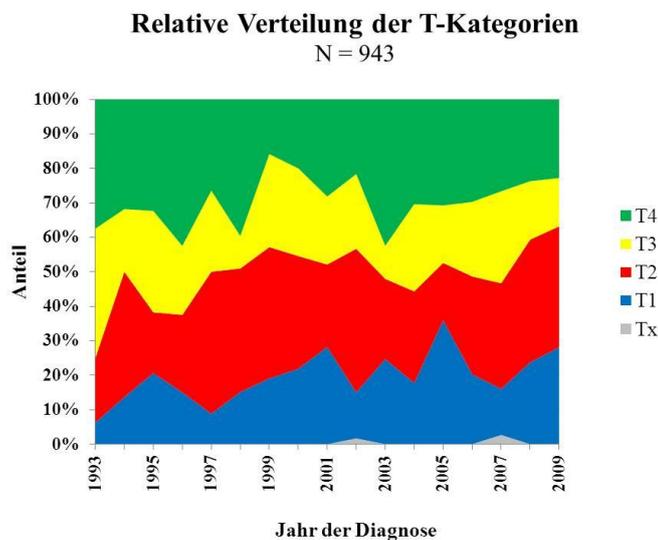


Abb. 9b Relativer Anteil der T-Kategorien nach Diagnosejahr zwischen 1993 und 2009

Hinsichtlich der N-Kategorie, also des Status der regionären Lymphknoten befanden sich 27,78 % der Karzinome im N0-Status, besaßen also tumorfreie regionäre Lymphknoten. 13,36 % der Karzinome zählten zur N1-Kategorie, 48,35 % zur N2-Kategorie und 6,89 % zur N3-Kategorie. Bei 3,61 % der Karzinome fanden sich keine Angaben zum Status der regionären Lymphknoten. Untersucht man den N-Status der Tumoren in Abhängigkeit von der Lokalisation des

Primärtumors, also vom ICD-10-Code, so zeigt sich, dass im untersuchten Patientenkollektiv bei Karzinomen der Zunge und des Mundbodens das Verhältnis von tumorfreien zu tumorinfiltrierten Lymphknoten etwa gleich ist. Karzinome des Gaumens haben mit 64,1 % nicht infiltrierter Lymphknoten am seltensten Lymphknotenmetastasen. Karzinome der Tonsillen, Karzinome anderer Lokalisationen des Oropharynx und Karzinome des Zungengrundes haben mit 73,9 %, 77,9 % und 78,3 % am häufigsten von Tumorzellen infiltrierte regionale Lymphknoten. (Tab. 1).

ICD-10	N-negativ	N-neg in %	N-positiv	N-pos in %	N-unklar	N-unklar in %
C01.-	20	18,9	83	78,3	3	2,8
C02.-	59	45,7	66	51,2	4	3,1
C04.-	30	47,6	26	41,3	7	11,1
C05.-	25	64,1	13	33,3	1	2,6
C09.-	70	25	207	73,9	3	1,1
C10.-	58	17,8	254	77,9	14	4,3

Tab. 1 Lymphknotenstatus in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation Zungengrund (C01), Zunge (C02), Mundboden (C04), Gaumen (C05), Tonsillen (C09) und Oropharynx (C10)

Betrachtet man die 943 untersuchten Karzinome hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors entsprechend der ICD-10 Diagnoseschlüssel befindet sich der größte Anteil der Karzinome mit 34,57 % im Oropharynx, der geringste Anteil mit 4,14 % befindet sich im Bereich des Gaumens. Bei den weiblichen Patienten hingegen befindet sich der größte Teil der Karzinome mit 40,83 % im Bereich der Tonsillen. Hinsichtlich der Zuordnung zu einer bestimmten Lokalisation anhand der verwendeten ICD-10 ist allerdings zu beachten, dass die Verwendung der ICD-10 im klinischen Alltag wohl teilweise zu ungenauen Verschlüsselungen führen kann. So können zum Beispiel große Tumore der Tonsillenloge auch als Tumoren der Pharynxseitenwand verschlüsselt werden. Betrachtet man den Differenzierungsgrad der untersuchten Karzinome sind 5,7 % gut differenziert, 66,3 % mäßig differenziert, 23,9 % schlecht differenziert und bei 4,1 % der untersuchten Karzinome waren keine Angaben zum Differenzierungsgrad vorhanden. Zu den weiteren histologischen Tumormerkmalen, die in der Datenbank erfasst werden können, gehören die Invasion in venöse Gefäße, die Invasion der Tumorzellen in Lymphgefäße und die perineurale Invasion von Tumorzellen. Diese Zusatzkriterien wurden erst 2002 in der TNM-Klassifikation für Tumoren etabliert, so dass bei den untersuchten Karzinomen zu diesen histologischen Kriterien in 62,57 % bis 71,90 % der Fälle keine Aussagen vorhanden sind. Daher

wurden diese Parameter nicht in die weitere Untersuchung einbezogen. Hinsichtlich der Resektionsränder erfolgte bei 47,72 % der Karzinome eine Entfernung im Gesunden, bei 3,29 % der Karzinome waren die Resektionsränder mikroskopisch infiltriert und bei 1,48 % der Patienten waren die Resektionsränder makroskopisch vom Tumor infiltriert. Dabei finden sich in der Tumordatenbank keine ausreichenden Angaben zum Abstand der Ränder in mm. Bei 16,54 % der operierten Patienten waren keine Angaben zum Status der Resektionsränder vorhanden, da diese besonders bei den Patienten aus den 1990er Jahren noch nicht vorlagen.

4. 1. 3. Therapiedaten

Beim untersuchten Patientenkollektiv wurden 12,83 % der Patienten durch eine alleinige Operation therapiert, 14,95 % der Patienten erhielten eine alleinige Bestrahlung, 33,09 % der Patienten wurden operiert und im Anschluss bestrahlt, 23,12 % der Patienten wurden operiert und erhielten eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie und 11,56 % der Patienten erhielten eine primäre kombinierte Radiochemotherapie. 4,45 % der Patienten waren keiner kurativen Therapie mehr zugänglich. Betrachtet man die relative Verteilung der angewandten Therapien über den Beobachtungszeitraum von 1993 bis 2009, so zeigt sich, dass der Anteil von monomodalen Therapien wie Bestrahlung oder Operation mit jeweils circa 15 % über die Zeit etwa gleich bleibt. Eine Zunahme zeigt sich ab etwa dem Jahr 2002 für den Einsatz einer zusätzlichen Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung. Dahingegen kommt es ab diesem Jahr zu einer Abnahme der operativen Therapie mit einer alleinigen adjuvanten Bestrahlung. Ab dem Jahr 2007 zeigt sich dann wieder ein leichter Abfall des Einsatzes der adjuvanten Chemotherapie (Abb. 10). Betrachtet man die angewandten Therapiemodalitäten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des therapierten Karzinoms zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Karzinomen der Stadien I und II und fortgeschrittenen Karzinomen der Stadien III und IV. Bei Karzinomen in den frühen Stadien I und II machen monomodale Therapien, also die alleinige OP oder die alleinige Bestrahlung etwa 40 % der angewandten Therapien aus, wobei in der Regel die alleinige Operation der alleinigen Bestrahlung vorgezogen wurde. Etwa die Hälfte der angewandten Therapien stellt die operative Resektion mit anschließender Bestrahlung dar, wobei ab etwa dem Jahr 2004 ein geringer Abfall dieser Therapie zugunsten der alleinigen Operation zu verzeichnen ist.

Relative Häufigkeit der Therapien über die Zeit

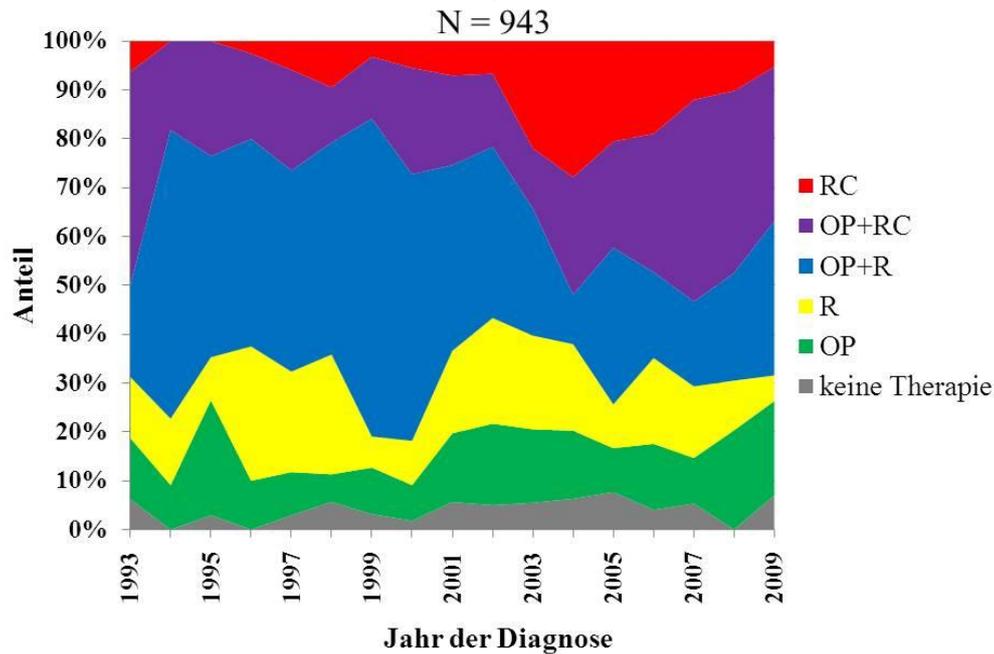


Abb. 10 Relativer Anteil der Primärtherapien nach Diagnosejahr für alle Stadien

Nur circa 10 % der angewandten Therapien bei Karzinomen der Stadien I und II beinhalten eine systemische Chemotherapie (Abb. 11a). Im Gegensatz dazu ist die systemische Chemotherapie bei Karzinomen der Stadien III und IV bei 30 bis 60 % der Karzinome ein Teil der Therapie. Dabei zeigt sich auch hier deutlich ein Anstieg des Anteils der eine Chemotherapie enthaltenden Therapiekonzepte ab etwa dem Jahr 2002 um circa das Doppelte. Ab diesem Jahr findet sich daher ein Abfall der Anzahl derjenigen Karzinome, die durch eine Operation mit alleiniger adjuvanter Bestrahlung therapiert wurden. Der Anteil der monomodalen Therapien ist bei den fortgeschrittenen Karzinomen der Stadien III und IV mit etwa 20 % kleiner als bei den frühen Karzinomen der Stadien I und II. Bei den fortgeschrittenen Karzinomen ist auch der Anteil derjenigen Patienten, die keine kurative Therapie erhielten größer als bei den früheren Stadien (Abb. 11b).

Therapien UICC Stadien I + II über die Zeit
N = 213

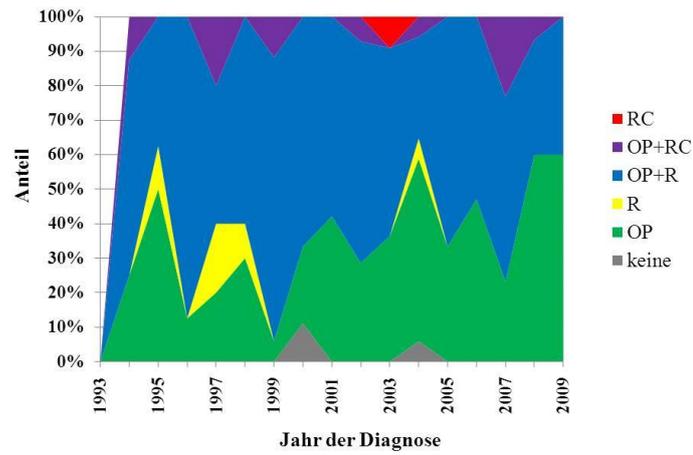


Abb. 11a Relativer Anteil der Primärtherapie nach Diagnosejahr für Karzinome der Stadien I und II

Therapien UICC-Stadien III + IV über die Zeit
N = 730

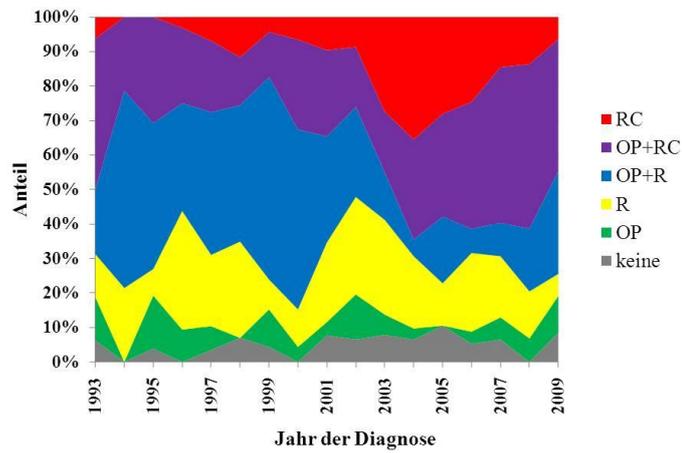


Abb. 11b Relativer Anteil der Primärtherapie nach Diagnosejahr für Karzinome der Stadien III und IV

	OP	OP+R	OP+RC	R	RC	BSC
1993	2	3	7	2	1	1
1994	0	8	3	3	0	0
1995	4	11	8	2	0	1
1996	3	10	7	11	1	0
1997	2	12	6	6	2	1
1998	0	17	6	12	5	3
1999	5	27	6	4	2	2
2000	2	24	12	5	3	0
2001	2	16	13	12	5	4
2002	6	12	8	13	4	3
2003	3	7	9	14	14	4
2004	2	3	18	13	22	4
2005	0	11	17	7	16	6
2006	2	4	21	13	14	3
2007	4	6	28	11	9	4
2008	3	8	21	6	6	0
2009	5	14	18	3	3	4

Tab. 2 Absolute Häufigkeiten der angewandten Therapien für die Stadien III und IV in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnose

4. 1. 4. Verlaufsdaten

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit im Patientenkollektiv beträgt 32,3 Monate mit einer Spanne von 0 bis 178,5 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 23,8 Monaten. Betrachtet man die 943 behandelten Karzinome im weiteren Nachsorgeverlauf, so kam es bei 324 der behandelten Karzinome, also bei 34,4 % der Patienten zum Auftreten eines Rezidivs. Bei den Männern kam es bei 35,1 % zum Auftreten eines Rezidivs, bei den Frauen traten mit 30,8 % Rezidive etwas seltener auf. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs liegt bei 19,6 Monaten mit einer Zeitspanne von 3 bis 178,5 Monaten und einer medianen Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs von 12,2 Monaten. Unter den Rezidiven, die einem UICC-Stadium zuzuordnen waren, bilden Rezidive im Stadium IVC bei 74 Patienten (22,84 % der Rezidive) den größten Teil der aufgetretenen Rezidive. Rezidive im Stadium IVA folgen mit 57 Rezidiven (17,59 %) an zweiter Stelle. Bei den meisten (42,59 %) der aufgetretenen Rezidive ist jedoch aufgrund unzureichender Daten die Zuordnung zu einem UICC-Stadium nicht möglich (Abb. 12a). Betrachtet man die Verteilung der Stadien der Rezidive in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten, so zeigt sich dass der Anteil der Frauen bei Rezidiven der Stadien I bis III relativ betrachtet höher ist als bei Rezidiven der Stadien IVA bis IVC (Abb. 12b).

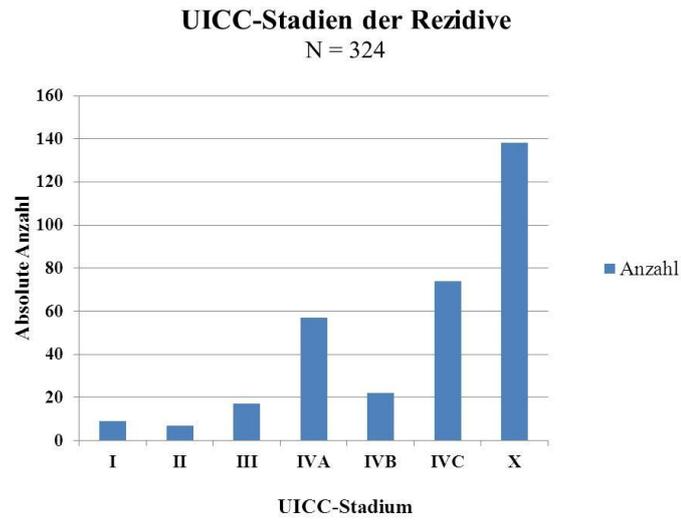


Abb. 12a UICC-Stadien der aufgetretenen Rezidive

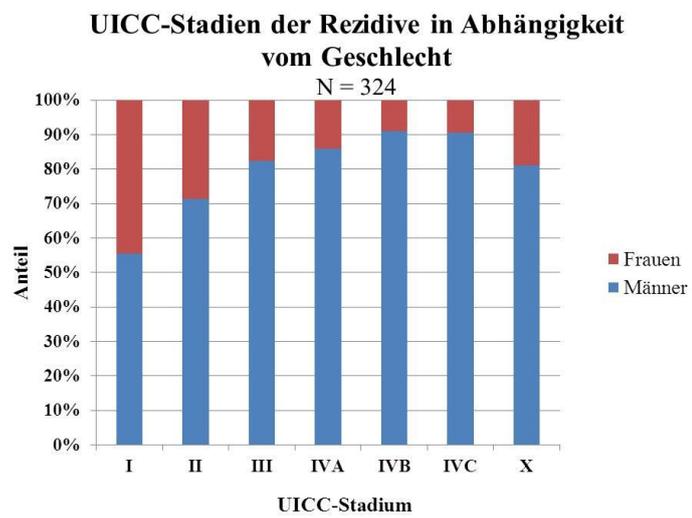


Abb. 12b Geschlechtsverteilung bei den Rezidiven untergliedert nach UICC-Stadien

4. 2. Einfluss auf das Überleben durch

4. 2. 1. Klinische Daten

Untersucht man das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten zeigen Frauen ein besseres Gesamtüberleben als männliche Patienten ($p=0,003$). Bei den Frauen liegt das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei etwa 50 % während es bei den Männern bei etwa 40 % liegt (Abb. 13). Auch in Abhängigkeit vom Alter der Patienten gibt es Unterschiede im Überleben. Zur Analyse wurden alle 943 Patienten in 3 Altersgruppen untergliedert. Patienten unter 60 Jahren, Patienten zwischen 60 und 70 Jahren und Patienten über 70 Jahren. Untersucht man das tumorspezifische und das Gesamtüberleben für alle UICC-Stadien in Abhängigkeit vom Patientenalter, so haben Patienten unter 60 Jahren und Patienten zwischen 60 und 70 Jahren keine statistische Differenz bei tumorspezifischem Überleben und Gesamtüberleben. Beides liegt in beiden Altersgruppen nach 5 Jahren bei etwa 50 %. Patienten über 70 Jahren haben mit knapp 40 % nach 5 Jahren sowohl ein schlechteres tumorspezifisches ($p=0,032$ gegenüber unter 60 Jahren und $p=0,038$ gegenüber 60-70 Jahren) als auch ein schlechteres Gesamtüberleben ($p=0,006$ gegenüber unter 60 Jahren und $p=0,019$ gegenüber 60-70 Jahren) (Abb. 14a und 14b).

