

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Simultane, synchrone und metachrone Zweitkarzinome im oberen
Aerodigestivtrakt beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. med. dent. Friederike Bötzel

2026

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Simultane, synchrone und metachrone Zweitkarzinome im oberen
Aerodigestivtrakt beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. med. dent. Friederike Bötzel

2026

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Alois Fürst
Tag der mündlichen Prüfung:	14.07.2026

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	5
1.1.	ORALES PLATTENEPITHELKARZINOM (OSCC)	5
1.1.1.	PATHOLOGIE	6
1.1.2.	PRÄKANZEROSEN UND RISIKOFAKTOREN	6
1.1.3.	DIAGNOSE	7
1.1.4.	KLASSIFIKATION	8
1.1.5.	THERAPIEMODALITÄTEN	10
1.1.6.	PROGNOSE	12
1.2.	ZWEITTUMOR	12
1.2.1.	EINTEILUNG ZWEITTUMOR NACH DIAGNOSEZEITPUNKT	13
1.3.	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	14
2.	PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1.	STUDIENDESIGN	15
2.2.	TUMORZENTRUM REGENSBURG	15
2.3.	DATENERHEBUNG	15
2.4.	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	16
2.5.	AUSWERTUNG DER DATEN	16
2.5.1.	STATISTISCHE ANALYSEN	16
2.5.2.	DAS STANDARDISIERTE INZIDENZVERHÄLTNIS (SIR)	17
3.	ERGEBNISSE	19
3.1.	BESCHREIBUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS UND VERGLEICH DER KOHORTE OHNE ZWEITTUMOR SOWIE DER KOHORTE MIT ZWEITTUMOR HINSICHTLICH MÖGLICHER RISIKOFAKTOREN AUF DIE ENTSTEHUNG EINES ZWEITTUMORS	19
3.2.	AUFTRETEN DER ZWEITTUMORE SIMULTAN, SYNCHRON UND METACHRON ZUM ERSTTUMOR	23
3.3.	ZWEITTUMORENTITÄTEN	23

3.4.	KUMULATIVE RATE DER ZWEITTUMORE	25
3.4.1.	MITTLERE UND MEDIANE FOLLOW-UP-ZEIT IN JAHREN, GESCHÄTZT MIT REVERSER KAPLAN-MEIER-METHODE	25
3.4.2.	KUMULATIVE RATE DER ZWEITTUMORE	26
3.5.	MULTIVARIABLE COX-REGRESSION FÜR DAS AUFTRETEN EINES ZWEITTUMORS	27
3.6.	BERECHNUNG DER STANDARDISIERTEN INZIDENZ RATIO (SIR) DER ZWEITTUMORE	29
3.7.	KUMULATIVES ÜBERLEBEN MITTELS KAPLAN-MEIER-VERFAHREN	30
3.7.1.	KUMULATIVES ÜBERLEBEN DER KOHORTE OHNE ZWEITTUMOR GEGENÜBER DER KOHORTE MIT ZWEITTUMOR	30
3.7.2.	KUMULATIVES GESAMTÜBERLEBEN GESCHLECHTERSPEZIFISCH DER KOHORTE OHNE ZWEITTUMOR GEGENÜBER DER KOHORTE MIT ZWEITTUMOR	32
3.8.	UNIVARIABLE UND MULTIVARIABLE COX-REGRESSION FÜRS GESAMTÜBERLEBEN DER KOHORTE OHNE ZWEITTUMOR GEGENÜBER DER KOHORTE MIT ZWEITTUMOR	35
3.9.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	38
4.	DISKUSSION	39
5.	ZUSAMMENFASSUNG	48
5.1.	DEUTSCH	48
5.2.	ENGLISCH	50
6.	ANHANG	52
6.1.	TABELLENVERZEICHNIS	52
6.2.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
7.	LITERATURVERZEICHNIS	54
8.	DANKSAGUNG	
9.	LEBENS LAUF	
10.	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	

1. Einleitung

1.1. Orales Plattenepithelkarzinom (OSCC)

Das orale Plattenepithelkarzinom (OSCC) ist die häufigste maligne Entartung der Mundhöhle. Es zählt zu den malignen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes, deren Inzidenz auf 2-5% aller Malignome geschätzt wird [1]. Weltweit sind jährlich etwa 500.000 Personen betroffen, wobei die innerdeutsche Inzidenz knapp 15.000 Fälle beträgt. Epidemiologisch betrachtet erkranken mehr Männer als Frauen am OSCC, wobei das Verhältnis sich in der Vergangenheit von etwa 3:1 im Jahr 1995 zu 2:1 im Jahr 2019/2020 verändert hat. [2-4] Die Begründung für die Asymmetrie der Geschlechter wurde in der Vergangenheit im stärkeren Noxenkonsum bei Männern gesehen [1, 5]. Es wird weltweit von einer Zunahme der Erkrankungen berichtet, wobei der Trend zu einem früheren Diagnosealter geht. Ob dies an besserer Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich der Symptomatik, bestimmten Noxen oder anderen, noch ungeklärten Gründen liegt, ist nicht hinreichend untersucht. [6-8]