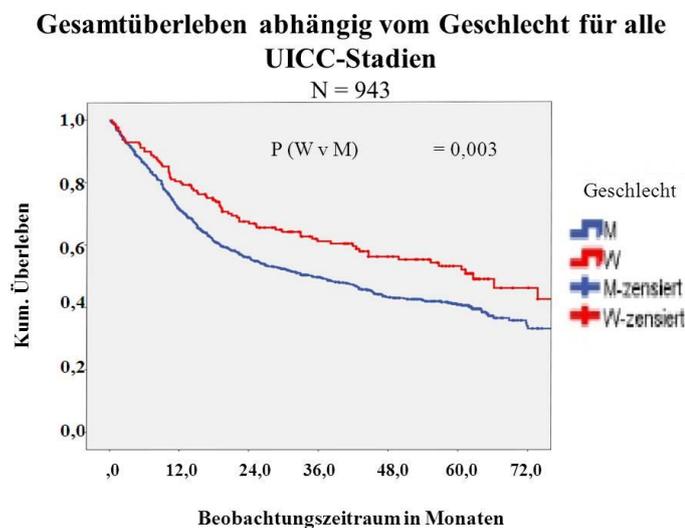


Abb. 13 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

Tumorspezifisches Überleben nach Altersgruppen für alle UICC-Stadien

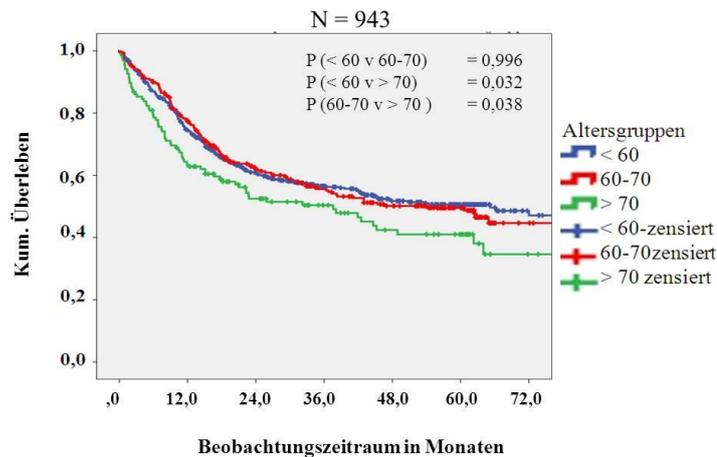


Abb. 14a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Gesamtüberleben nach Altersgruppen für alle UICC-Stadien

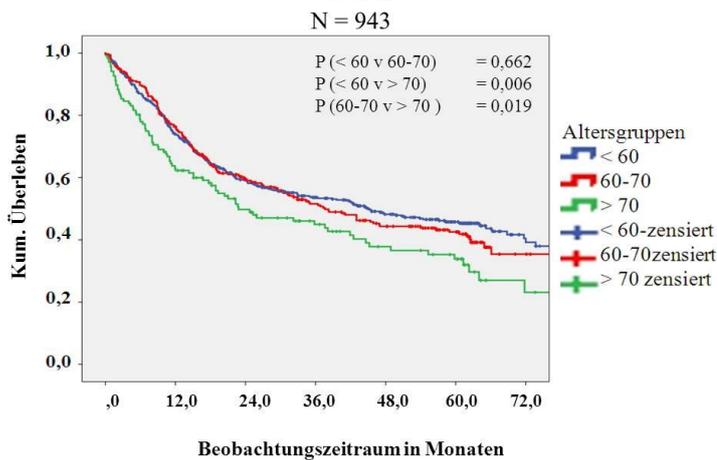


Abb. 14b Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Untersucht man das Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter noch einmal getrennt für kleine Tumore der UICC-Stadien I und II und für fortgeschrittene Tumore der UICC-Stadien III und IV, so zeigen Patienten der Altersgruppe unter 60 Jahren und zwischen 60 und 70 Jahren mit Tumoren der Stadien I und II keine statistisch signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Überleben und im Gesamtüberleben. Beides liegt nach 5 Jahren bei etwa 75 %. Patienten über 70 Jahre mit Tumoren der Stadien I und II zeigen mit circa 60 % nach 5 Jahren allerdings ein schlechteres tumorspezifisches Überleben ($p=0,013$ gegenüber unter 60 Jahren und $p=0,037$ gegenüber 60-70 Jahren) und mit circa 40 % nach 5 Jahren auch ein schlechteres Gesamtüberleben ($p<0,001$ gegenüber unter 60 Jahren und $p=0,002$ gegenüber 60-70 Jahren (Abb. 15a und 15b). Betrachtet man das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben

von Patienten mit Karzinomen der Stadien III und IV zusammen, zeigen diese mit etwa 40 % nach 5 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen (Abb. 15c und 15d).

Tumorspezifisches Überleben nach Altersgruppen für UICC-Stadien I und II

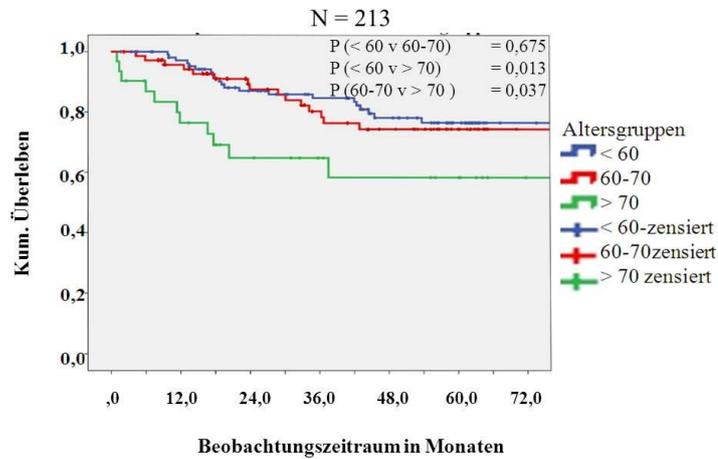


Abb. 15a tumorspezifisches Überleben Stadien I+II in Abhängigkeit von Altersgruppen

Gesamtüberleben nach Altersgruppen für UICC-Stadien I und II

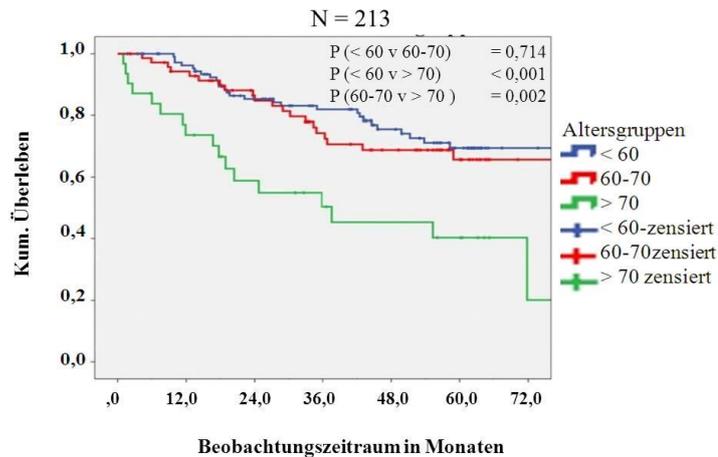


Abb. 15b Gesamtüberleben Stadium I+II in Abhängigkeit von Altersgruppen

Tumorspezifisches Überleben nach Altersgruppen für UICC-Stadien III und IV

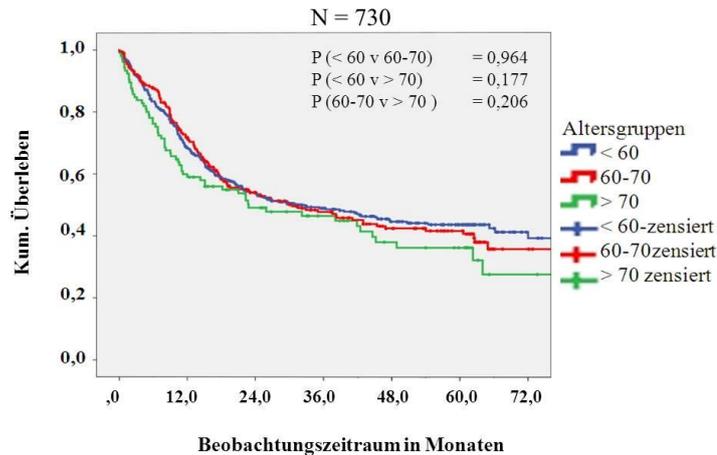


Abb. 15c tumorspezifisches Überleben Stadium III+IV in Abhängigkeit von Altersgruppen

Gesamtüberleben nach Altersgruppen für UICC-Stadien III und IV

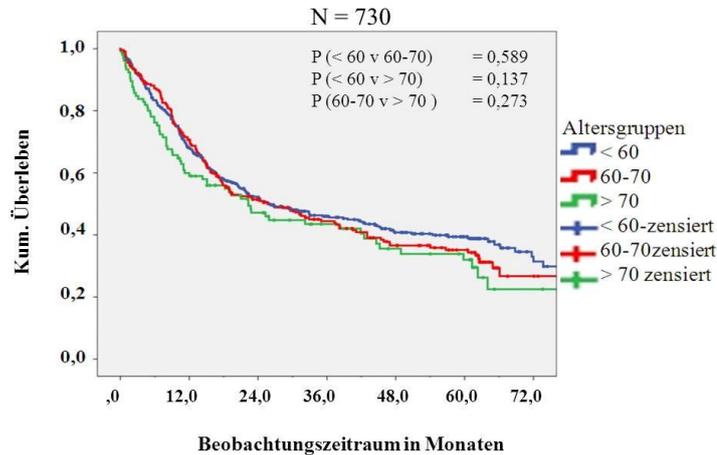


Abb. 15d Gesamtüberleben Stadium III+IV in Abhängigkeit von Altersgruppen

Untersucht man das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des vor der Diagnose bestehenden Alkoholkonsums, so zeigt sich das signifikant beste tumorspezifische Überleben für Patienten die anamnestisch keinen Alkohol konsumierten ($p < 0,001$ gegenüber über 60 g/d und gegenüber keinen Angaben zum Alkoholkonsum, $p = 0,003$ gegenüber Alkoholkonsum unklarer Menge, $p = 0,005$ gegenüber 30 bis 60 g/d und $p = 0,017$ gegenüber weniger 30 g/d). Zwischen dem tumorspezifischen Überleben von Patienten mit Alkoholkonsum bis 60 g/d, mit Alkoholkonsum unklarer Menge und mit fehlenden Angaben zum Alkoholkonsum gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Überleben. Patienten mit einem Alkoholkonsum von über 60 g/d zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied im tumorspezifischen Überleben verglichen mit Patienten, bei denen die Menge des konsumierten Alkohols nicht bekannt ist. Verglichen mit

allen anderen Patienten zeigen Patienten mit einem Alkoholkonsum über 60 g/d allerdings das schlechteste tumorspezifische Überleben ($p < 0,001$ gegenüber Nichttrinkern, weniger 30 g/d und 30 – 60 g/d und $p = 0,001$ gegenüber Patienten mit fehlenden Angaben zum Alkoholkonsum) (Abb. 16a). Auch beim Gesamtüberleben gibt es signifikante Unterschiede abhängig von der Menge des vor Diagnose konsumierten Alkohols. Patienten ohne Alkoholkonsum in der Anamnese unterscheiden sich beim Gesamtüberleben nicht signifikant von Patienten mit einem Alkoholkonsum unter 30 g/d. Allerdings zeigen sie ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben verglichen mit allen anderen Patientengruppen ($p < 0,001$ gegenüber mehr als 60 g/d und gegenüber Patienten ohne Angaben zum Alkoholkonsum, $p = 0,015$ gegenüber Patienten mit unklarer Menge des konsumierten Alkohols und $p = 0,017$ gegenüber 30 bis 60 g/d). Auch beim Gesamtüberleben zeigen Patienten mit einem Alkoholkonsum von über 60 g/d das signifikant schlechteste Überleben gegenüber allen anderen Patientengruppen, außer gegenüber Patienten, bei denen die Menge des konsumierten Alkohols nicht bekannt ist ($p < 0,001$ gegenüber Nichttrinkern, unter 30 g/d und 30 bis 60 g/d, $p = 0,001$ gegenüber Patienten zu deren Alkoholkonsum keine Angaben vorliegen) (Abb. 16b).

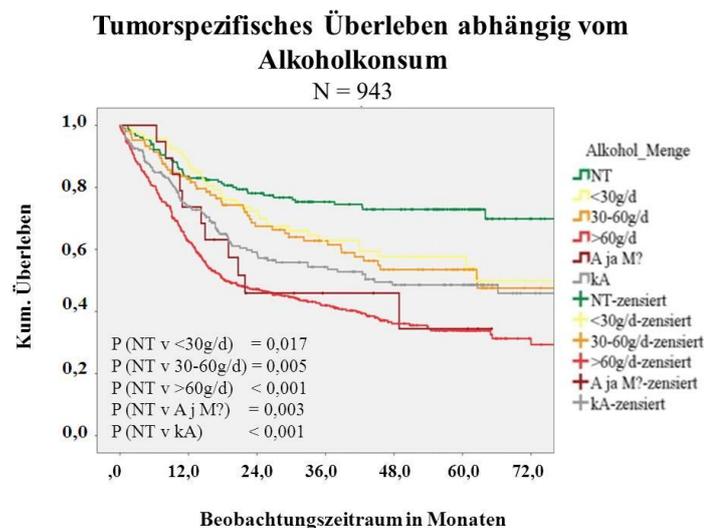


Abb. 16a Tumorspezifisches Überleben abhängig von der Menge des konsumierten Alkohols, NT = Nichttrinker, A ja M? = Alkoholkonsum unklarer Menge, kA = keine Angabe zum Alkoholkonsum

Gesamtüberleben abhängig vom Alkoholkonsum

N = 943

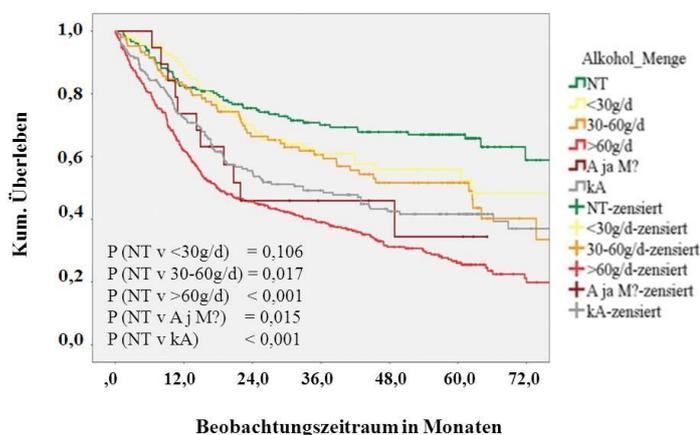


Abb. 16b Gesamtüberleben abhängig von der Menge des konsumierten Alkohols, NT = Nichttrinker, A ja M? = Alkoholkonsum unklarer Menge, kA = keine Angabe zum Alkoholkonsum

Untersucht man nur Patienten, die keinen Alkohol konsumieren und Patienten mit einem Alkoholkonsum von über 60 g/d hinsichtlich ihres tumorspezifischen Überlebens nach UICC-Stadien der diagnostizierten Karzinome, so zeigt sich, dass Patienten, die keinen Alkohol vor Diagnose konsumierten auch bei gleichen UICC-Stadien der Karzinome ein besseres Überleben zeigen. So liegt bei Nichttrinkern das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren bei etwa 90 % für Karzinome des UICC-Stadium I, bei etwa 80 % für Karzinome im Stadium II und III und bei etwa 65 % für Karzinome im Stadium IV (Abb. 16c). Bei Patienten mit einem Alkoholkonsum von über 60 g/d zeigt sich hingegen nach 5 Jahren ein tumorspezifisches Überleben von 75 % für Karzinome des Stadium I, von etwa 65 % für Karzinome des Stadium II, von circa 60 % für Karzinome des Stadium III und von etwa 25 % für Karzinome des Stadium IV (Abb. 16d).

Tumorspezifisches Überleben bei Nichttrinkern abhängig vom UICC-Stadium

N = 179

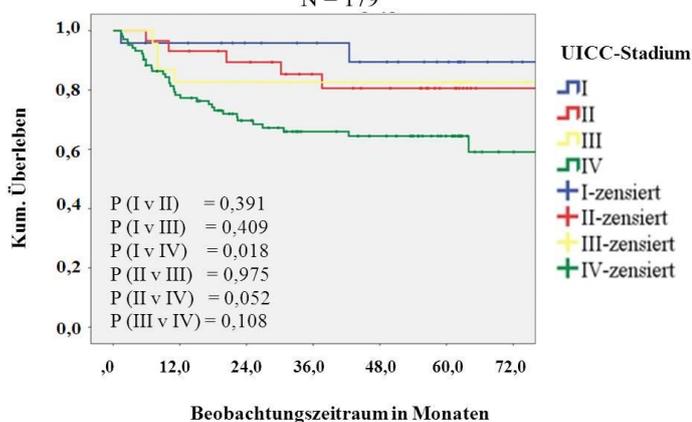


Abb. 16c Tumorspezifisches Überleben bei Nichttrinkern in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Tumorspezifisches Überleben bei Alkoholkonsum über 60 g/d abhängig vom UICC-Stadium

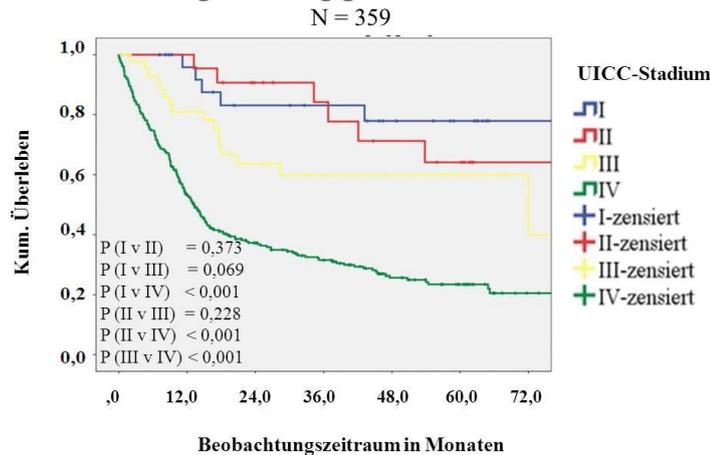


Abb. 16d Tumorspezifisches Überleben Alkohol über 60 g/d abhängig vom UICC-Stadium

Betrachtet man den Einfluss der bis zur Diagnosestellung konsumierten Tabakmengen auf das tumorspezifische Überleben zeigen Nichtraucher keinen signifikanten Unterschied verglichen mit Patienten mit einem Tabakkonsum bis zu 10 py. Gegenüber allen anderen Gruppen zeigen Nichtraucher ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben ($p < 0,001$ gegenüber 21 – 40 py, über 40 py und gegenüber Patienten, bei denen keine Angaben zum Tabakkonsum vorliegen, $p = 0,001$ gegenüber Patienten, bei denen die konsumierte Menge unbekannt ist, $p = 0,007$ gegenüber 11 – 20 py). Patienten mit einem Tabakkonsum von bis zu 10 py zeigen ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben gegenüber Patienten mit einem Tabakkonsum von 21 bis 40 py ($p = 0,007$), von über 40 py ($p = 0,004$), von unbekannter Menge ($p = 0,014$) und auch gegenüber Patienten, bei denen keine Angaben zum Tabakkonsum vorliegen ($p = 0,015$). Keine Unterschiede im tumorspezifischen Überleben zeigen sie verglichen mit Nichtrauchern und Patienten mit einem Tabakkonsum von 11 bis 20 py. Alle anderen Patientengruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen Überleben (Abb. 17a). Auch beim Gesamtüberleben zeigen Nichtraucher ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem Tabakkonsum von 11 bis 20 py ($p = 0,017$), von 21 bis 40 py ($p < 0,001$), von über 40 py ($p < 0,001$), von unbekannter Tabakmenge ($p = 0,001$) und als Patienten bei denen keine Angaben zum Tabakkonsum vorliegen ($p < 0,001$). Auch beim Gesamtüberleben gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Nichtrauchern und Patienten mit einem Tabakkonsum bis zu 10 py. Patienten mit einem Tabakkonsum bis zu 10 py zeigen ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit einem Tabakkonsum von 21 bis 40 py ($p = 0,008$), über 40 py ($p = 0,001$), mit unbekannter Tabakmenge ($p = 0,017$) und als Patienten zu denen keine Angaben zum Tabakkonsum vorliegen ($p = 0,019$). Patienten mit einem Tabakkonsum von über 40 py

unterscheiden sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens signifikant gegenüber Patienten ohne jeglichen Tabakkonsum ($p < 0,001$), mit einem Tabakkonsum von bis zu 10 py ($p = 0,001$) und mit einem Tabakkonsum von 11 bis 20 py ($p = 0,003$). Alle anderen Unterschiede im Gesamtüberleben sind nicht signifikant (Abb. 17b).

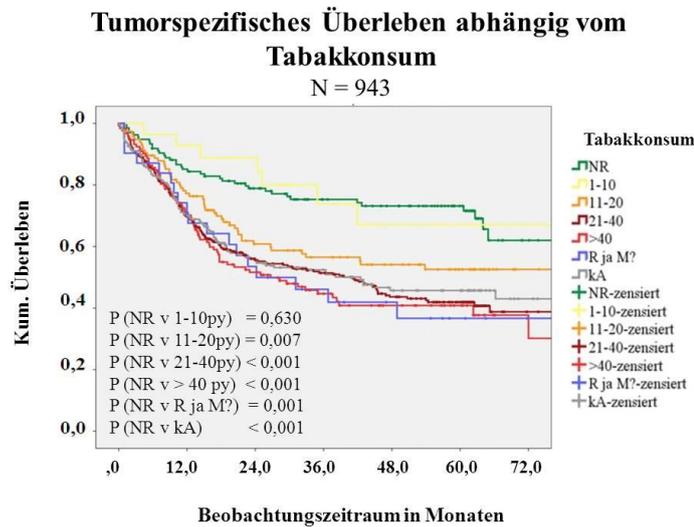


Abb. 17a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Tabakkonsum, Mengen in py, NR=Nichtraucher, R ja M? = Tabakkonsum unbekannter Menge, kA = keine Angabe zum Tabakkonsum

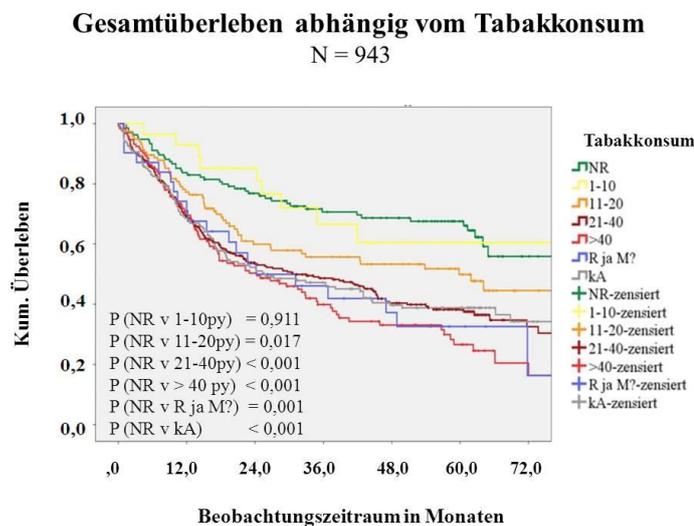


Abb. 17b Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tabakkonsum, Mengen in py, NR=Nichtraucher, R ja M? = Tabakkonsum unbekannter Menge, kA = keine Angabe zum Tabakkonsum

Untersucht man nur Patienten, die keinen Tabak konsumieren und Patienten mit einem Tabakkonsum von über 40 py hinsichtlich ihres tumorspezifischen Überlebens in Abhängigkeit der UICC-Stadien der diagnostizierten Karzinome, so zeigt sich, dass Patienten, die keinen Tabak vor Diagnose konsumierten auch bei gleichen UICC-Stadien der Karzinome ein besseres

Überleben zeigen. So liegt bei Nichtrauchern das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren bei etwa 90 % für Karzinome des UICC-Stadium I, bei etwa 80 % für Karzinome im Stadium II, bei etwa 85 % für Karzinome des Stadium III und bei etwa 65 % für Karzinome im Stadium IV (Abb. 17c). Bei Patienten mit einem Tabakkonsum von über 40 py zeigt sich hingegen nach 5 Jahren ein tumorspezifisches Überleben von 90 % für Karzinome des Stadium I, von etwa 65 % für Karzinome des Stadium II, von circa 50 % für Karzinome des Stadium III und von etwa 30 % für Karzinome des Stadium IV (Abb. 17d). Untersucht man das Überleben in Abhängigkeit vom Tabakkonsum getrennt für alle UICC-Stadien, so zeigen sich bei den vorliegenden Daten keine signifikanten Überlebensunterschiede bei den Stadien I bis III, wobei dies auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen sein könnte. Beim UICC-Stadium IV zeigen Nichtraucher gegenüber den Rauchern ab einem Tabakkonsum von über 10 py ein signifikant besseres Gesamt- und tumorspezifisches Überleben (Abb. 17e und 17f).

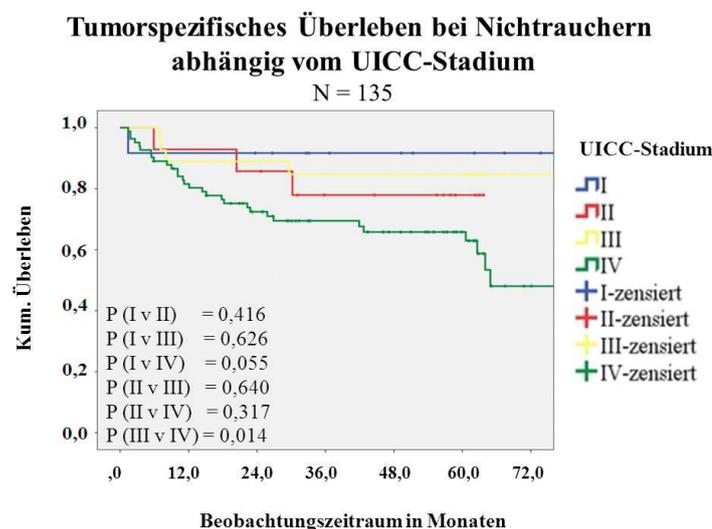


Abb. 17c Tumorspezifisches Überleben Nichtraucher abhängig vom UICC-Stadium

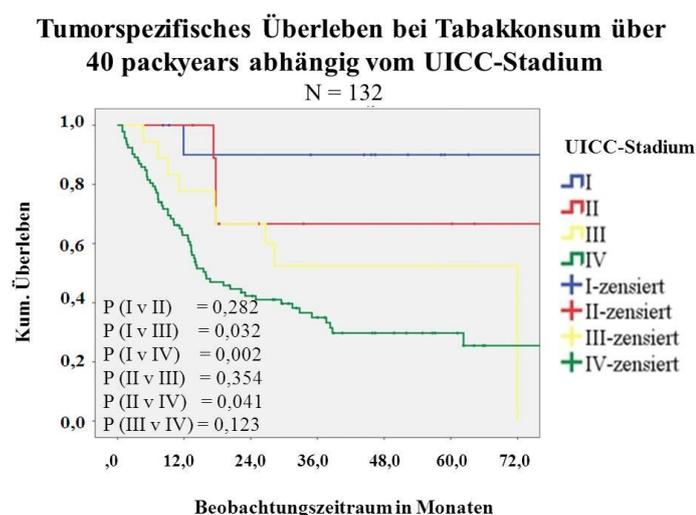


Abb. 17d Tumorspezifisches Überleben Tabakkonsum über 40 py abhängig vom UICC-Stadium

Gesamtüberleben abhängig vom Tabakkonsum für UICC Stadium IV

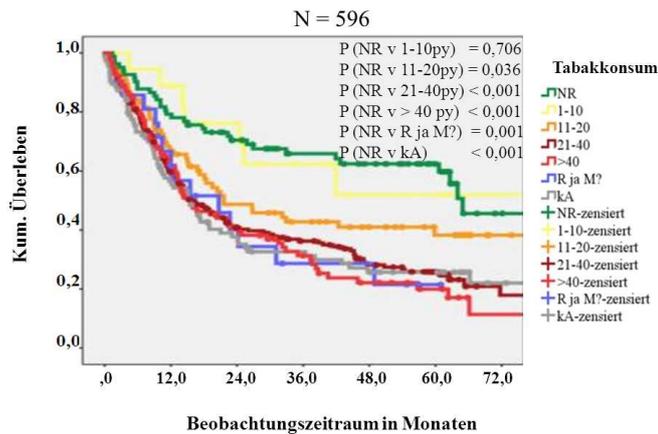


Abb. 17e Gesamtüberleben UICC-Stadium IV in Abhängigkeit vom Tabakkonsum in py
(R ja M? = Raucher mit unklarer Menge, kA = keine Angabe, NR = Nichtraucher)

Tumorspezifisches Überleben abhängig vom Tabakkonsum für UICC Stadium IV

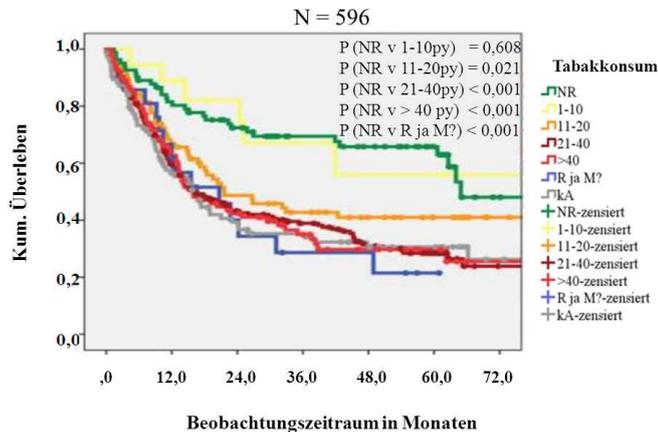


Abb. 17f Tumorspezifisches Überleben UICC-Stadium IV in Abhängigkeit vom Tabakkonsum in py
(R ja M? = Raucher mit unklarer Menge, kA = keine Angabe, NR = Nichtraucher)

4. 2. 2. Pathohistologische Daten

Untersucht man das tumorspezifische Überleben der 943 untersuchten Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium so zeigen Tumoren des UICC-Stadium I mit einem tumorspezifischen Überleben von etwa 80% nach 5 Jahren die besten Überlebensraten ($p=0,013$ gegenüber Stadium II und $p=0,019$ gegenüber Stadium III). Tumoren des UICC-Stadiums II haben nach 5 Jahren ein tumorspezifisches Überleben von knapp 70 % und zeigen damit keinen signifikanten Unterschied im tumorspezifischen Überleben verglichen mit Tumoren des Stadium III. Die schlechtesten Überlebensraten zeigen Tumoren im Stadium IV mit einem tumorspezifischen Überleben von etwa 35% nach 5 Jahren ($p<0,001$ gegenüber Stadium I, II und III) (Abb. 18a). Tumoren im

Stadium I zeigen mit knapp 70 % nach 5 Jahren auch das beste Gesamtüberleben ($p=0,012$ gegenüber Stadium II und $p=0,009$ gegenüber Stadium III) Tumoren im Stadium II und III zeigen mit etwa 60 % nach 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. Tumoren des Stadium IV zeigen auch beim Gesamtüberleben mit etwa 35 % die schlechtesten Überlebensraten aller Tumorstadien ($p<0,001$ gegenüber Stadium I, II und III) (Abb. 18b).

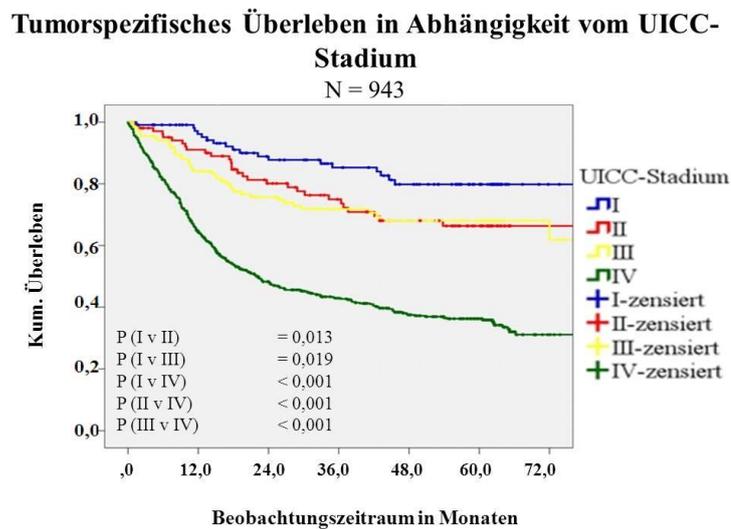


Abb. 18a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

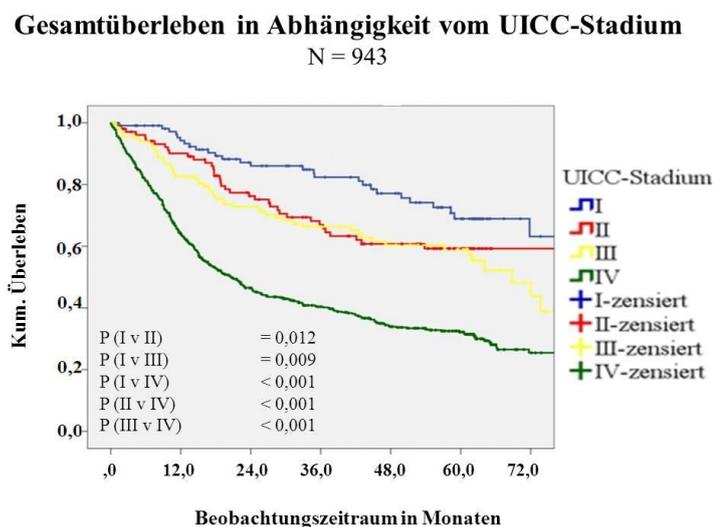


Abb. 18b Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Untersucht man den Einfluss des Lymphknotenstatus der diagnostizierten Tumore auf das Überleben der Patienten so zeigen Tumore mit tumornegativen Lymphknoten mit etwa 60 % das beste Gesamtüberleben ($p=0,032$ gegenüber N=1, $p=0,018$ gegenüber N=2a und $p<0,001$

gegenüber allen anderen N) Tumoren mit dem Lymphknotenstatus N=1 zeigen mit einem Gesamtüberleben von etwa 55 % nach 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben verglichen mit Tumoren mit N=2a und N=2b. Allerdings zeigen Tumoren mit N=1 ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Tumore mit N=2 (p=0,006), N=2c und N=3 (p jeweils 0,000) und Tumore mit unbekanntem Lymphknotenstatus N=x (p=0,003) Tumore mit dem Lymphknotenstatus N=2c zeigen mit einem Gesamtüberleben von etwa 25 % nach 5 Jahren ein signifikant schlechteres Überleben als Tumore mit N=2a (p=0,018) und N=2b (p<0,001), allerdings noch ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Tumore mit N=3 (p=0,002), die mit einem Gesamtüberleben von etwa 20 % nach fünf Jahren von allen Tumoren das schlechteste Überleben zeigen (Abb. 19).