In der Mehrzahl der Fälle wird der Tumor erst in einem vorangeschrittenen UICC Stadium diagnostiziert, was sich entscheidend auf die Prognose der Erkrankung auswirken kann [9]. So haben Patienten mit höherem Tumorstadium ein höheres Risiko, bereits Fernmetastasen entwickelt zu haben und konsekutiv ein schlechteres Überleben [10]. Die Gründe für die späte Diagnose werden in verschiedenen Aspekten gesehen. Zum einen schreitet das Tumorwachstum in den initialen Stadien in der Regel schmerzlos voran. Zum anderen sind Präkanzerosen wie Leukoplakien, Erythroplakien oder Ulzerationen der Schleimhaut zum Teil makroskopisch schwer detektierbar oder werden differentialdiagnostisch z.B. als entzündliches Geschehen fehlinterpretiert, vom Patienten ignoriert oder bei der Routinekontrolle übersehen [11, 12]. So kommt es dazu, dass ein Leidensdruck häufig erst entsteht, wenn eine kritische Größe des Tumors überschritten ist und funktionelle Störungen, fehlerhaft sitzender Zahnersatz oder andere Komplikationen für die Motivation zur Abklärung sorgen.

1.1.1. Pathologie

Der ganz überwiegende Anteil der Karzinome der Mundhöhle hat seinen Ursprung im Plattenepithel und zeigt im Präparat Epithelbrücken und Hornbildung. Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich kommen allgemein gesehen - abgesehen von der äußeren Haut - vor allem in der Mundhöhle, auf den Lippen, in Oro- und Hypopharynx sowie dem Kehlkopf vor. Prädilektionsstellen in der Mundhöhle sind vor allem die Zungenränder und der Mundboden, aber auch die retromolaren Dreiecke, die Wangenschleimhaut, der harte Gaumen und die Schleimhaut an den Kieferkämmen können betroffen sein. Makroskopisch kann sich ein variables Bild zeigen, da es verschiedene Wachstumsmuster gibt. So gibt es den superfiziell-spreitenden, den exophytisch-papillär und den endophytisch-invasiv wachsenden Typ. Die Läsionen eint, dass sie zu zentralen Ulzerationen neigen. Das Karzinom zeigt ein invasives Wachstumsmuster und wächst nach Penetration der Basalmembran typischerweise in Strängen oder mit Inselformationen in das Stroma der umliegenden Gewebe ein. Muskel-, Knorpel- und Knochenstrukturen können infiltriert werden. [1] Die Prognose verändert sich je nach histologischem Subtyp, Lokalisation sowie Staging und Grading [10].

1.1.2. Präkanzerosen und Risikofaktoren

Der Begriff Präkanzerose bedeutet potenziell maligne Veränderung und beschreibt eine Gewebeveränderung mit einem erhöhten Transformationsrisiko für eine maligne Entartung. Sie zeigt keine sichere Progression. Präkanzerosen werden in präkanzeröse Läsionen und präkanzeröse Zustände unterteilt.

Dabei stellen die präkanzerösen Läsionen sichtbare klinische Mundschleimhautveränderung dar, während die Zustände Erkrankungen systemischer oder lokaler Natur beschreiben, welche mit einem erhöhten Entartungsrisiko einhergehen. Die häufigsten Präkanzerosen sind die einfache Leukoplakie, die Erythroplakie und die proliferative verruköse Leukoplakie. Während insbesondere die homogene, einfache Leukoplakie mit einem geringen Transformationsrisiko einhergeht und nach einer histologischen Sicherung in der Regel in 3-6-monatigen Intervallen klinisch kontrolliert werden kann, ist die proliferative verruköse Leukoplakie mit einem sehr hohen malignen Transformationsrisiko assoziiert. Hier ist die Exzision im Gesunden indiziert. Auch bei den Erythroplakien

zeigt sich häufig bei der Diagnosesicherung ein erhöhter Dysplasiegrad bis hin zum Carcinoma in Situ oder invasiven Karzinom, sodass eine vollständige Exzision durchgeführt werden sollte.

Hinsichtlich systemischer Erkrankungen, die unter die präkanzerösen Zustände subsumiert werden, sind die durch Konsum der Betelnuss bedingte orale submuköse Fibrose sowie Autoimmunerkrankungen wie der orale Lichen planus, der chronisch discoide oder auch der systemische Lupus erythematoses zu nennen.

Kommen zu diesen Präkanzerosen noch weitere Risikofaktoren hinzu, so steigt das Transformationsrisiko zusätzlich [13]. Besonders im südostasiatischen Raum spielen Betelnuss- und Kautabakprodukte, welche dort weit verbreitet sind, als Noxen eine große Rolle und bedingen dort eine hohe Inzidenz an oralen Plattenepithelkarzinomen [14]. In Deutschland sind unbestritten die bedeutsamsten Noxen Nikotin und Alkohol, wobei sich bei gleichzeitigem Abusus das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, auf das bis zu dreißigfache amplifiziert [15-17]. Erwiesenermaßen spielen auch die Humanen Papillomaviren vom High Risk Typ, insbesondere die Serotypen 16 und 18 eine Rolle bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im oropharyngealen Raum [18]. Zuweilen wird eine schlechte Mundhygiene als Risikofaktor diskutiert. Denkbar wäre ein Zusammenhang über eine permanente Entzündungsreaktion der Zahnumgebenden Weichgewebe, welche über einen längeren Zeitraum zu Proliferationsdruck der Epithelien führen könnte [19].