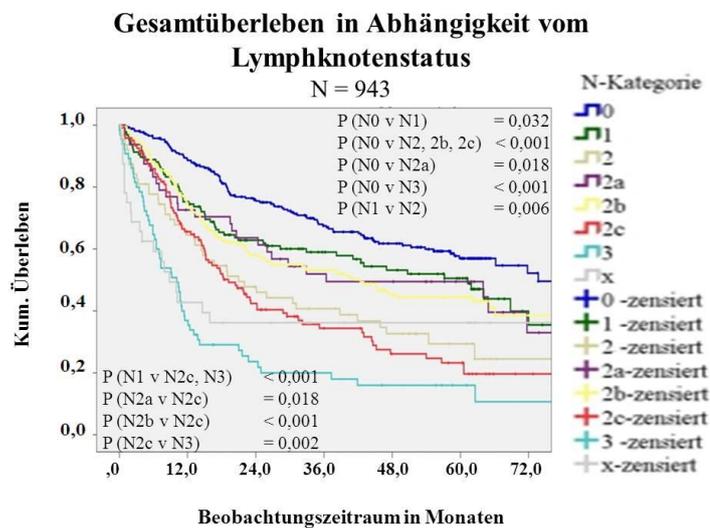


Abb. 19 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom N-Status der regionalen Lymphknoten

Differenziert man den Lymphknotenstatus der diagnostizierten Tumore nach von Tumorzellen befallenen und nicht-befallenen Lymphknoten, so zeigen Tumoren mit negativen Lymphknoten mit knapp 60 % nach 5 Jahren das beste Gesamtüberleben (p<0,001 gegenüber positiven Lymphknoten und unklarem Lymphknotenstatus). Tumoren mit von Tumorzellen befallenen Lymphknoten zeigen mit etwa 35 % ein ähnliches Gesamtüberleben wie Tumoren mit unklarem Lymphknotenstatus nach 5 Jahren (p=0,093) (Abb. 20).

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

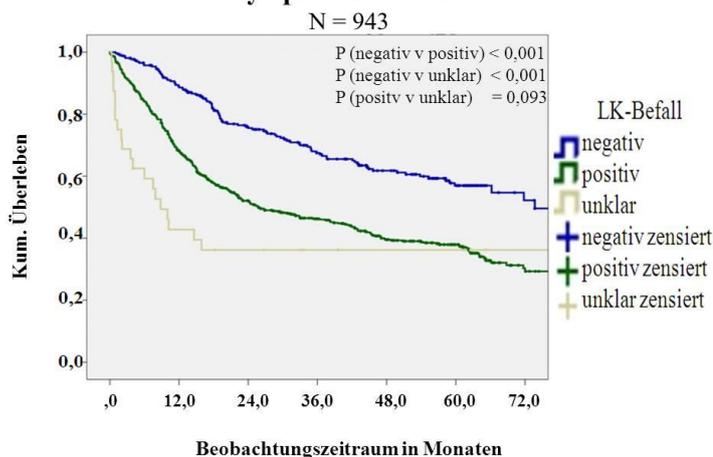


Abb. 20 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus nach negativem, positivem und unbekanntem Lymphknotenstatus

Betrachtet man den Zeitraum von 1993 bis 2003 und den Zeitraum von 2004 bis 2009 als Zeitraum vor und nach der flächendeckenden Etablierung der systemischen Chemotherapie und untersucht innerhalb dieser Zeiträume den Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben der Patienten, so zeigen wiederum Tumoren mit negativen Lymphknoten in beiden Zeiträumen mit einem tumorspezifischen Überleben von etwa 70 % nach 5 Jahren die besten Überlebensraten ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen ($p=0,878$). Tumoren mit positiven Lymphknoten zeigen mit einem tumorspezifischen Überleben von etwa 35 % nach 5 Jahren im Zeitraum von 1993 bis 2003 und mit einem tumorspezifischen Überleben von etwa 55 % nach 5 Jahren im Zeitraum von 2004 bis 2009 deutlich schlechtere Überlebensraten gegenüber Tumoren mit negativen Lymphknoten (Abb. 22). Das tumorspezifische Überleben für Tumoren mit positiven Lymphknoten ist im Zeitraum zwischen 2004 und 2009 signifikant besser als im Zeitraum zwischen 1993 und 2003 ($p=0,001$). Ähnliches gilt auch für das Gesamtüberleben, welches im Zeitraum von 1993 bis 2003 bei Tumoren mit negativen Lymphknoten bei etwa 55 % nach 5 Jahren und bei Tumoren mit positiven Lymphknoten bei etwa 30 % nach 5 Jahren liegt. Im Zeitraum von 2004 bis 2009 beträgt das Gesamtüberleben für Tumoren mit negativen Lymphknoten nach 5 Jahren etwa 65 % und für Tumoren mit positiven Lymphknoten etwa 50 %. Auch hier gibt es keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Tumore mit negativen Lymphknoten ($p=0,397$). Für Tumore mit positiven Lymphknoten zeigt sich auch hier ein signifikant besseres Gesamtüberleben für den Zeitraum 2004 bis 2009 ($p<0,001$) (Abb. 21).

Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus in 2 Zeiträumen

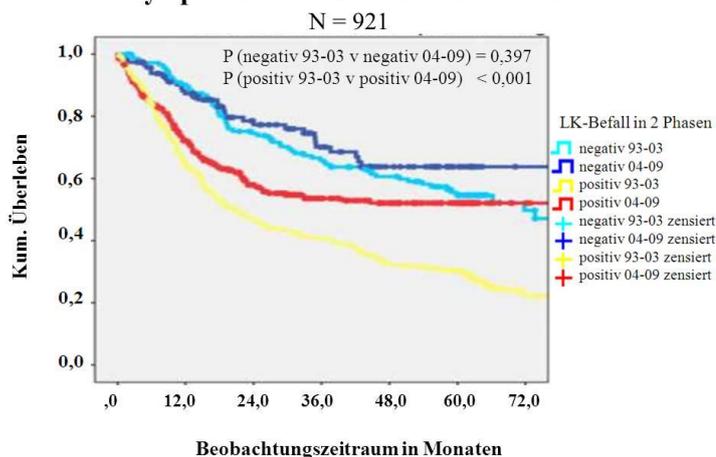


Abb. 21 Gesamtüberleben abhängig vom Lymphknotenbefall in den zwei Zeiträumen 1993-2003 und 2004-2009

Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus in 2 Zeiträumen

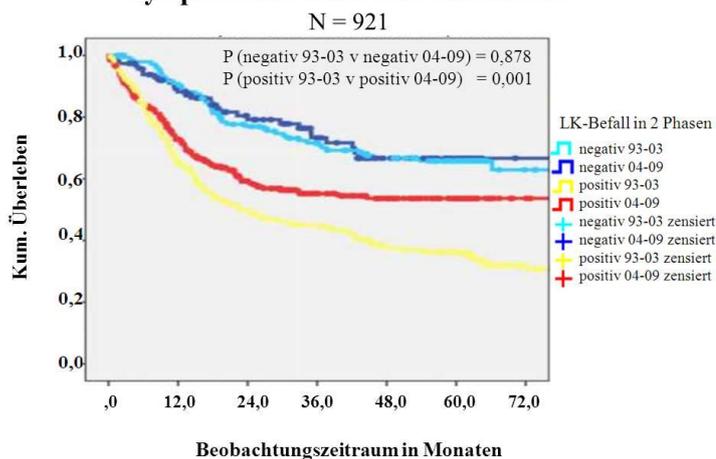


Abb. 22 Tumorspezifisches Überleben abhängig vom Lymphknotenbefall in den zwei Zeiträumen 1993-2003 und 2004-2009

Untersucht man den Einfluss des histologischen Grading, also der Differenzierung der diagnostizierten Tumore, auf das Überleben so gibt es keine signifikanten Unterschiede im tumorspezifischen oder im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen histologischen Differenzierungsgraden.

4. 2. 3. Therapiedaten

Betrachtet man das tumorspezifische Überleben in Abhängigkeit von der angewandten Therapie für alle Stadien zusammen so zeigt sich, dass die 42 Patienten, die keine kurative Therapie erhielten mit 0 % die schlechtesten Überlebensraten haben ($p < 0,001$ gegenüber allen Therapiearten). Das höchste tumorspezifische Überleben mit etwa 67 % nach 5 Jahren zeigen Patienten, die eine operative Therapie mit anschließender Radiochemotherapie ($p = 0,048$ gegenüber OP, $p < 0,001$ gegenüber R und RC) oder eine operative Therapie mit anschließender Bestrahlung erhielten ($p < 0,001$ gegenüber R und RC). Die alleinige operative Therapie zeigt, betrachtet man alle Stadien zusammen ein tumorspezifisches Überleben von circa 58 % nach 5 Jahren und zeigt damit keinen signifikanten Unterschied zur operativen Therapie mit nachfolgender Bestrahlung ($p = 0,06$) oder zur Radiochemotherapie ($p = 0,122$). Eine Radiochemotherapie ohne zusätzliche operative Versorgung des Karzinoms zeigt mit etwa 45 % nach 5 Jahren noch ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben als die alleinige Bestrahlung ($p < 0,001$). Das ungünstigste tumorspezifische Überleben unter den angewandten Therapien zeigt die alleinige Bestrahlung der Patienten mit circa 10 % nach 5 Jahren ($p < 0,001$ gegenüber allen anderen Therapiearten) (Abb. 23a). Auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der angewandten Therapie zeigen Patienten, die keine Therapie erhalten mit 0 % die schlechtesten Überlebensraten ($p < 0,001$ gegenüber allen Therapiearten). Die Kombination aus operativer Therapie und adjuvanter Radiochemotherapie unterscheidet sich auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht signifikant von der operativen Therapie mit adjuvanter Bestrahlung. Allerdings zeigt sie ein signifikant besseres Gesamtüberleben verglichen mit der alleinigen Operation ($p = 0,031$), der alleinigen Bestrahlung ($p < 0,001$) und der Radiochemotherapie ($p < 0,001$). Die Operation mit adjuvanter Bestrahlung unterscheidet sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht signifikant von einer alleinigen operativen Therapie ($p = 0,163$). Sie zeigt aber ebenfalls ein besseres Gesamtüberleben als die Bestrahlung ($p < 0,001$) und die Radiochemotherapie ($p = 0,003$). Die alleinige operative Therapie unterscheidet sich mit einem Gesamtüberleben von etwa 50 % nach 5 Jahren nicht signifikant von der Radiochemotherapie ($p = 0,313$), zeigt aber ein besseres Gesamtüberleben als die alleinige Bestrahlung ($p < 0,001$). Auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten ist die alleinige Bestrahlung mit einem signifikant schlechteren Überleben im Vergleich zu allen anderen Therapiearten assoziiert ($p < 0,001$) (Abb. 23b).

Tumorspezifisches Überleben nach Therapie für alle UICC-Stadien

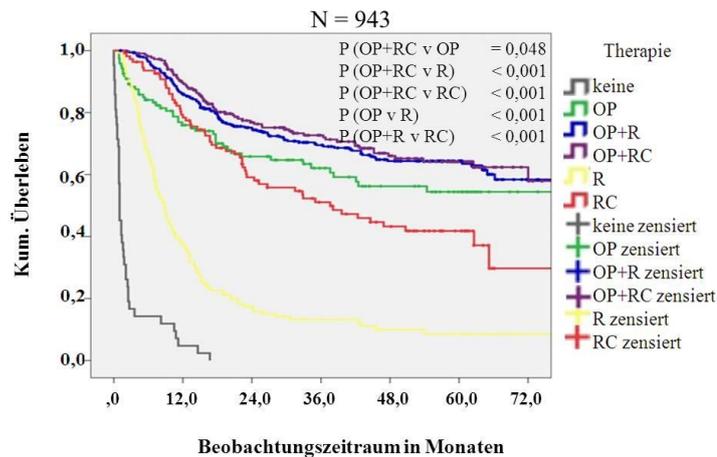


Abb. 23a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für alle UICC

Gesamtüberleben nach Therapie für alle UICC-Stadien

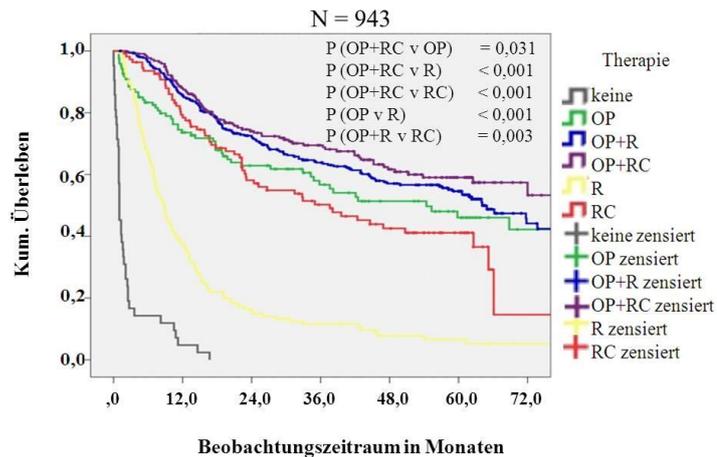


Abb. 23b Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für alle UICC

Untersucht man den Einfluss des Therapieverfahrens auf das Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium der behandelten Karzinome, so zeigt sich für Karzinome des Stadiums I kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des tumorspezifischen und des Gesamtüberlebens zwischen den angewandten Therapien (Abb. 24a und 24b). Für Tumoren des Stadiums II zeigt sich hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem schlechteren Überleben für die alleinige Bestrahlung ($p < 0,001$ gegenüber OP, $p < 0,001$ gegenüber OP+R und $p = 0,007$ gegenüber OP+RC). Zwischen den übrigen Therapieoptionen besteht für das tumorspezifische Überleben für Karzinome des Stadiums II kein signifikanter Unterschied. Betrachtet man das Gesamtüberleben von Tumoren des Stadium

II so zeigt auch hier die alleinige Bestrahlung das signifikant schlechteste Überleben ($p < 0,001$ gegenüber OP und OP+R, $p = 0,001$ gegenüber OP+RC und $p = 0,049$ gegenüber RC) Den einzigen weiteren signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zeigt die alleinige operative Therapie verglichen mit der Operation mit adjuvanter Bestrahlung zugunsten letzterer (Abb. 25a und 25b). Tumoren im Stadium III zeigen die schlechtesten tumorspezifischen Überlebensraten für monomodale Therapien, also für die alleinige Operation ($p = 0,003$ gegenüber OP+R und $p = 0,001$ gegenüber OP+RC) oder die alleinige Bestrahlung ($p < 0,001$ gegenüber OP+R, $p < 0,001$ gegenüber OP+RC und $p = 0,018$ gegenüber RC). Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen die alleinige Operation ($p < 0,001$ gegenüber OP+R und OP+RC) und die alleinige Bestrahlung ($p < 0,001$ gegenüber OP+R und OP+RC, $p = 0,002$ gegenüber RC) die schlechtesten Überlebensraten bei Tumoren des Stadium III. Zwischen den multimodalen Therapiekonzepten gibt es weder für das tumorspezifische noch für das Gesamtüberleben signifikante Unterschiede (Abb. 26a und 26b). Bei Karzinomen des Stadium IV zeigt sich der Überlebensvorteil multimodaler Therapiekonzepte ebenso wie bei Tumoren des Stadium III, wobei die Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie das auch statistisch signifikant beste tumorspezifische ($p = 0,009$ gegenüber OP+R und jeweils $p < 0,001$ gegenüber RC, OP und R) und Gesamtüberleben ($p = 0,001$ gegenüber OP+R und jeweils $p < 0,001$ gegenüber RC, OP und R) zeigt. Die kombinierte Radiochemotherapie beziehungsweise die Operation mit anschließender Bestrahlung zeigen untereinander keinen signifikanten Unterschied im tumorspezifischen und im Gesamtüberleben. Beide Therapieoptionen erzielen allerdings im Vergleich zur Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie signifikant schlechtere Überlebensraten. Das signifikant schlechteste Überleben zeigen die monomodalen Therapien, also die alleinige Operation und die alleinige Bestrahlung gegenüber allen anderen angewandten Therapieoptionen sowohl beim tumorspezifischen als auch beim Gesamtüberleben ($p < 0,001$ jeweils gegenüber OP+R, OP+RC und RC) (Abb. 27a und 27b).

Tumorspezifisches Überleben nach Therapie für UICC Stadium I

N = 110

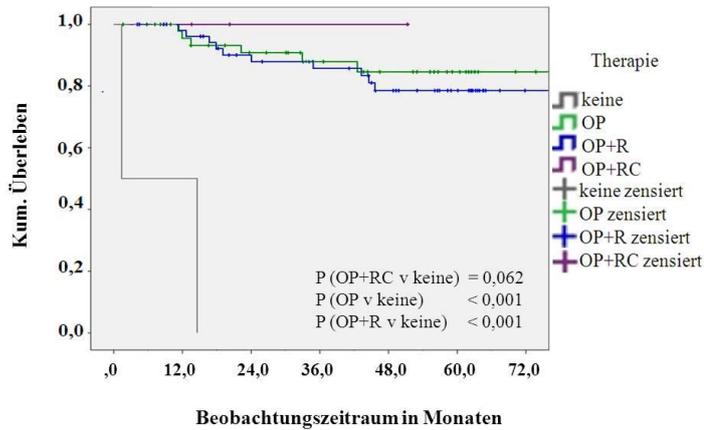


Abb. 24a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Primärtherapie für UICC I

Gesamtüberleben nach Therapie für UICC Stadium I

N = 110

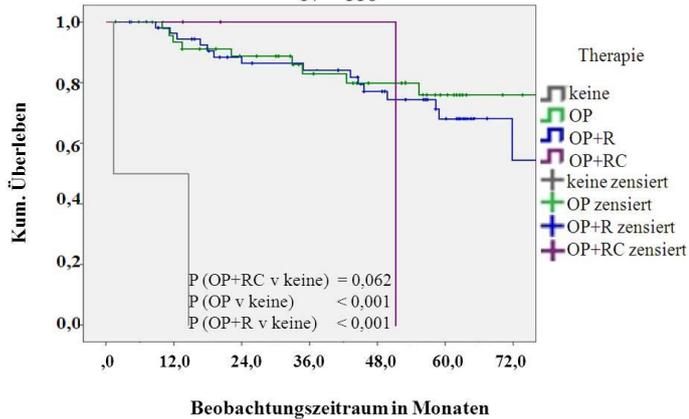


Abb. 24b Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC I

Tumorspezifisches Überleben nach Therapie für UICC Stadium II

N = 103

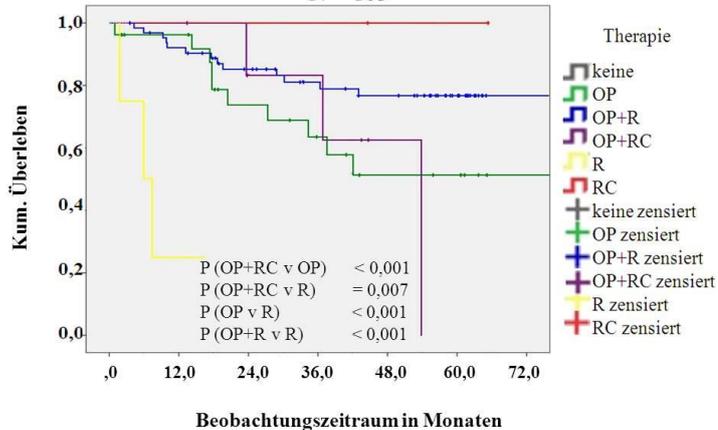


Abb. 25a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC II

Gesamtüberleben nach Therapie für UICC Stadium II

N = 103

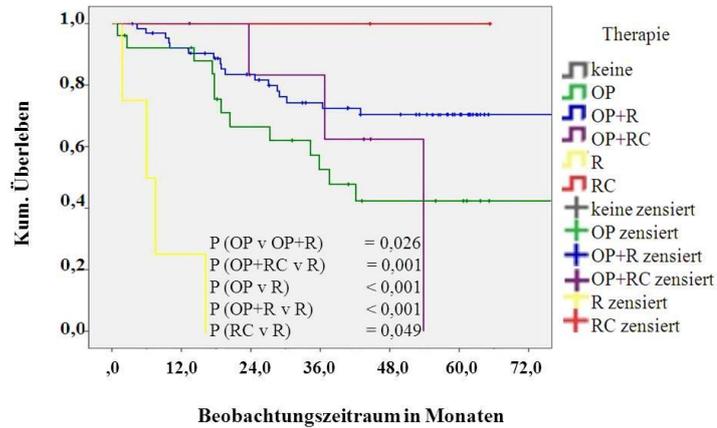


Abb. 25b Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC II

Tumorspezifisches Überleben nach Therapie für UICC Stadium III

N = 134

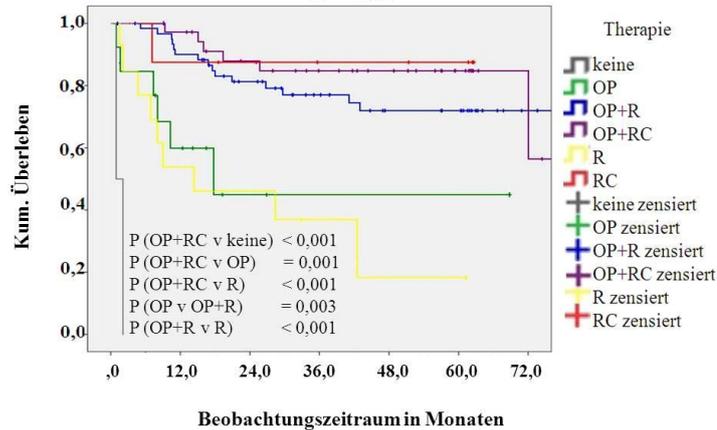


Abb. 26a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC III

Gesamtüberleben nach Therapie für UICC Stadium III

N = 134

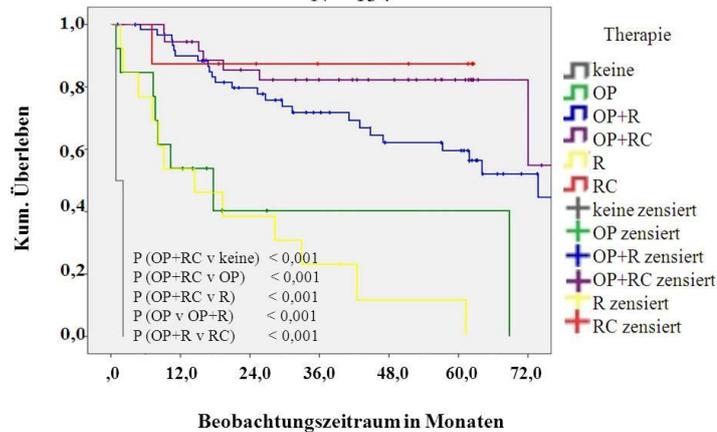


Abb. 26b Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC III

Tumorspezifisches Überleben nach Therapie für UICC Stadium IV

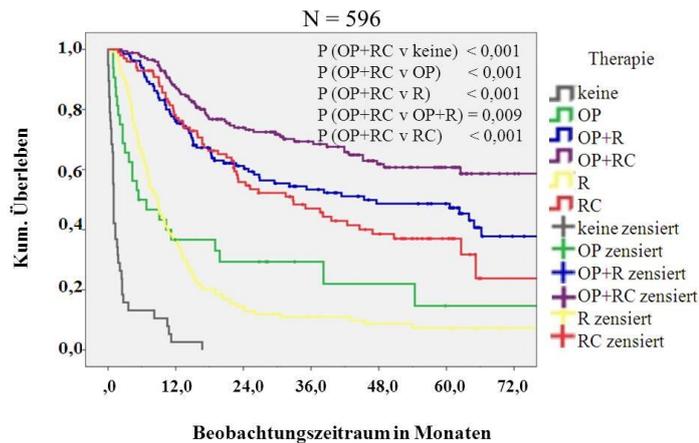


Abb. 27a Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC IV

Gesamtüberleben nach Therapie für UICC Stadium IV

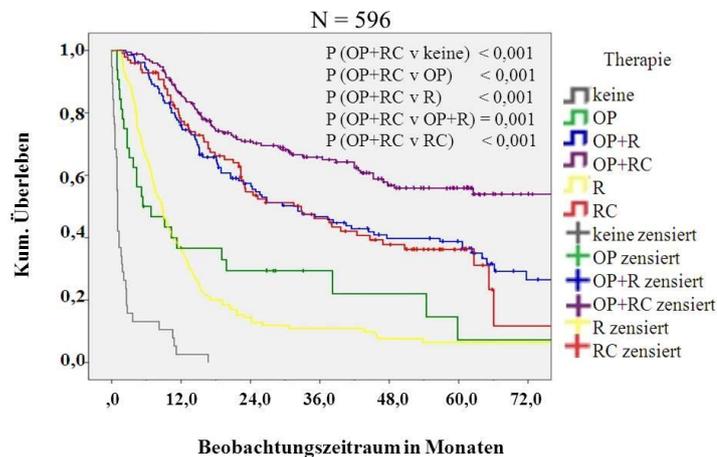


Abb. 27b Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie für UICC IV

Bei Karzinomen des Stadium IV ist davon auszugehen, dass Patienten, die eine alleinige Operation als Therapie erhielten einer Negativselektion unterliegen, da sie die ursprünglich geplante adjuvante Therapie nach Operation nicht mehr erhalten haben. Um dies im Hinblick auf das Überleben mit zu berücksichtigen, kann man die Therapien, die eine operative Therapie beinhalten bei Karzinomen des Stadium IV noch einmal mit den anderen Therapieoptionen vergleichen. Dabei zeigt sich, dass Therapieoptionen, die eine operative Therapie beinhalten immer noch ein signifikant besseres tumorspezifisches und Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Bestrahlung zeigen ($p < 0,001$). Auch im Vergleich mit der Radiochemotherapie zeigen sie ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben ($p = 0,028$). Allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Therapien, die eine Operation beinhalten und der Radiochemotherapie ($p = 0,122$) (Abb. 28a und 28b) Bei allen untersuchten

UICC-Stadien, auch bei Karzinomen des UICC-Stadium I zeigen die Patienten, die überhaupt keine Therapie erhalten haben die schlechtesten Überlebensraten und versterben innerhalb von 18 Monaten nach Diagnose.

Tumorspezifisches Überleben nach Anwendung operative Therapie für UICC Stadium IV

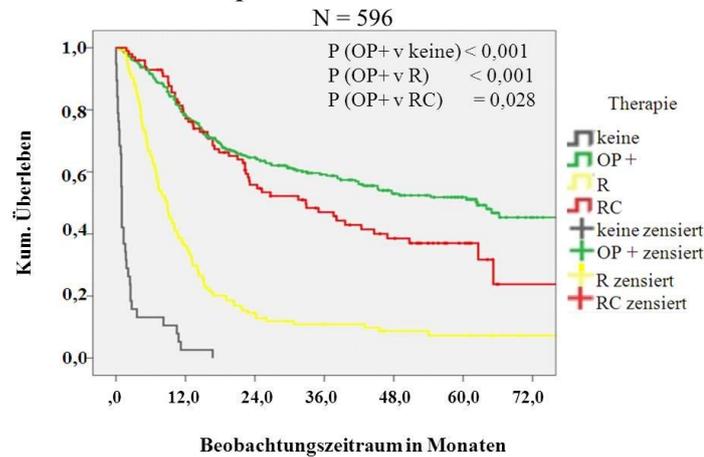


Abb. 28a Tumorspezifisches Überleben Stadium IV nach Therapien mit und ohne Operation

Gesamtüberleben nach Anwendung operative Therapie für UICC Stadium IV

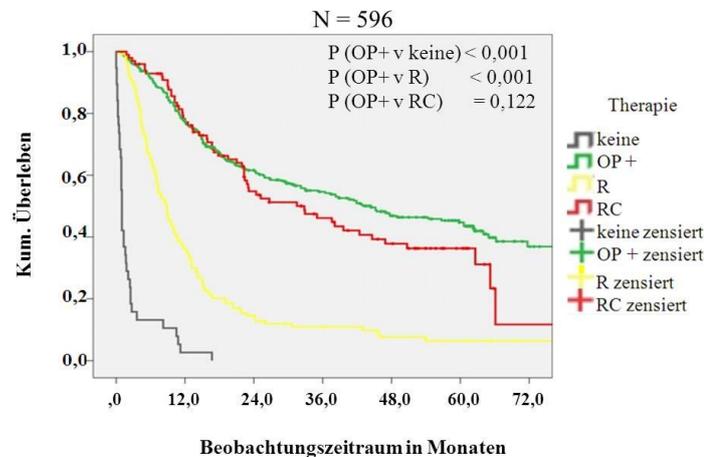


Abb. 28b Gesamtüberleben Stadium IV nach Therapien mit und ohne Operation

Untersucht man das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben für alle UICC-Stadien in Abhängigkeit zweier Zeiträume, einmal vor 2004 und einmal ab 2004, also vor und nach der Publikation der Studien von Bernier et al. (111) (112), die den Nutzen einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie klar zeigen konnten, so zeigen sich bessere Überlebensraten für den Zeitraum nach 2004 (Abb. 29a und 29b). So liegt das tumorspezifische Überleben für alle Stadien zusammen ab 2004 bei etwa 60 % nach 5 Jahren, während es für den

Zeitraum vor 2004 bei etwa 45 % nach 5 Jahren liegt. Das Gesamtüberleben liegt nach 5 Jahren ab 2004 bei etwa 58% und vor 2004 bei etwa 40 % ($p=0,137$). Betrachtet man die Überlebensraten nicht nur hinsichtlich dieser beiden Zeiträume, sondern zusätzlich hinsichtlich der UICC-Stadien der Tumoren, so ist der Unterschied bei Karzinomen im Stadium I und II weder hinsichtlich des tumorspezifischen noch hinsichtlich des Gesamtüberlebens statistisch signifikant. (Abb. 30a bis 30d). Im Gegensatz dazu sind die Überlebensraten bei Patienten mit Tumoren der Stadien III und IV, deren Karzinome ab dem Jahr 2004 diagnostiziert wurden sowohl beim tumorspezifischen ($p=0,001$ für Stadium III und $p=0,006$ für Stadium IV) als auch beim Gesamtüberleben ($p<0,001$ für Stadium III und $p=0,001$ für Stadium IV) besser, als bei Patienten, deren Karzinome vor dem Jahr 2004 diagnostiziert wurden (Abb. 31a bis 31d).

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für alle UICC Stadien

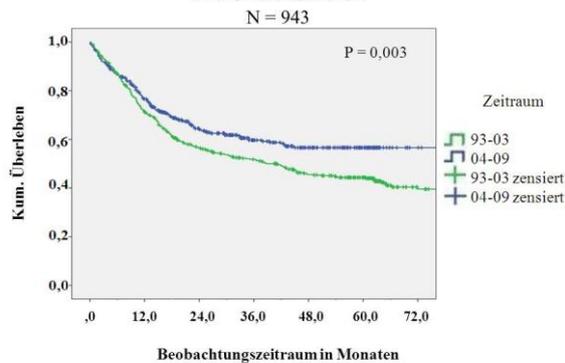


Abb. 29a Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für alle UICC

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für alle UICC Stadien

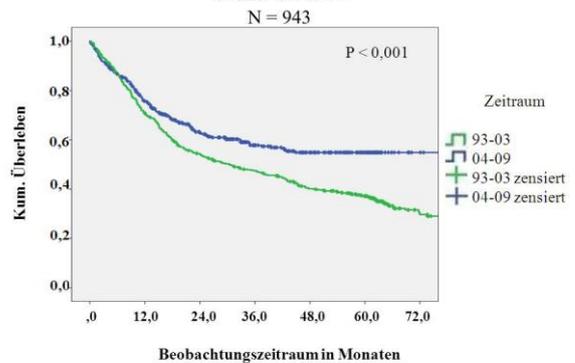


Abb. 29b Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für alle UICC

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium I

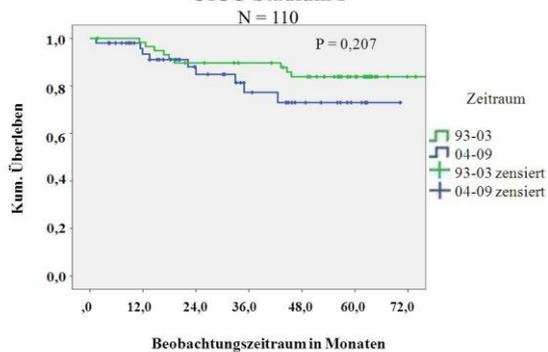


Abb. 30a Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC I

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium I

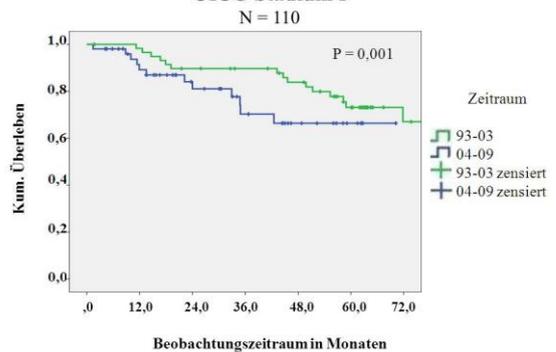


Abb. 30b Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC I

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium II

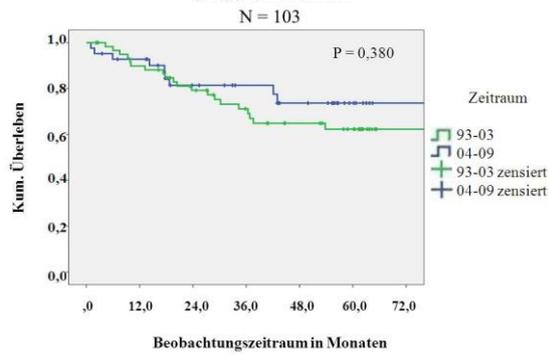


Abb. 30c Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC II

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium II

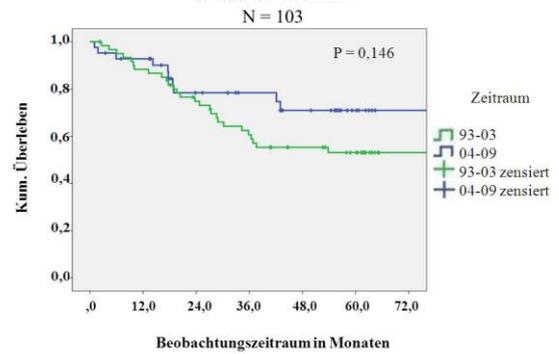


Abb. 30d Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC II

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium III

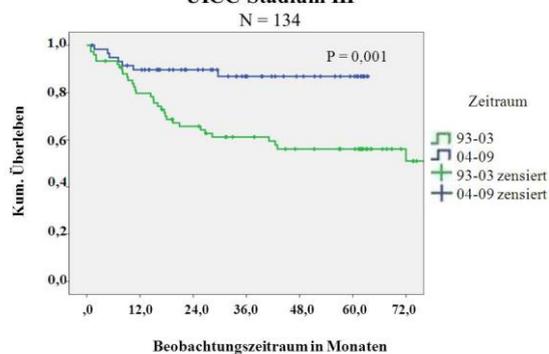


Abb. 31a Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC III

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium III

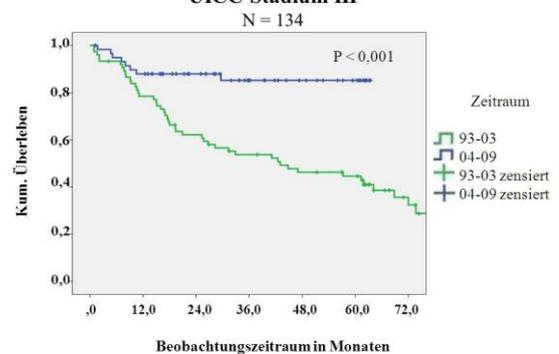


Abb. 31b Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC III

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium IV

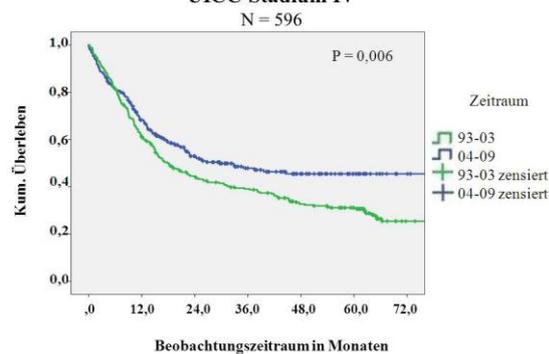


Abb. 31c Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC IV

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC Stadium IV

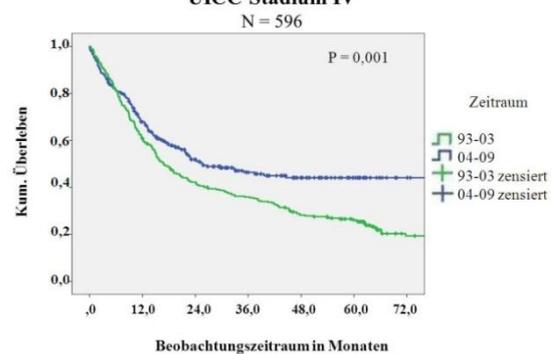


Abb. 31d Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC IV

Untersucht man die Überlebensdaten der Patienten nach den drei Zeiträumen, in denen jeweils ein anderer Klinikdirektor tätig war, also in den Zeiträumen 1993 bis 1997, 1998 bis 2004 und 2005 bis 2009, so zeigen, wenn man alle UICC-Stadien gemeinsam betrachtet die Patienten im

letzten genannten Zeitraum die besten Überlebensraten, die Patienten im mittleren Zeitraum etwas schlechtere und die Patienten des frühesten Zeitraumes die schlechtesten Überlebensraten (Abb. 32a und 32b).