1.1.3. Diagnose

Die Primärdiagnostik beginnt mit der klinischen Untersuchung, bei der Karzinome als weißliche oder rötliche Läsionen mit unregelmäßiger Struktur, Randwall und zentralem Ulkus imponieren können. Als derbliche Tumore palpabel sind die Raumforderungen in der Regel nicht verschieblich und gelten spätestens nach zweiwöchiger Persistenz als abklärungsbedürftig. Je nach Ausprägung des Verdachtes sollte zunächst eine Bildgebung des Areals durchgeführt und anschließend eine oder mehrere Probebiopsien aus dem Randbereich der Läsion entnommen werden.

Bestätigt sich der Anfangsverdacht auf ein Plattenepithelkarzinom, so ist in der aktuellen S3-Leitlinie der diagnostische Algorithmus vorgegeben: Anfertigung einer CT

vom Kopf, Hals und Thorax sowie ggfs. vom Abdomen. Inhaltlich gleichwertig zur CT wird die Magnetresonanztomografie gewertet, welche im klinischen Alltag jedoch weniger gut verfügbar ist.

Eine Sonografie zum Ausschluss von Fernmetastasen soll durchgeführt werden. Weiterhin ist leitliniengemäß in interdisziplinärer Absprache eine Panendoskopie durch MKG-Chirurgen und HNO-Arzt durchzuführen, um mögliche simultane Zweittumore oder Filiae im Naso- und Hypopharynxbereich auszuschließen.

Im Verlauf der Tumornachsorge sollen nach der aktuell geltenden Leitlinie nach Abschluss der Primärtherapie im ersten und zweiten Jahr nach Diagnose eine auf den Patienten zugeschnittene, risikoadaptierte Nachsorge spätestens alle 3 Monate erfolgen. Dabei soll eine klinische Untersuchung von Mundhöhle und Hals mit Inspektion und Palpation durchgeführt werden. Weiterhin soll halbjährlich eine Bildgebung mittels Sonografie und/oder Computertomografie erfolgen. Ab dem dritten Jahr nach der Diagnose soll die Nachsorge spätestens alle sechs Monate erfolgen. Dies gilt bis zum 5. Jahr nach Primärdiagnose. Schärfere Zeitintervalle gelten für das Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren, wie beispielsweise die Lymphgefäßinvasion der Tumoren oder ein extrakapsuläres Wachstum bei Lymphknotenbefall. Regelmäßige Panendoskopien, bildgebende Maßnahmen anderer Körperteile wie bspw. des Thorax werden im Rahmen der Nachsorge derzeit nicht empfohlen. [1, 20-22]

1.1.4. Klassifikation

Die Klassifikation des Tumors erfolgt anhand des TNM-Schemas der *Union for International Cancer Control* (UICC) in vier Stadien und wird nach klinischen, radiologischen und histopathologischen Gesichtspunkten durchgeführt. Die Einordnung durch Staging und Grading ist insofern von Bedeutung, als dass eine hohe Einstufung mit einer schlechteren Prognose verbunden ist und die Therapieempfehlung beeinflussen kann [23].

Eingeteilt wird, wie in Tabelle 1.1.4-1 dargestellt, in die Kategorien T (Tumorausdehnung), N (Lymphknotenbeteiligung) und M (Fernmetastasierung), wobei insbesondere auch die Metastasierung Auswirkungen auf Therapieplanung hat. Weiterhin bezeichnet Pn die perineurale Infiltration, welche mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergeht und die Prognose ebenfalls verschlechtert [1, 10].