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für alle UICC-Stadien

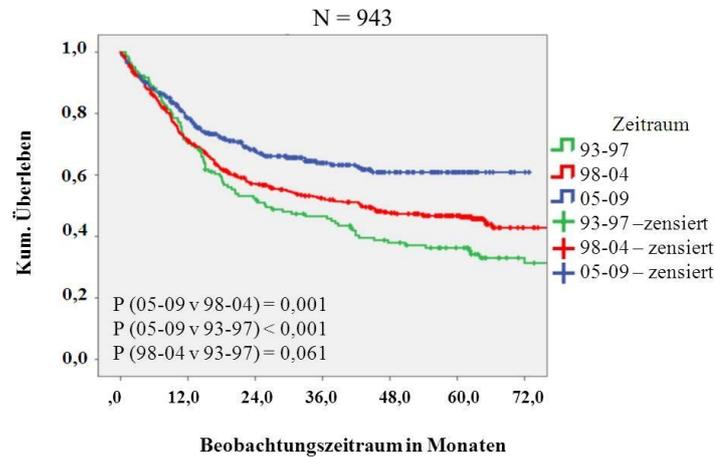


Abb. 32a Tumorspezifisches Überleben nach Zeitraum des Diagnosejahres für alle Stadien

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für alle UICC-Stadien

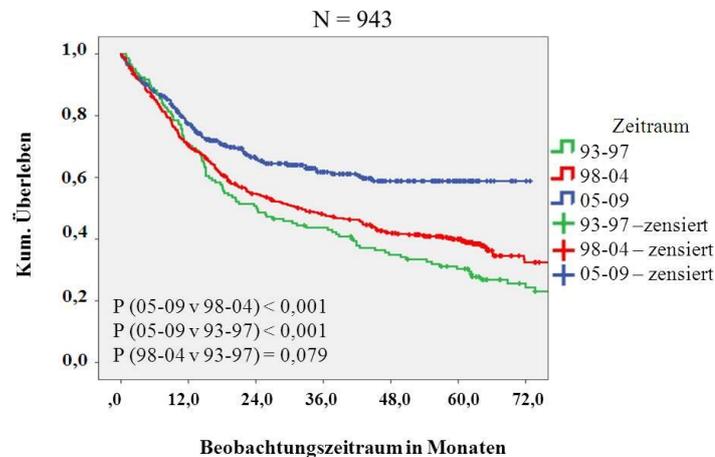


Abb. 32b Gesamtüberleben nach Zeitraum des Diagnosejahres für alle Stadien

Unterscheidet man auch hier zwischen den unterschiedlichen UICC-Stadien der Tumoren, so zeigen Patienten mit Tumoren des Stadium I und II weder im Tumorspezifischen noch im Gesamtüberleben signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Zeiträumen des Diagnosejahres (Abb. 33a bis 33d). Patienten mit Tumoren im Stadium III, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 diagnostiziert und therapiert wurden zeigen signifikant bessere Überlebensraten gegenüber Patienten aus dem Zeitraum von 1998 bis 2004 ($p=0,002$) und aus

dem Zeitraum von 1993 bis 1997 ($p=0,001$) (Abb. 33e und 33f). Auch Tumoren des Stadium IV, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 diagnostiziert wurden, zeigen signifikant bessere Überlebensraten verglichen mit Tumoren des Stadium IV aus den beiden früheren Zeiträumen (jeweils $p<0,001$) (Abb. 33g und 33h). Weder für Tumoren des Stadium III, noch für Tumoren des Stadium IV sind die Überlebensunterschiede zwischen den Zeiträumen 1993 bis 1997 und 1998 bis 2004 statistisch signifikant.

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium I

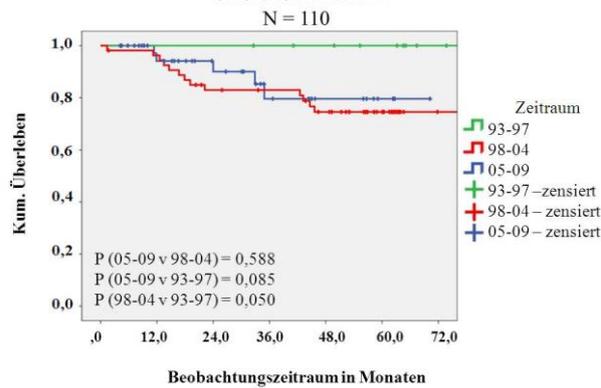


Abb. 33a Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC I

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium I

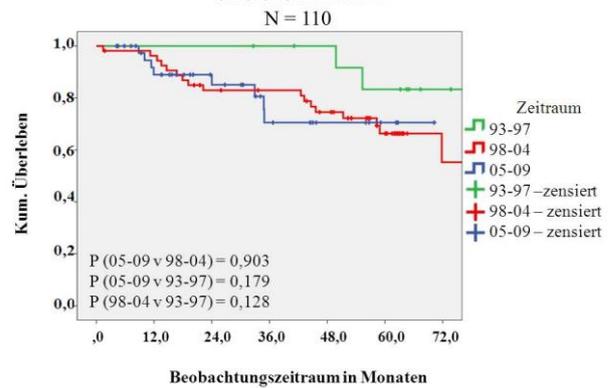


Abb. 33b Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC I

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium II

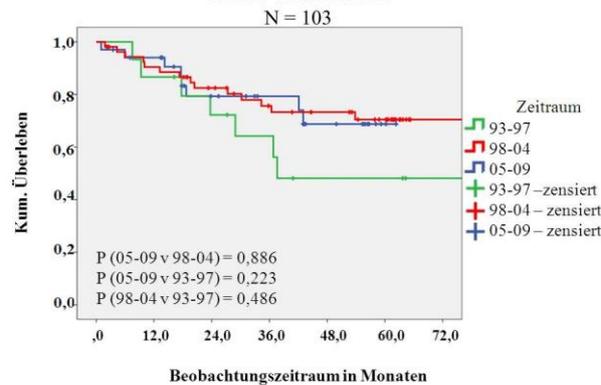


Abb. 33c Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC II

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium II

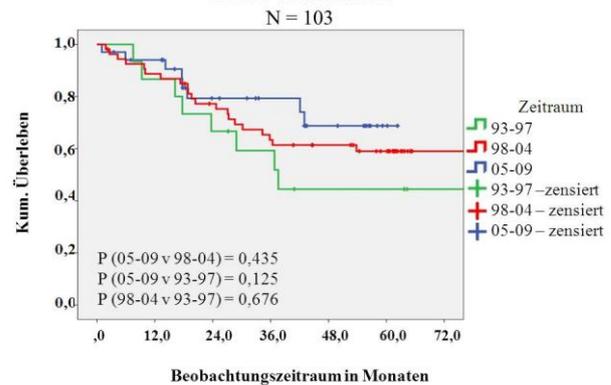


Abb. 33d Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC II

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium III

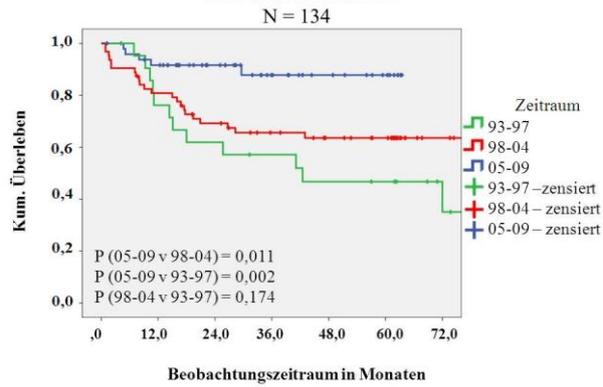


Abb. 33e Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC III

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium III

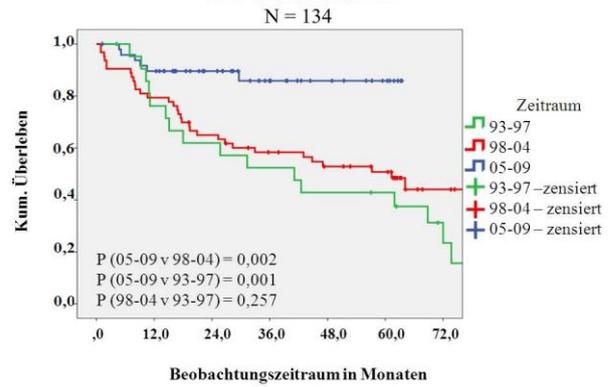


Abb. 33f Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC III

Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium IV

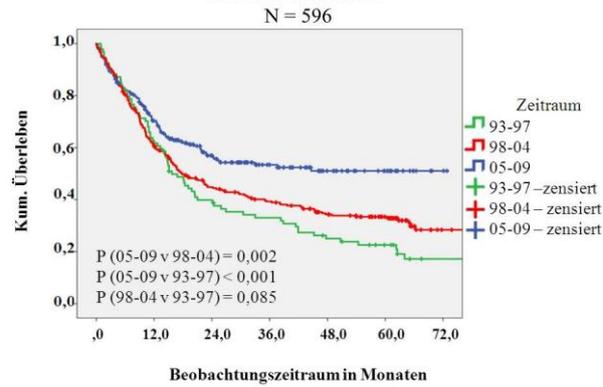


Abb. 33g Tumorspezifisches Überleben nach Diagnosezeitraum für UICC IV

Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC-Stadium IV

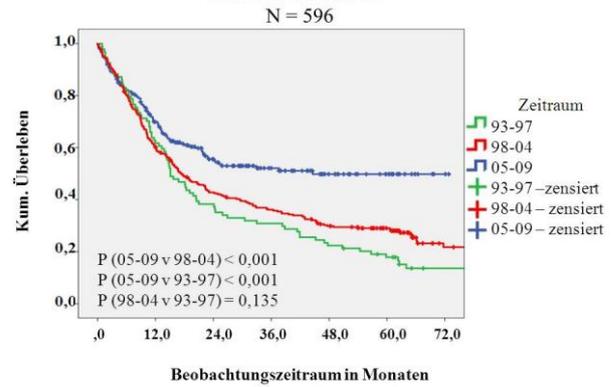


Abb. 33h Gesamtüberleben nach Diagnosezeitraum für UICC IV

5. Diskussion

Der deutliche Anstieg der Prävalenz von Oropharynxkarzinomen an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Leipzig über den Zeitraum von 1993 bis 2009 (Abb. 2) entspricht dem auch in anderen epidemiologischen Studien festgestellten Trend einer Zunahme dieser Tumorentität (147) (9) (11) (10). Dabei gilt zu bedenken, dass es sich bei den erfassten Zahlen nur um Prävalenzen an dieser speziellen Klinik handelt, so dass aus den Daten keine Aussage zu der Erkrankungsinzidenz im Einzugsgebiet getroffen werden kann. Eine grobe regionale gebietspezifische Linie ist in den Inzidenzdokumentationen der sächsischen Tumorzentren erkennbar und spiegelt einen vergleichbaren Trend wider. Die Zunahme der Prävalenz an der Uniklinik Leipzig könnte an dem Zentrumscharakter mit einhergehender Fokussierung auf Tumorerkrankungen der genannten Einrichtung liegen. Eine generelle Zunahme des Konsums von Alkohol und Tabak, die als sichere Risikofaktoren für die Entstehung eines Oropharynxkarzinoms gelten, wäre als Ursache denkbar, obgleich die allgemeinen statistischen Daten zu dem Thema keine relevanten Steigerungen in den letzten 3 Dekaden ausweisen. Neue Risikofaktoren, wie die Infektion der Oropharynxschleimhaut mit HPV könnten ebenso das Ansteigen der Krankheitszahlen erklären und werden aktuell weltweit, insbesondere im US-amerikanischen Schrifttum für den beobachteten Anstieg verantwortlich gemacht. Inwieweit eine verbesserte Diagnostik für das Ansteigen der Fallzahlen verantwortlich ist, lässt sich aus den zugrundeliegenden Daten nicht herleiten. Bei einer verbesserten primären Diagnostik würden die Stadien der Primärtumoren über die Zeit kleiner werden, was nicht der Fall ist. Aus den in den Patientenakten erfassten Angaben zum Alkohol und Tabakkonsum geht hervor, dass sich das Konsumverhalten der Patienten über den untersuchten Zeitraum nicht signifikant verändert hat (Abb.3c, 3d, 4d, 4e). Somit ist ein Anstieg dieser Risikofaktoren auch nicht als ursächlich für die Zunahme der Erkrankungen anzusehen. Um nun einen eindeutigen Zusammenhang des Anstiegs der Fallzahlen mit dem Risikofaktor HPV nachweisen zu können, sind die in den Patientenakten und somit in der Tumordatenbank erfassten Angaben nicht ausreichend. Um zukünftig auch zum Einfluss einer HPV-Infektion und der möglicherweise damit verbundenen Veränderungen der Überlebensraten Aussagen treffen zu können, wird der p16-Status als Surrogatmarker für eine HPV Infektion seit 2010 systematisch bestimmt und in der Datenbank erfasst. Nur so ist es möglich, mit relativer Sicherheit den Risikofaktor HPV-Infektion als Ursache für den Anstieg der Erkrankungen zu ermitteln. Die ideale Methode für die Bestimmung von HPV-Infektionen ist aber noch nicht etabliert (148). Indirekt lässt sich allerdings auch aus den vorhandenen Daten die Infektion mit HPV als ursächlich für die Zunahme der Oropharynxkarzinome herleiten. Wie

aus der bisherigen Forschung bekannt, sind Infektionen mit HPV vor allem bei jüngeren Patienten (21) (39) und bei Tonsillenkarcinomen (18) (36) für die Karzinomentstehung verantwortlich. Bei der Untersuchung der im untersuchten Patientenkollektiv als Tonsillenkarcinome codierten Tumore zeigt sich insgesamt ein deutlicherer Anstieg der Anzahl der Tonsillenkarcinome über die Zeit. Dieser Anstieg ist bei Patienten unter 60 Jahren verglichen mit Patienten über 60 Jahren um 35,9 % höher (Abb. 8). Dies lässt durchaus den Schluss zu, dass der Risikofaktor HPV für den Anstieg der Gesamtkarzinomzahlen mitverantwortlich ist. Zum selben Ergebnis gelangen auch Blomberg et al. (147) in einer Studie von 2011, in der die Inzidenz von HNSCC in Dänemark über den Zeitraum von 1978 bis 2007 untersucht wurde.

Betrachtet man die Veränderungen der angewandten Therapiemodalitäten über den untersuchten Zeitraum, fällt vor allem eine Zunahme der multimodalen Therapie bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie ins Gewicht. Der vermehrte zusätzliche Einsatz der Chemotherapie als adjuvante Therapie beginnt dabei etwa im Jahre 2002 (Abb. 10). Dabei wird deutlich, dass die multimodalen Therapiekonzepte vor allem bei Tumoren der Stadien III und IV verstärkt eingesetzt wurden (Abb. 11b), während die adjuvante Chemotherapie bei kleineren Tumoren der Stadien I und II nur selten als Primärtherapie genutzt wurde (Abb.11a). Diese Veränderung in den angewandten Therapien lässt sich durch wissenschaftliche Erkenntnisse erklären, die um diesen Zeitraum herum veröffentlicht wurden. So zeigten Cooper et al. und Bernier et al. unabhängig voneinander in 2 großen multizentrischen Studien, die 2004 veröffentlicht wurden, einen Überlebensvorteil für die multimodale Therapie im Vergleich zur Operation bzw. zur Operation mit zusätzlicher Bestrahlung für Karzinome im fortgeschrittenen Stadium (111) (112). Der Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie konnte auch in einem Literaturreview von Furness et al. auf Grundlage der Cochrane Datenbank gezeigt werden (113). Fietkau et al. empfiehlt den Einsatz einer multimodalen Therapie bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, also bei Karzinomen mit einer R1-Resektion, mehr als 2 befallenen Lymphknoten oder bei Vorhandensein von ECS. (109)

Auch in den untersuchten Daten spiegelt sich der häufigere Einsatz der multimodalen Therapie im Überleben der Patienten wieder. So finden sich die besten Überlebensraten bei Tumoren der Stadien III und IV, also bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen, nach Einsatz der multimodalen Therapie (Abb. 26a, 26b, 27a, 27b). Dies erklärt auch, dass Patienten mit Tumoren im Stadium III und IV ab 2004, also bei vermehrter Anwendung multimodaler Konzepte, ein besseres Überleben zeigen, als Patienten, die in den Jahren davor behandelt wurden (Abb. 31a - d). Es lässt sich also festhalten, dass Patienten mit fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen von der multimodalen Therapie profitieren. Betrachtet man nur die Karzinome im UICC-Stadium IV

hinsichtlich des Einflusses einer operativen Vorgehensweise, so zeigen die Daten, dass bei diesen Karzinomen der primär chirurgische Ansatz (soweit dies sinnvoll möglich ist) mit konsekutiver Radio- bzw. Radiochemotherapie die besten Überlebenschancen bietet (Abb. 28a und 28b). Einschränkend ist zu sagen, dass im Falle einer nicht zu erwartenden R0-Resektion einer primären Radiochemotherapie der Vorzug zu geben ist und damit natürlich in der Gruppe der operablen Tumoren die kleineren und damit prognostisch günstigeren Tumoren subsummiert werden. Offensichtlich gilt dies nicht für die kleinen Tumoren der Stadien I und II, da sich bei diesen Tumoren über die Zeit die angewandten Therapiekonzepte nicht wesentlich verändert haben, was die gleichbleibenden Überlebensraten erklärt (Abb. 24a und 24b, Abb. 25a und 25b, Abb. 30a – d). Bei den untersuchten Daten zeigt sich auch in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus eine Veränderung des Überlebens ab 2004, also mit häufigerer Anwendung der adjuvanten simultanen Radiochemotherapie. So zeigen Karzinome mit positiven Lymphknoten, die nach 2004 therapiert wurden, ein signifikant besseres Überleben als vor 2004 therapierte lymphknotenpositive Karzinome (Abb. 21 und Abb. 22). Dies ist ein weiterer Beleg für den Nutzen der adjuvanten multimodalen Therapie bei lokal fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen.