Tabelle 1.1.4-1 TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren

Tumorformel	Bedeutung	
T	<i>T_x</i>	Primärtumor nicht beurteilbar
	<i>T₀</i>	kein Anhalt für Primärtumor
	<i>T_{is}</i>	„Carcinoma in situ“ Krebsvorstufe, die nur in der obersten Zellschicht der Mundschleimhaut wächst; die tieferen Schichten sind nicht betroffen
	<i>T₁</i>	größte Tumorausdehnung beträgt weniger als 2 cm
	<i>T₂</i>	Tumorausdehnung beträgt zwischen 2-4 cm
	<i>T₃</i>	größte Tumorausdehnung beträgt mehr als 4 cm
	<i>T₄</i>	Tumor ist in benachbartes Gewebe wie etwa Gefäße, Nerven oder Knochen eingewachsen; unabhängig von der Tumorgroße
N	<i>N_x</i>	<i>N_x</i> = Lymphknoten lassen sich auf Krebsbefall nicht beurteilen
	<i>N₀</i>	kein Befall der benachbarten Lymphknoten
	<i>N₁</i>	Metastasen in Lymphknoten kleiner als 3 cm Größe
	<i>N_{2a}</i>	eine Metastase in einem Lymphknoten der betroffenen Halsseite zwischen 3 und 6 cm Größe
	<i>N_{2b}</i>	mehrere Metastasen in mehreren Lymphknoten der betroffenen Halsseite zwischen 3 und 6 cm
	<i>N_{2c}</i>	mehrere Metastasen in mehreren Lymphknoten auf beiden Halsseiten oder Metastasen in Lymphknoten auf der dem Tumor gegenüberliegenden Halsseite
	<i>N₃</i>	Metastasen in Lymphknoten mit mehr als 6 cm Größe
M	<i>M_x</i>	Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
	<i>M₀</i>	kein klinischer Nachweis von Tochtergeschwülsten
	<i>M₁</i>	Fernmetastasen nachweisbar
R	<i>R_x</i>	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden.
	<i>R₀</i>	Keine Tumorreste mikroskopisch am Resektionsrand nachweisbar.
	<i>R₁</i>	Tumorreste mikroskopisch am Resektionsrand nachweisbar
	<i>R₂</i>	Resttumor ist makroskopisch am Resektionsrand nachweisbar.
L	<i>L₀</i>	Kein Lymphgefäßinvasion nachweisbar.
	<i>L₁</i>	Lymphgefäßinvasion nachweisbar
V	<i>V₀</i>	Veneninvasion nicht nachweisbar.
	<i>V₁</i>	Veneninvasion mikroskopisch nachweisbar.
	<i>V₂</i>	Veneninvasion makroskopisch nachweisbar.
Pn	<i>Pn_x</i>	Perineurale Invasion nicht beurteilbar
	<i>Pn₀</i>	Keine Perineurale Invasion nachweisbar
	<i>Pn₁</i>	Perineurale Invasion nachweisbar
G	<i>G_x</i>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden.
	<i>G₁</i>	Gut differenziert.
	<i>G₂</i>	Mäßig differenziert.
	<i>G₃</i>	Schlecht differenziert
	<i>G₄</i>	Undifferenziert.

Wird der Tumor operativ entfernt, so wird anhand des Buchstaben R (Residualtumor) der Abstand zwischen Resektionsrand und histologisch nachweisbarem Tumorgewebe dokumentiert. Ab einer Entfernung von 5 mm zwischen Tumor- und Resektionsrand wird von einem sicheren Resektionsrand gesprochen, wobei in der operativen Praxis gemeinhin ein Sicherheitsabstand von 1 cm angestrebt wird. Der Abstand wirkt sich über den Verbleib von Tumorresiduen im Gewebe auf das Risiko von Lokalrezidiven aus [24].

Eine Übersicht über die Definition der UICC Stadien wird in Tabelle 1.1.4-2 gegeben.

Tabelle 1.1.4-2: UICC Tumorstadien des Mundhöhlenkarzinoms

<i>UICC Stadium</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>I</i>	T1	N0	M0
<i>II</i>	T2	N0	M0
<i>III</i>	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
<i>IVa</i>	T1, T2, T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<i>IVb</i>	T4b	Jedes N	M0
<i>IVc</i>	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.5. Therapiemodalitäten

OSCC können prinzipiell mittels chirurgischer Resektion, Strahlentherapie, Chemotherapie oder einer Kombination der zuvor genannten behandelt werden, wobei die jeweilige Therapieempfehlung Stadien basiert sowie einzelfallabhängig (Allgemeinzustand, Patientenwunsch) ausgesprochen wird. In der Regel wird in Stadium I und II eine Monotherapie mittels primärer Operation oder Radiotherapie durchgeführt. In Stadium III und IVa wird zumeist an die primäre Operation eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie angeschlossen. In den Stadien IVb und IVc liegen nicht selten inoperable Tumoren vor, sodass eine primäre Radiochemotherapie ggfs. in palliativer Intention durchgeführt wird. Je nach Einzelfall kann auch eine Immuntherapie angeschlossen werden.

Ziele der Therapien sind dabei insbesondere in frühen Stadien das tumorfreie Überleben, die Wahrung oder Wiederherstellung der Kaufunktion, die Erhaltung der

Phonetik sowie die möglichst ästhetisch ansprechende Rekonstruktion und reichen von kurativer Intention bis hin zur Symptomkontrolle und Lebensverlängerung im Stadium IV. Das 5-Jahresüberleben schwankt je nach Stadium erheblich.

Obgleich die verschiedenen Therapiemodalitäten hinsichtlich ihrer Heilungschancen insbesondere in frühen Stadien Studien zufolge vergleichbar sind, wird die chirurgische Therapie beim systemisch operablen Patienten als Goldstandard angesehen [25-42]. Jede Behandlungsmethode für sich geht mit spezifischen Risiken einher, welche vor der Anwendung im interdisziplinären Tumorboard zu diskutieren und intensiv mit dem Patienten gegeneinander abzuwägen sind [1].

So kann sich bei der chirurgischen Therapie insbesondere die verfehlte R0 Resektion nachteilig auf die Prognose auswirken. Auch funktionelle Einbußen durch operativ bedingte Veränderungen im mastikatorischen System oder an etwaigen Entnahmestellen autologer Transplantate können die postoperative Lebensqualität nachteilig beeinflussen. Die begleitende Morbidität der mehrstündigen Tumoroperationen ist insbesondere beim älteren und vorerkrankten Patienten nicht ohne Risiko. Doch auch strahlentherapeutisch bedingte Beeinträchtigungen können sich nachteilig auf die Lebensqualität auswirken. Mundtrockenheit, das mögliche Auftreten von Zahnschäden durch strahlenassoziierte Karies, Osteoradionekrosen sowie das Risiko von Sekundärtumoren im Strahlengang sind ernst zu nehmende Komplikationen und Spätfolgen dieser Therapielinie.

Indikationen für eine adjuvante Therapie sind die R1-Resektion, extrakapsulärer Lymphknotenbefall oder Invasion von perineuralen oder lymphovaskulären Strukturen. Es handelt sich dabei in der Regel um adjuvante Radio- oder Radiochemotherapien oder palliative Chemotherapien. Primäre chemotherapeutische Monotherapien haben sich bislang als unwirksam erwiesen und werden nicht empfohlen [43-45].

Ist ein kurativer Ansatz bei Metastasierung oder einer Rezidivsituation nicht mehr gegeben, so kann eine palliative Chemotherapie zur Lebenszeitverlängerung, Verbesserung der Lebensqualität und Symptomkontrolle durchgeführt werden. Dazu werden immer noch als klassische Chemotherapeutika Cisplatin oder Carboplatin, 5-Fluorouracil, Docetaxel oder Paclitaxel eingesetzt.

In der vergangenen Dekade ist mit der Immuntherapie ein vielversprechender Ansatz für einen Zweitlinientherapiearm entwickelt worden. Dabei werden PDL-1-Inhibitoren beim rezidierten oder therapierefraktären OSCC eingesetzt [46]. In experimentellen Ansätzen wie bspw. der Keynote-689 Studie wird derzeit auch die neoadjuvante Behandlung beim lokal fortgeschrittenen OSCC untersucht [47-50]. Bei unerwünschten Nebenwirkungen wie Resistenzbildung und adversen Immunreaktionen ist das optimale Therapieregime jedoch noch Gegenstand laufender Forschung [50, 51].

1.1.6. Prognose

Die Prognose ist umso ungünstiger, je höher das UICC Stadium ist. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei den Tumoren von Mund- und Rachen schwankt zwischen 88% bei Frauen bzw. 79% bei Männern im Stadium I und 43 % bei Frau bzw. 40 % bei Männern im Stadium IV [3].

1.2. Zweittumor

Der Begriff Zweittumor ist synonym zu gebrauchen zu Zweitkarzinom, Sekundärtumor, Sekundarius oder auch einem sekundären Malignom. Es ist abzugrenzen vom Rezidiv und zur Metastase. Zweitkarzinome wurden erstmals im 19. Jahrhundert von Christian-Theodor Billroth beschrieben und 1932 von Warren und Gates in ihrer Arbeit „Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study.“ anhand dreier Kriterien, welche bis heute gelten, definiert. Diese sind die Folgenden:

1. Es muss histologisch gesichert sein, dass sowohl Primärtumor als auch Sekundärtumor maligne Entartungen sind.
2. Zwischen Primär- und Sekundärtumor muss eine Barriere aus gesundem Gewebe liegen. Dies schließt jedoch nicht aus, dass beide Raumforderungen in demselben Organ liegen.
3. Der Zweittumor darf keine Metastase des Primärtumors sein. [52]

Was in der Theorie eindeutig klingt, kann in der Praxis schwer zu definieren sein. Daher wurden die oben genannten Kriterien von de Vries und Gluckman im Jahre 1980 ergänzt. Ist ein Zweittumor bei Vorliegen eines anderen Gewebetyps im histologischen Präparat eindeutig bewiesen, so ist dies bei gleichen histologischen Gewebetypen

schwieriger. In einem solchen Fall kann in der Regel die Diagnose Zweittumor gestellt werden, wenn die Neubildungen einen unterschiedlichen Differenzierungsgrad aufweisen. Sind Herkunftsgewebe und Differenzierungsgrad identisch, so wird davon ausgegangen, dass ein Zweittumor vorliegt, wenn in beiden Gewebeblöcken der Übergang von physiologischem Gewebe oder einem Carcinoma in situ in ein invasives Karzinom festgestellt werden kann [53]. Weiterhin kann bisweilen die von Warren und Gates geforderte Gewebebrücke zwischen zwei Tumoren recht klein sein und so die Frage aufwerfen, ob bei minimalen Gewebeunterbrechungen von Erst- und Zweittumor gesprochen werden kann [54].