Die Therapie von Oropharynxkarzinomen ist, abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors und der angewandten Therapie, mit unterschiedlichen posttherapeutischen Komplikationen verbunden, die einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nehmen können. So kommt es nach erfolgter Therapie zu Beschwerden beim Schlucken und bei der Sprachartikulation (136), die durch den Einsatz einer adjuvanten Bestrahlung (138) (140) oder einer adjuvanten Chemotherapie (115) noch verstärkt werden können.

Inwieweit die im untersuchten Patientenkollektiv angewandten Therapien einen Einfluss auf die posttherapeutische Lebensqualität haben, kann aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden, da im untersuchten Zeitraum Angaben zur Lebensqualität vor und nach Therapie nicht oder nur sehr unzureichend erfasst worden. Um dies zukünftig zu ändern und bei der Therapieentscheidung berücksichtigen zu können, werden an der Uniklinik Leipzig seit dem 2. Halbjahr 2011 mittels standardisierter Fragebögen Angaben zur Lebensqualität ermittelt und auch in die Tumordatenbank eingepflegt.

Im untersuchten Kollektiv zeigen weibliche Patienten ein signifikant besseres Überleben als die männlichen Patienten (Abb.13). Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass bei weiblichen Patienten die Erstdiagnose eines HNSCC in einem früheren Stadium erfolgt, als bei männlichen Patienten. Da frühe UICC-Stadien höhere Überlebensraten zeigen als fortgeschrittenen Stadien (Abb. 18a und 18b), könnte dies zu einem Überlebensvorteil der Frauen führen. Darüber hinaus

werden Frauen bei Auftreten eines Rezidives bereits in früheren Stadien wieder vorstellig (Abb. 12b). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Stadien der Rezidive, in den Patientenakten und damit in der Datenbank erfasst wurden nur in wenig mehr als 50 % der Fälle bekannt sind und eine definitive Aussage zu diesem Sachverhalt dadurch nicht möglich ist. Eine weitere Erklärung für die besseren Überlebensraten bei den weiblichen Patienten ist ein anderes Konsumverhalten von Alkohol und Tabak. So ist der Anteil der Nichttrinker unter den weiblichen Patienten höher als unter den männlichen Patienten (Abb. 4a und 4b). Auch beim Tabakkonsum ist der Anteil der Nichtraucher unter den weiblichen Patienten sehr viel höher als unter den männlichen (Abb. 3a und 3b). Die untersuchten Daten zeigen, dass die vor Diagnose konsumierte Alkoholmenge für das Überleben der Patienten eine Rolle spielt. Patienten ohne Alkoholkonsum oder mit einem Alkoholkonsum unter 30g/d zeigen ein besseres Überleben (Abb. 16a und 16b). Selbiges gilt auch für den Tabakkonsum. So zeigen Patienten ohne Tabakkonsum bzw. mit einem eher geringen Tabakkonsum von bis zu 10 py ein besseres Überleben (Abb. 17a und 17b). In einer von Gillison et al. veröffentlichten Studie zeigen Patienten ein höheres Risiko der Tumorprogression oder des Tumortodes in Abhängigkeit der konsumierten Tabakmenge unabhängig vom zugrundeliegenden Tumorstadium (149). Im untersuchten Patientenkollektiv lässt sich für Tumoren der Stadien I bis III im Gegensatz dazu kein signifikanter Unterschied im Überleben abhängig vom Tabakkonsum zeigen. Dies könnte aber an den zu geringen Fallzahlen für diese Tumorstadien liegen. Tumoren des Stadium IV zeigen hingegen einen signifikanten Überlebensvorteil sowohl im tumorspezifischen als auch im Gesamtüberleben für Nichtraucher verglichen mit Patienten, die mehr als 10 py konsumiert haben (Abb. 17d und 17e). Ob der Konsum von Alkohol und Tabak nach der Tumorbehandlung fortgesetzt wurde oder nicht, ist im Patientenkollektiv unbekannt, da diese Daten nicht erhoben wurden.

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf das Überleben nimmt, stellt das Alter der Patienten dar. So zeigen Patienten über 70 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten ein schlechteres Überleben bei Tumoren der Stadien I und II. Bei Tumoren der Stadien III und IV spielt das Patientenalter für das Überleben keine Rolle. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei Patienten im Alter von über 70 Jahren sich die Therapietoxizität negativ auf das Überleben auswirkt. Dieser Einflussfaktor spielt möglicherweise bei Tumoren des Stadium IV keine Rolle mehr, da hier die mit der Krebserkrankung selbst einhergehende Mortalität der für das Überleben ausschlaggebende Faktor ist (Abb. 15a – d).

Die Aufarbeitung der in der HNO-Tumordatenbank vorhandenen Daten ermöglicht wichtige Rückschlüsse für die Therapiekontrolle der Klinik. Trotz der an vielen Stellen noch

unzureichenden Datenerfassung wurde eine gute Grundstruktur der Datenhaltung aufgebaut und eine Grundlage zur Verbesserung der Datenqualität im Bereich der funktionellen Nachsorge wie der Evaluation des Einflusses von HPV-Infektionen auf die Prävalenz von Oropharynxkarzinomen gelegt. Aus wissenschaftlicher Sicht zeigt die Intervallanalyse der vergangenen zwei Dekaden einen deutlichen Überlebensgewinn durch die Umstellung der Therapiekonzepte in Hinblick auf den vermehrten multimodalen Therapieansatz insbesondere in der postoperativen adjuvanten Situation. Auch wenn die bisher in kontrollierten Studien dargelegten eindeutigen Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein einer R1-Resektion bzw. einem extrakapsulären Tumorwachstum der Halslymphknotenmetastasen (ECS) und dem besseren Überleben nach Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie nach der Operation in dieser Betrachtung bestätigt wurden, ergeben sich hieraus neue Fragen, die insbesondere die Spätfunktionalität ansprechen. Die bekanntermaßen erhöhte Spättoxizität nach dem additiven Einsatz von Cisplatin in der adjuvanten Bestrahlungssituation beschäftigt aktuell die internationale Kopf-Hals-Szene. Wird also die Indikation zu dieser verschärften Therapie gestellt, muss mit einem höheren Prozentsatz an funktionelle Komplikationen in den Folgejahren gerechnet werden (114). Es gilt nun, diese Balance zwischen besserem Überleben und guter bzw. akzeptabler Spätfunktionalität zukünftig auszutitrieren. Hierzu sind klare klinische Parameter notwendig, die die Indikationsstellung präzisieren. Beispielsweise ist noch unklar, wie der ECS auf Ebene der Pathologie genau klassifiziert wird. Hier gibt es unterschiedliche Sichtweisen, die mittlerweile in der Literatur diskutiert werden (168). Interessanterweise zeigen neue Studien, dass bei HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen eine simultane postoperative Radiochemotherapie bei vorhandenem ECS keinen Vorteil zur alleinigen adjuvanten Bestrahlung bringen (169). Auch wenn diese Beobachtungen an retrospektiv erhobenen Datensätzen gemacht wurden, sind dies extrem wichtige Hinweise, die zukünftig näher untersucht werden müssen. Darüber hinaus werden aktuelle neue strahlentherapeutische Konzepte diskutiert, die aufgrund der durch die IMRT ermöglichte besseren Konturierung der Dosisfelder eine bessere Schonung der schluckrelevanten Konstriktoren-Muskulatur des Pharynx erlauben. Neben der Konturierung wird auch die Bestrahlungsgesamtdosis im Operationsgebiet des Primärtumors diskutiert (170).

Zusammengefasst belegen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass eine studienbasierte Weiterentwicklung von adjuvanten Therapieansätzen sich unmittelbar in einer Verbesserung der Therapieergebnisse niederschlägt. Die hiermit geschaffene Basis bildet eine solide Grundlage für die wissenschaftliche Weiterbearbeitung der oben skizzierten nächsten Fragestellungen.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Entwicklung von Prävalenz, Ursachen und Therapiemodalitäten von Oropharynxkarzinomen am Beispiel der Leipziger HNO-Universitätsklinik im Zeitraum von 1993 bis 2009

eingereicht von:

Katrin Lautenschläger

angefertigt am an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Leipzig

betreut von:

Prof. Dr. Andreas Dietz

Dr. med. Andreas Boehm

eingereicht April 2013

Karzinome des Oropharynx zählen zu Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs und zeigen in den letzten Jahrzehnten weltweit eine ansteigende Inzidenz. Die Hauptrisikofaktoren, die zur Entstehung von Oropharynxkarzinomen führen sind Alkohol- und Tabakkonsum. In den letzten Jahren wurde zunehmend über eine Infektion der Rachenschleimhaut mit Hochrisiko-HPV als weiterer Risikofaktor diskutiert. Durch die Einführung multimodaler Therapiekonzepte konnte das Überleben von Patienten, die an einem Oropharynxkarzinom erkranken deutlich verbessert werden. Trotzdem sind die Therapieerfolge insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen noch unbefriedigt, so dass auch im Hinblick auf die posttherapeutische Lebensqualität nach weiteren Therapiestrategien gesucht wird.

Bei der folgenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung der im Zeitraum von 1993 bis 2009 an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Leipzig behandelten Oropharynxkarzinome. Die klinischen Daten wurden durch Analyse der Patientenakten gewonnen und in eine klinikinterne Access-Datenbank eingepflegt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS. Ziel der Arbeit war die Beurteilung der Entwicklung von Prävalenz, Risikofaktoren, Therapiemodalitäten und der Ergebnisse der

Behandlung. Über den untersuchten Zeitraum kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der Oropharynxkarzinome, wie er laut Literatur auch weltweit festzustellen ist. Im hier untersuchten Patientenkollektiv lassen sich über den untersuchten Zeitraum hinsichtlich der Risikofaktoren Alkohol und Tabak keine Veränderungen im Konsum feststellen. Dies lässt eine Zunahme der HPV-induzierten Oropharynxkarzinome vermuten. Allerdings lässt sich diese Vermutung mit den zugrundeliegenden Daten nicht sicher beweisen, da bis 2010 keine routinemäßige HPV-Diagnostik durchgeführt wurde. Weiterhin zeigt sich etwa ab dem Jahre 2002 eine Veränderung in den angewandten Therapien mit einer Zunahme multimodaler Therapieansätze insbesondere in der postoperativen adjuvanten Situation. Diese Veränderung führt insbesondere bei den fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen zu einer Verbesserung der Überlebensraten ab dem Jahr 2005. Einen weiteren prognostischen Faktor stellt der Alkohol- und Tabakkonsum zum Zeitpunkt der Diagnose dar. So zeigen Patienten mit starkem Alkohol- und Tabakkonsum zum Diagnosezeitpunkt ein schlechteres Überleben als Patienten ohne oder mit geringem Alkohol- oder Tabakkonsum. Inwieweit eine Tabak- bzw. Alkoholkarenz ab dem Zeitpunkt der Diagnose das Überleben der Patienten beeinflusst, kann mit den untersuchten Daten nicht belegt werden. Auch eine Aussage über die posttherapeutische Lebensqualität ist auf Grundlage der untersuchten Daten nicht möglich. Insgesamt konnten in der Arbeit verschiedene Änderungen des therapeutischen Standardvorgehens in Hinblick auf die Ergebnisqualität herausgearbeitet werden. Als zentrale Erkenntnis stellte sich die Hinzuziehung der additiven Cisplatingabe zur postoperativen Radiotherapie als wesentlicher Erfolgsfaktor in der verbesserten Therapie des Oropharynxkarzinoms heraus.

Literaturverzeichnis

1. **Waldeyer, A.** *Anatomie des Menschen; 17. Auflage.* [Hrsg.] Pera F, Anderhuber F, Nitsch R Fanghänel J. Berlin; New York : Walter de Gruyter, 2003. S. S. 299-311. 3-11-016561-9.
2. **Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al.** Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 128, 2002, S. 751-758.
3. **Duvvuri U, Myers JN.** Contemporary management of oropharyngeal cancer. *Curr Probl Surg.* 46(2), 2009, S. 119-184.
4. **Swoboda , H.** Indikationen zur chirurgischen Therapie des Oropharynxkarzinoms. *Wien Med Wochenschr.* 158(9-10), 2008, S. 249-254.
5. **GLOBOCAN.** [Online] 2008. [Zitat vom: 5. März 2012.] http://globocan.iarc.fr/age-specific_table_n_html.asp?selection=221900&title=World&sex=0&type=0&stat=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0.
6. **Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 127, 2010, S. 2893-2917.
7. **Sturgis EM, Cinciripini PM.** Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer.* 110, S. 1429-35.
8. **Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al.** Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 18(3), 2007, S. 581-592.
9. **Boyle P, Ferlay J.** Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 16(3), 2005, S. 481-488.
10. **Robert-Koch-Institut.** *Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Ausgabe.* [Hrsg.] Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin : s.n., 2012. S. S. 24-27.
11. **Robert-Koch-Institut und Robert-Koch-Institut.** *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe.* [Hrsg.] Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin : s.n., 2010. S. 24-27.
12. **GEKID.** [Online] 2011. [Zitat vom: 5. März 2012.] <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>;
13. **GKR.** [Online] 2008. [Zitat vom: 5. März 2012.] http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/daten/sn_daten.pdf?start&ts=1222340762&file=sn_daten.pdf.
14. **Warnakulasuriya, S.** Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 45(4-5), 2009, S. 309-316.
15. **Annertz K, Anderson H, Biörklund A, et al.** Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer.* 101, 2002, S. 95-99.
16. **Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK.** Tongue and tonsil carcinoma. *Cancer.* 2005, S. 1843-1849.
17. **Gillison, ML.** Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 29, 2007, S. 779-792.
18. **Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al.** Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 119, 2006, S. 2620-2623.
19. **Golas, SM.** Trends in palatine tonsillar cancer incidence and mortality rates in the United States. *Community Dent Oral Epidemiol.* 35, 2007, S. 98-108.
20. **Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, et al.** Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer.* 113(10 suppl), 2008, S. 2901-2909.
21. **Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al.** Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin*

Oncol. 26, 2008, S. 612-619.

22. **Attner P, Du J, Näsman A, et al.** The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer.* 126, 2010, S. 2879-2884.
23. **Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al.** Lack of association of alcohol and tobacco with HPV-16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 99, 2007, S. 1801-1810.
24. **Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al.** Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 100, 2008, S. 407-420.
25. **Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez M, et al.** The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2004, Bd. 108, S. 741-749.
26. **Gillison ML, Shah KV.** Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol.* 13, 2001, S. 183-188.
27. **Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al.** Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 92(9), 2000, S. 709-720.
28. **Mork J, Lie AK, Glatte E, et al.** Human papillomavirus infections as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 344, 2001, S. 1125-1131.
29. **Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, et al.** Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? *Med Microbiol Immunol.* 192, 2003, S. 129-132.
30. **Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, et al.** Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer.* 106, 2003, S. 553-558.
31. **Charfi L, Jouffoy T, de Cremoux P, et al.** Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. *Cancer Lett.* 260(1-2), 2008, S. 72-78.
32. **Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al.** Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 29, 2011, S. 4294-4301.
33. **Attner P, Du J, Näsman A, et al.** Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer. *Int J Cancer.* 128, 2011, S. 2892-2897.
34. **Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al.** Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, 14 (2), S. 467-475.
35. **Ragin CCR, Taioli E.** Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 121, 2007, S. 1813-1820.
36. **Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, et al.** Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer.* 92, 2001, S. 2875-2884.
37. **Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, et al.** HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008, Bd. 265(Suppl 1), S. S75-S82.
38. **Syrjänen, S.** HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol.* 57, 2004, S. 449-455.
39. **Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al.** Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer.* 108, 2004, S. 766-772.
40. **Li W, Thompson CH, Cossart YE, et al.** The expression of key cell cycle markers and presence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck.* 26, 2004, S. 1-9.
41. **Fakhry C, Westra WH, Li S, et al.** Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 100, 2008, S. 261-269.