In der Literatur wird für Patienten mit OSCC für Zweittumoren eine 5-Jahres-Inzidenzrate in Höhe von 10-15% berichtet. Insbesondere ist das Risiko im Bereich des oberen Aerodigestivtrakt erhöht. Nach der Erstdiagnose eines primären OSCC wird für die ersten 10 Jahre ein Risiko von zwischen 10-30% diskutiert, einen Zweittumor zu entwickeln. Besonders prädestiniert scheinen dabei die Mundhöhle, der Oro- und Hypopharynx, der Kehlkopf, die Speiseröhre und die Lunge zu sein. [20, 55-60] Am ehesten bedingt wird dies durch die Schädigung mehrerer Schleimhautbereiche durch dieselben Karzinogene (Field Cancerisation) [61, 62] . Aber auch Alter, Nikotinabusus, UICC - Stadium und Therapiestrategien wurden bereits mit der Zweittumorbildung in Verbindung gebracht. [63, 64]

1.2.1. Einteilung Zweittumor nach Diagnosezeitpunkt

Zweittumore können je nach Diagnosezeitpunkt eingeteilt werden. Dabei unterscheidet man simultan, synchron und metachron auftretende Zweittumore. Ein simultaner Zweittumor wird zeitgleich, d.h. innerhalb der ersten 14 Tage nach Diagnose eines Ersttumors identifiziert. Ein synchroner Zweittumor tritt zwischen 15 Tagen und 6 Monaten (15 - 180 Tage) zutage, während ein metachroner Zweittumor mehr als sechs Monate (>181 Tage) nach der Diagnose des Ersttumors detektiert wird.[65, 66]

1.3. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden der Arbeit soll das Auftreten von simultanen, synchronen und metachronen Sekundärtumoren nach primärem oralen Plattenepithelkarzinom mithilfe von deskriptiven und qualitativen statistischen Mitteln untersucht werden.

Dazu sind vorab die folgenden Hypothesen aufgestellt worden:

1. Patienten mit Mundhöhlenkarzinom haben ein höheres Zweittumorrisiko als die Standardbevölkerung in Oberpfalz/Niederbayern.
2. Das Zweittumorrisiko hängt von bestimmten Einflussvariablen ab (z.B. Radiatio, Grading).

Dies ist vor allem vor dem Hintergrund der adäquaten Nachsorge zu sehen: bei gehäuftem Auftreten von Zweittumoren im Hypopharynx oder Ösophagus machte eine Panendoskopie oder Ösophagogastroduodenoskopie Sinn. Sollte vermehrt ein bestimmter Sekundärtumor wie bspw. ein Magen-, Colon- oder Bronchialkarzinom auftreten, so ist eine entsprechende funktionsdiagnostische oder bildgebende Nachkontrolle im Follow-up sinnvoll. Auch ist der optimale Zeitpunkt für diagnostische Instrumente von Interesse.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung ist eine registerbasierte retrospektive Kohortenstudie, bei der Patienten- und Tumoreigenschaften wie Geschlecht, Alter, Diagnose, Therapie sowie Daten über den Krankheitsverlauf von Patienten und Patientinnen mit der Erstdiagnose eines primären oralen Plattenepithelkarzinomen (C02-C06) im Zeitraum zwischen 01.01.1998 und 31.12.2018 hinsichtlich des simultanen, synchronen und metachronen Entstehens von Zweittumoren verglichen wurden.

Der Einzugsbereich des regionalen Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg umfasste die Regierungsbezirke Oberpfalz und Niederbayern (ohne die Stadt und den Landkreis Landshut), in welchen ca. 2,2 Mio. Einwohner leben.

2.2. Tumorzentrum Regensburg

In Regensburg werden seit Anfang der 1990er Jahre flächendeckend und verlaufsbegleitend maligne Krebserkrankungen am *Tumorzentrum Regensburg – Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg* dokumentiert und ausgewertet, um systematisch, unabhängig und kontinuierlich eine Verbesserung der Versorgung von onkologischen Patienten zu ermöglichen. Ab 2017 übernahm das Regionalzentrum Regensburg das Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Gesundheit und die gesetzlichen Aufgaben. Dabei werden standardisierte Meldungen in digitaler Form zum Zwecke der Erfassung von Diagnosedaten, Daten über Befunde, durchgeführte Behandlungen und den jeweiligen Verlauf zugrunde gelegt. Diese Meldungen werden von niedergelassenen Ärzten und Klinikmitarbeitern an das Krebsregister gesandt, der Lebtsstatus von Patienten wird durch Abfragen bei Einwohnermeldeämtern ermittelt. Dabei unterliegt die Arbeit streng den Vorgaben des Datenschutzes, des Krebsfrüherkennungs- und Krebsregistergesetzes (KFRG §65c SGB V) von 2014 und des bayerischen Krebsregistergesetz von 2017

2.3. Datenerhebung

Als Datengrundlage für die statistischen Auswertungen dienten die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben zu durchgeführten Behandlungen

aus der Tumordokumentationsdatenbank des Krebsregisters Regensburg. Der Datensatz wurde für alle Auswertungen pseudonymisiert.

2.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Grundkollektiv bildeten Patienten mit Wohnort innerhalb von der Oberpfalz und Niederbayern, die an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (C02-C06) erkrankt waren und deren Diagnosen im Zeitraum vom 01.01.1998 bis 31.12.2018 gestellt wurden. Der letzte Abgleich in der Melderegisterdatenbank bezüglich des letzten Leb- oder Sterbedatums erfolgte am 31.07.2019.