42. **Fallai C, Perrone F, Licitra L, et al.** Oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy or radiochemotherapy: prognostic role of TP53 and HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 75(4), 2009, S. 1053-1059.
43. **van Houten VMM, Snijders PJF, van den Brekel MWM, et al.** Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 93, 2001, S. 232-235.
44. **Braakhuis BJM, Snijders PJF, Keune W-JH, et al.** Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst.* 96, 2004, S. 998-1006.
45. **Puscas, L.** The role of human papilloma virus infection in the etiology of oropharyngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 13, 2005, S. 212-216.
46. **Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al.** Human papillomavirus and oral cancer: the international agency for research on cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 95, 2003, S. 1772-1783.
47. **Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt E-B, et al.** Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 125(12), 2005, S. 1327-1336.
48. **D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al.** Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 356, 2007, S. 1944-56.
49. **Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al.** Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Int J Cancer.* 124, 2009, S. 394-401.
50. **Bagan JV, Scully C.** Recent advances in oral oncology 2007: Epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication. *Oral Oncol.* 44, 2008, S. 103-108.
51. **Maier H, Dietz A, Gewelke U, et al.** Berufliche Exposition gegenüber Schadstoffen und Krebsrisiko im Bereich von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. *Laryngo Rhino Otol.* 70, 1991, S. 93-98.
52. **Velly AM, Franco EL, Schlecht N, et al.** Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 34, 1998, S. 284-291.
53. **Johnson, N.** Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ.* 65(4), 2001, S. 328-339.
54. **La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al.** Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol.* 20(1), 1991, S. 39-44.
55. **La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, et al.** Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol.* 33(5), 1997, S. 302-312.
56. **Levi F, Pasche C, La Vecchia C, et al.** Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 77, 1998, S. 705-709.
57. **Wittekind, C.** *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage.* Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio : Springer, 2003. 3-540-43664-2.
58. **Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, et al.** Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol.* 187, 2011, S. 626-632.
59. **Massano J, Regateiro FS, Januário G, et al.** Oral squamous cell carcinoma: Reviw of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 102(1), 2006, S. 67-76.
60. **Woolgar, JA.** Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 42, 2006, S. 229-239.
61. **Moncrieff M, Sandilla J, Clark J, et al.** Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. *Laryngoscope.* 119, 2009, S. 307-311.
62. **Keir JA, Whiteside OJ, Winter SC.** Outcomes in squamous cell carcinoma with advanced

- neck disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 89(7), 2007, S. 703-708.
63. **Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al.** Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* 39, 2003, S. 130-137.
 64. **Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA.** The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral Oncol.* 43, 2007, S. 780-784.
 65. **Preuss SF, Dinh V, Klussmann JP, et al.** Outcome of multimodal treatment for oropharyngeal carcinoma: A single institution experience. *Oral Oncol.* 43, 2007, S. 402-407.
 66. **Rahima B, Shingaki S, Nagata M, et al.** Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 97, 2004, S. 423-431.
 67. **Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al.** Head and neck cancer. *Lancet.* 371(9625), 2008, S. 1695-1709.
 68. **Marur S, Forastiere AA.** Head and neck cancer. Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 83(4), 2008, S. 489-501.
 69. **Kalyankrishna S, Grandis JR.** Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 24(17), 2008, S. 2666-2672.
 70. **Smith BD, Smith GL, Carter D, et al.** Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 18(10), 2000, S. 2046-2052.
 71. **Allen C, Duffy S, Teknos T, et al.** Nuclear factor kB-related serum factors as longitudinal biomarkers of response and survival in advanced oropharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 13(11), S. 3182-3190.
 72. **Lam L, Logan RM, Luke C, et al.** Retrospective study of survival and treatment pattern in a cohort of patients with oral and oropharyngeal tongue cancers from 1987 to 2004. *Oral Oncol.* 43, 2007, S. 150-158.
 73. **Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, et al.** Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol.* 45, 2009a, S. 201-211.
 74. **Gilroy JS, Morris CG, Amdur RJ, et al.** Impact of young age on prognosis for head and neck cancer: a matched-pair analysis. *Head Neck.* 27, 2005, S. 269-273.
 75. **León X, Ferlito A, Myer III CM, et al.** Second primary tumors in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 122, 2002, S. 765-778.
 76. **Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans.** Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *Oncologist.* 10(7), 2005, S. 493-500.
 77. **Kramer F-J, Janssen M, Eckardt A.** Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oral Invest.* 8, 2004, S. 56-62.
 78. **Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al.** Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol.* 19, 2001, S. 1358-1362.
 79. **Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, et al.** Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 94(7), 2002, S. 2007-2014.
 80. **León X, del Prado Venegas M, Orús C, et al.** Metachronous second primary tumours in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 262, 2005, S. 905-909.
 81. **León X, Quer M, Diez S, et al.** Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 21(3), 1999, S. 204-210.
 82. **Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, et al.** The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the Head and Neck Retinoid Chemoprevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(8), 2001, S. 823-829.
 83. **Warnakulasuriya, S.** Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol.* 46, 2010, S. 407-410.

84. **Homann N, Nees M, Conradt C, et al.** Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma. *Clin Cancer Res.* 7(2), 2001, S. 290-296.
85. **McGurk M, Goodger NM.** Head and neck cancer and its treatment. historical review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 12(2), 2000, S. 209-220.
86. **Budach W, Hehr T, Budach V, et al.** A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 6(28), 2006.
87. **Pignon J-P, le Maitre A, Maillard E, et al.** Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 92(1), 2009, S. 4-14.
88. **Dietz A, Boehm A, Mozet C, et al.** Current aspects of targeted therapy in head and neck tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 265(Suppl1), 2008, S. S3-S12.
89. **Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al.** Squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer.* 94(11), 2002, S. 2967-2980.
90. **Cosmidis A, Rame J-P, Dassonville O, et al.** T1-T2 N0 oropharyngeal cancers treated with surgery alone, a GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 261, 2004, S. 276-281.
91. **Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, et al.** Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 17, 2009, S. 88-94.
92. **Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, et al.** Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol.* 40, 2004, S. 71-76.
93. **Seiwert TY, Cohen EEW.** State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer.* 92(8), 2005, S. 1341-1348.
94. **Rogers, SN.** Quality of life for head and neck cancer patients - has treatment planning altered? *Oral Oncol.* 45, 2009b, S. 435-439.
95. **Zafereo ME, Weber RS, Lewin JS, et al.** Complications and functional outcomes following complex oropharyngeal reconstruction. *Head Neck.* 32, 2010, S. 1003-1011.
96. **Yao M, Epstein JB, Modi BJ, et al.** Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 43, 2007, S. 213-223.
97. **Lim YC, Koo BS, Lee JS, et al.** Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope.* 116, 2006, S. 1148-1152.
98. **Stoeckli SJ, Alkureishi LWT, Ross GL.** Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 266, 2009, S. 787-793.
99. **Ferlito A, Rhinaldo A, Silver CE, et al.** Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol.* 42, 2006, S. 14-25.
100. **DKG.** [Online] 2008. [Zitat vom: 7. März 2012.] http://www.krebsgesellschaft.de/wub_1lkurz_2008,78263.html.
101. **Bernier J, Bentzen SM.** Radiotherapy for head and neck cancer: latest development and future perspectives. *Curr Opin Oncol.* 18, 2006, S. 240-246.
102. **Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al.** Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 368, 2006, S. 843-854.
103. **Corvò, R.** Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 85(1), 2007, S. 156-170.
104. **Garden AS, Morrison WH, Wong P-F, et al.** Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67(2), 2007, S. 438-444.
105. **Tribius S, Bergelt C.** Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev.* 37(7), 2011a, S. 511-519.

106. **Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR.** Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: Promises and pitfalls. *J Clin Oncol.* 24, 2006, S. 2618-2623.
107. **Pacholke HD, Amdur RJ, Morris CG, et al.** Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 28, 2005, S. 351-358.
108. **Quon H, Yom SS, Kumar Garg M, et al.** ACR Appropriateness Criteria: Local-regional therapy for resectable oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Curr Probl Cancer.* 34, 2010, S. 175-192.
109. **Fietkau R, Mueller RP, Iro H.** Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region. *Onkologe.* 13, 2007, S. 109-117.
110. **Forastiere AA, Trotti A, Pfister DG, et al.** Head and neck cancer: recent advances and new standards of care. *J Clin Oncol.* 24(17), 2006, S. 2603-2605.
111. **Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al.** Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 350(19), 2004, S. 1945-1952.
112. **Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.** Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 350, 2004, S. 1937-1944.
113. **Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al.** Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 13(4), 2011.
114. **Trotti A, Pajak TF, Gwede CK, et al.** TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncol.* 8, 2007, S. 613-624.
115. **Caudell JJ, Schaner PE, Meredith RF, et al.** Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 73(2), 2009, S. 410-415.
116. **Specenier PM, Vermorken JB.** Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: Should it be revisited? *Cancer Lett.* 256(2), 2007, S. 166-177.
117. **St John MAR, Abemayor E, Wong DTW.** Recent new approaches to the treatment of head and neck cancer. *Anticancer Drugs.* 17(4), 2006, S. 365-375.
118. **Colevas, AD.** Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 24(17), 2006, S. 2644-2652.
119. **Gold KA, Lee H-Y, Kim ES.** Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 115, 2009, S. 922-935.
120. **Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.** Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 354, 2006, S. 567-78.
121. **Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, et al.** Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of Cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 71(3), 2008, S. 676-681.
122. **Bernier, J.** Drug insight: cetuximab in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nat Clin Pract Oncol.* 5(12), 2008, S. 1193-1208.
123. **Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al.** Multicenter phase II study of Erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol.* 22(1), 2004, S. 77-85.
124. **Kalish LH, Kwong RA, Cole IE, et al.** Deregulated Cyclin D1 expression is associated with decreased efficacy of the selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Gefitinib in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 10(22), 2004, S. 7762-7774.

125. **Siu LL, Soulieres D, Chen EX, et al.** Phase I/II trial of Erlotinib and Cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol.* 25, 2007, S. 2178-2183.
126. **Cohen EEW, Davis DW, Karrison TG, et al.** Erlotinib and Bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol.* 10, 2009, S. 247-257.
127. **Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, et al.** Phase III study of Gefitinib compared with intravenous Methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 27(11), 2009, S. 1864-1871.
128. **Huang S, Armstrong EA, Benavente S, et al.** Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): Combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res.* 64, 2004, S. 5355-5362.
129. **Le Tourneau C, Siu LL.** Molecular-targeted therapies in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Curr Opin Oncol.* 20, 2008, S. 256-263.
130. **Thomas SM, Ogagan MJ, Freilino ML, et al.** Antitumor mechanisms of systemically administered epidermal growth factor receptor antisense oligonucleotides in combination with Docetaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Pharmacol.* 2008, 73, S. 627-638.
131. **Lai SY, Koppikar P, Thomas SM, et al.** Intratumoral epidermal growth factor receptor antisense DNA therapy in head and neck cancer: First human application and potential antitumor mechanisms. *J Clin Oncol.* 27, 2009, S. 1235-1242.
132. **Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, et al.** Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer.* 114, 2005, S. 806-816.
133. **Brenner H, Francisci S, de Angelis R, et al.** Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer.* 45(6), 2009, S. 1028-1041.
134. **SEER.** [Online] 2011. [Zitat vom: 6. März 2012.]
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html#survival>,
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/tongue.html#survival>,
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html#survival>.
135. **Murphy BA, Ridner S, Wells N, et al.** Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol.* 62(3), 2007, S. 251-267.
136. **Markkanen-Leppänen M, Isotalo E, Mäkitie AA, et al.** Swallowing after free-flap reconstruction in patients with oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 42, 2006, S. 501-509.
137. **Shiley SG, Hargunani CA, Skoner JM, et al.** Swallowing function after chemoradiation for advanced stage oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 134(3), 2006, S. 455-459.
138. **Zuydam AC, Lowe D, Brown JS, et al.** Predictors of speech and swallowing function following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Clin Otolaryngol.* 30, 2005, S. 428-437.
139. **Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw I, Rinkel RN, et al.** Swallowing after major surgery of the oral cavity or oropharynx: a prospective and longitudinal assessment of patients treated by microvascular soft tissue reconstruction. *Head Neck.* 29, 2007, S. 638-647.
140. **Kreeft AM, van der Molen L, Hilgers FJ, et al.** Speech and swallowing after surgical treatment of advanced oral and oropharyngeal carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 266, 2009, S. 1687-1698.
141. **Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw I, Langendijk JA, et al.** Speech outcome after surgical treatment for oral and oropharyngeal cancer: a longitudinal assessment of patients reconstructed by a microvascular flap. *Head Neck.* 27, 2005, S. 785-793.

142. **Hashikawa K, Tahara S, Terashi H, et al.** Positive narrowing pharyngoplasty with forearm flap for functional restoration after extensive soft palate resection. *Plast Reconstr Surg.* 115, 2005, S. 288-293.
143. **Rieger JM, Zalmanowitz JG, Li SYY, et al.** Speech outcomes after soft palate reconstruction with the soft palate insufficiency repair procedure. *Head Neck.* 30, 2008, S. 1439-1444.
144. **Holloway RL, Hellewell JL, Marbella AM, et al.** Psychosocial effects in long-term head and neck cancer survivors. *Head Neck.* 27, 2005, S. 281-288.
145. **Robert-Koch-Institut.** *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Berlin : s.n., 2010. S. 7; 9.
146. www.faes.de. [Online]
147. **Blomberg M, Nielsen A, Munk C.** Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer.* 2011, 129, S. 733-741.
148. **Method-related bias in prevalence of oncogenic human papillomavirus (HPV) subtypes in head and neck squamous cell carcinoma. Scharrer U, Boehm A, Mozet C, et al.** Mainz : Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, 2012. 83. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie.
149. **Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al.** Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2012, Bd. 30, 17, S. 2102-2111.
150. **Scully C, Field JK, Tanzawa H.** Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN) 1: Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol.* 36, 2000, S. 256-263.
151. **Buch SC, Nazar-Stewart V, Weissfeld JL, et al.** Case-control study of oral and oropharyngeal cancer in whites and genetic variation in eight metabolic enzymes. *Head Neck.* 30, 2008, S. 1139-1147.
152. **Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al.** Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 90, 1998, S. 1626-36.
153. **Preuss SF, Weinell A, Molitor M, et al.** Survivin and epidermal growth factor receptor expression in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 30, 2008, S. 1318-1324.
154. **Yu Z, Weinberger PM, Sasaki C, et al.** Phosphorylation of Akt(Ser473) predicts poor clinical outcome in oropharyngeal squamous cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16(3), 2007, S. 553-558.
155. **Kishino M, Shibuya H, Yoshimura R, et al.** A retrospective analysis of the use of brachytherapy in relation to early stage squamous cell carcinoma of the oropharynx and its relationship to second primary respiratory and upper digestive tract cancers. *Br J Radiol.* 80(950), 2007, S. 121-125.
156. **Sabri, A.** Oropharyngeal reconstruction: current state of the art. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 11, 2003, S. 251-254.
157. **Kimata Y, Sakuraba M, Namba Y, et al.** Functional reconstruction with free flaps following ablation or oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol.* 10, 2005, S. 229-233.
158. **Moukarbel RV, Fung K, Franklin JH, et al.** Neck and shoulder disability following reconstruction with pectoralis major pedicled flap. *Laryngoscope.* 120, 2010, S. 1129-1134.
159. **Vartanian JG, Carvalho AL, Carvalho SMT, et al.** Pectoralis major and other myofascial/myocutaneous flaps in head and neck cancer reconstruction: experience with 437 cases at a single institution. *Head Neck.* 26, 2004, S. 1018-1023.
160. **El-Marakby, HH.** The reliability of pectoralis major myocutaneous flap in head and neck

- reconstruction. *J Egypt Natl Canc Inst.* 18(1), 2006, S. 41-50.
161. **Meek MF, Vermey A, Robinson PH, et al.** Radial forearm flap: eight years experience with oral and oropharyngeal reconstructions - donor and acceptor site morbidity. *Eur J Plast Surg.* 21, 1998, S. 293-298.
162. **Chepeha DB, Annich G, Pynnonen MA, et al.** Pectoralis major myocutaneous flap vs. revascularized free tissue transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 130, 2004, S. 181-186.
163. **Hanasono MM, Skoracki RJ, Yu P.** A prospective study of donor-site morbidity after anterolateral thigh fasciocutaneous and myocutaneous free flap harvest in 220 patients. *Plast Reconstr Surg.* 125(1), 2010, S. 209-214.
164. **Rosenthal EL, Dixon SF.** Free flap complications: when is enough, enough? *Curr Opin Otolaryngol.* 11, 2003, S. 236-239.
165. **Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.** Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 357, 2007, S. 1695-1704.
166. **Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al.** Cisplatin and Fluorouracil alone or with Docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 357(17), 2007, S. 1705-1715.
167. **Robert-Koch-Institut.** *Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends.* 7. Ausgabe. [Hrsg.] Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin : s.n., 2010. S. 24-27.
168. **van den Brekel MW, Lodder WL, Stel HV, et al.** Observer variation in the histopathologic assessment of extranodal tumor spread in lymph node metastases in the neck. *Head Neck.* 34(6), 2012. S. 840-5.
169. **Sinha P, Lewis JS Jr, Piccirillo JF, et al.** Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer.* 118(14), 2012, S. 3519-30.
170. **Quon H, O'Malley BW Jr, Weinstein GS.** Postoperative adjuvant therapy after transoral robotic resection for oropharyngeal carcinomas: rationale and current treatment approach. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 73(3), 2011, S. 121-30. Epub 2011 Mar 10. Review.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

28.03.2013

Katrin Lautenschläger

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Katrin Lautenschläger
Anschrift	Karl-Liebknecht-Str. 88, 04275 Leipzig
Geburtsdatum und -ort	01. 09. 1983, Schleiz
E-Mail	katrin.lautenschlaeger@gmx.net

Schulische Ausbildung

1990 – 1994	Grundschule Niederstriegis
1994 – 2002	Lessing-Gymnasium Döbeln
	Abschluss Abitur

Studium

10/02 – 10/09	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
02/07 – 08/07	Auslandssemester an der Universität Bari, Italien
10/09	Abschluss Staatsexamen

Berufstätigkeit

seit 01/10	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig
------------	--

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mir die Fertigstellung dieser Dissertationsschrift ermöglichten.

An erster Stelle gilt mein Dank Dr. A. Boehm für die Betreuung dieser Arbeit, während der er mir stets hilfreich und voller Geduld zur Seite stand.

Mein Dank gilt ebenso Prof. Dr. A. Dietz für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können. Weiterhin möchte ich mich bei Prof. A. Dietz für die Lektüre dieser Arbeit und seine konstruktive Kritik und fachliche Hilfe herzlich bedanken.

Dr. G. Wichmann möchte ich für die Beratung bei Fragen zu Signifikanzen und Mehrfeldertafeln danken.

Ein besonders großes Dankeschön möchte ich an Frau Sachse als Verwalterin der Krankenakten in der Uniklinik für Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde und an Frau Klein als Leiterin des Zentralarchivs der Uniklinik richten. Ohne die Hilfe dieser beiden Frauen wäre das Auffinden und Sichten aller Krankenakten nicht möglich gewesen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihr Verständnis und die stetige Motivation.