2.5. Auswertung der Daten

2.5.1. Statistische Analysen

Als Lage- und Streuungsmaße der metrischen und stetigen Variablen wurden der Mittelwert, Median sowie Minimum, Maximum, Standardabweichung und Interquartilabstand (IQR) berechnet. Für die kategorialen Variablen wurden Häufigkeits- und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten-, Zeilen- oder Tabellenprozent erstellt.

Mit einem Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test wurde die Unabhängigkeit unverbundener, kategorialer Variablen überprüft. So wurden folgende Faktoren im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Zweittumor untersucht: Geschlecht, Diagnosealter bei Diagnose des Primärtumors (klassiert), Raucher-Anamnese/Alkohol-Anamnese, histologischer Typ, Stadium, Grading, Lymphgefäß-invasion, Veneninvasion, Primärtherapie und lokaler Residualtumor.

Die Überlebenszeit wurde als Differenz zwischen Diagnosedatum des Primärtumors und dem ersten eintretenden Ereignis (Tod oder Ende des Follow-up-Zeitraumes) berechnet. Das einheitliche Ende der Beobachtungszeit war der 31.12.2018. Später aufgetretene Todesfälle wurden nicht mehr berücksichtigt. Die Follow-up-Zeit wurde anhand der reversen Kaplan-Meier Methode mit Mittelwert, Median und jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) bestimmt.

Das Gesamtüberleben und die kumulativen Erkrankungsraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Es wurden die 5- sowie 10-Jahresüberlebensraten berichtet.

Die Überlebensanalysen wurden in Abhängigkeit vom Auftreten eines Zweittumors im Gesamtkollektiv durchgeführt. Mit dem Log-Rank-Test nach Mantel Cox wurde überprüft, ob sich zwei Überlebenskurven (Überleben ohne Zweittumor vs. Überleben mit Zweittumor) statistisch voneinander zu einem Signifikanzniveau von 5% unterschieden. Das relative Sterbe- bzw. Rezidivrisiko („Hazard Ratio“ HR) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert wurde mit der univariablen Cox-Regressionsanalyse geschätzt.

In einem zweiten Schritt wurde in einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse für bestimmte Einflussfaktoren adjustiert und deren Einfluss auf die Hazard ratio auf die Kollektive mit und ohne Zweittumor bestimmt. Diese Einflussfaktoren waren: Geschlecht, Diagnosealter bei Diagnose des Primärtumors (Klassiert), Raucher-Anamnese/Alkohol-Anamnese, histologischer Typ, Stadium, Grading, Lymphgefäß-invasion, Veneninvasion, Primärtherapie und lokaler Residualtumor.

Die statistischen Datenanalysen wurden mittels der Statistiksoftware „IBM Statistics SPSS Version 28.0“ (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

2.5.2. Das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR)

Für den Vergleich der Rate von Zweittumoren im untersuchten Kollektiv und der Rate dieser Tumore in der zugrundeliegenden Bevölkerung wurde das standardisierte Inzidenzverhältnis berechnet. Das Standardisierte Inzidenzverhältnis (englisch: Standardized Incidence Ratio (SIR)) ist ein statistisches Maß für das Verhältnis zwischen der Erkrankungs- bzw. Sterbehäufigkeit in einer Kohorte und einer Vergleichsgruppe (meist der Gesamtbevölkerung). Bei einem SIR von 1 besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei $SIR < 1$ ist das Erkrankungs- bzw. Sterberisiko in der untersuchten Kohorte geringer, bei $SIR > 1$ ist es höher als in der Vergleichsgruppe.

Das indirekte Standardisierungsverfahren wird als Quotient aus der Anzahl der beobachteten Ereignisse in der untersuchten Kohorte (=Indexpopulation) sowie der erwarteten Fälle an Ereignissen in der Kohorte berechnet (S. Abb. 2.5.2-1).

Dabei bezeichneten die Anzahl an Personen in Kategorie in der Indexpopulation und R_i die entsprechende Kategorie-spezifische Ereignisrate. Die Berechnung des standardisierten Inzidenz Verhältnisses (SIR) wurde mithilfe von Excel durchgeführt unter Verwendung der alters-, geschlechts- und jahresspezifischen Bevölkerungszahlen und Fallzahlen im Einzugsgebiet Oberpfalz und Niederbayern. Die erwarteten Fälle berechnen sich dabei wie in Abb. 2.5.2-2.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs und Vergleich der Kohorten ohne Zweittumor sowie der Kohorte mit Zweittumor hinsichtlich möglicher Risikofaktoren auf die Entstehung eines Zweittumors

Die untersuchte Indexpopulation bestand aus 2106 Patienten mit einem OSCC. Diese Diagnose wurde zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2018 gestellt. In diesem Zeitraum entwickelten 291 Patienten einen Zweittumor. Dies entspricht einem Anteil von 13,8 % der Patienten (s. Tabelle 3.1-1).

Tabelle 3.1-1: Anteil der Patienten mit Zweittumore im Gesamtkollektiv

<i>Zweittumore gesamt</i>		
<i>Zweittumorstatus</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>Zweittumor nein</i>	1815	86,2
<i>Zweittumor ja</i>	291	13,8
<i>Gesamt</i>	2106	100

In Tabelle 3.1-2 ist die Verteilung von Patienten- und Tumoreigenschaften im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit vom Auftreten eines Zweittumors aufgeführt.

Unter den Patienten zeigte sich eine Verteilung der Geschlechter von 3:1. Am häufigsten wurde die Erstdiagnose im Alter von 50-59,9 Jahren gestellt, wobei bei einem Großteil keine positive Noxenanamnese vorlag.

Die Patienten wurden zumeist im UICC Stadium IV (33,1%) oder I (28,8%) an einem verhornenden oder einem Plattenepithelkarzinom ohne nähere Angabe diagnostiziert. In 65% der Fälle zeigte sich dabei eine mäßige Differenzierung der Tumorzellen.

Die meisten Patienten wurden mit einer primär operativen Therapie behandelt.

Die Untersuchung möglicher jeweiligen Risikofaktoren im Chi-Quadrat-Test zeigte, dass alle untersuchten Faktoren mit dem Auftreten eines Zweittumors assoziiert waren.

Tabelle 3.1-2: Verteilung von Patienten und Tumoreigenschaften in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Zweittumors (Chi-Quadrat Test):

Variable		Zweittumorstatus						
		Zweittumor nein		Zweittumor ja		Gesamt		Stat. Signifi- kanz
		<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>p-Wert</i>
Geschlecht	<i>m</i>	1313	72,3	227	78,0	1540	73,1	0,043
	<i>w</i>	502	27,7	64	22,0	566	26,9	
Diagnosealter bei Diagnose Primärtumor	<i>< 50</i>	310	17,1	58	19,9	368	17,5	0,002
	<i>50,0 - 59,9</i>	556	30,6	98	33,7	654	31,1	
	<i>60,0 - 69,9</i>	513	28,3	94	32,3	607	28,8	
	<i>70,0 - 79,9</i>	302	16,6	34	11,7	336	16,0	
	<i>80+</i>	134	7,4	7	2,4	141	6,7	
Noxen- anamnese	<i>keine Raucher- oder Alkohol- Anamnese</i>	1181	65,1	157	54,0	1338	63,5	<0,001
	<i>Raucher- anamnese</i>	176	9,7	31	10,7	207	9,8	
	<i>Alkohol- Anamnese</i>	33	1,8	4	1,4	37	1,8	
	<i>Raucher- und Alkohol- Anamnese</i>	425	23,4	99	34,0	524	24,9	
Histologischer Typ	<i>Plattenepithel- karzinom onA</i>	804	44,3	139	47,8	943	44,8	0,037
	<i>Verhorn. Plattenepithel- karzinom</i>	802	44,2	134	46,0	936	44,4	
	<i>Andere Plattenepithel Karzinome</i>	91	5,0	5	1,7	96	4,6	
	<i>Andere Karzinome</i>	118	6,5	13	4,5	131	6,2	
Stadium	<i>I</i>	497	27,4	109	37,5	606	28,8	<0,001
	<i>II</i>	259	14,3	55	18,9	314	14,9	
	<i>III</i>	236	13,0	25	8,6	261	12,4	
	<i>IV</i>	619	34,1	79	27,1	698	33,1	
	<i>x/k.A.</i>	204	11,2	23	7,9	227	10,8	
Grading	<i>G1</i>	148	8,2	18	6,2	166	7,9	0,028
	<i>G2</i>	1159	63,9	209	71,8	1368	65,0	
	<i>G3-4</i>	366	20,2	40	13,7	406	19,3	
	<i>Gx</i>	142	7,8	24	8,2	166	7,9	

Variable		Zweittumorstatus						
		Zweittumor nein		Zweittumor ja		Gesamt		Stat. Signifi- kanz
		<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>p-Wert</i>
Lymphgefäß- invasion	<i>L0</i>	701	38,6	90	30,9	791	37,6	<0,001
	<i>L1</i>	212	11,7	21	7,2	233	11,1	
	<i>L kA</i>	902	49,7	180	61,9	1082	51,4	
Venen- invasion	<i>V0</i>	805	44,4	101	34,7	906	43,0	<0,001
	<i>V1/2</i>	52	2,9	3	1,0	55	2,6	
	<i>V kA</i>	958	52,8	187	64,3	1145	54,4	
Primär- therapie	<i>Operation und Radio(Chemo)- Therapie</i>	133	7,3	25	8,6	158	7,5	<0,001
	<i>Operation und Radiotherapie</i>	253	13,9	51	17,5	304	14,4	
	<i>Operation</i>	613	33,8	118	40,5	731	34,7	
	<i>Radio(Chemo)- Therapie</i>	117	6,4	25	8,6	142	6,7	
	<i>Radiotherapie</i>	45	2,5	5	1,7	50	2,4	
	<i>Therapie and/kA</i>	654	36,0	67	23,0	721	34,2	
Lokaler Residual- tumor	<i>R0</i>	1167	64,3	214	73,5	1381	65,6	0,001
	<i>R1/2</i>	82	4,5	3	1,0	85	4,0	
	<i>RX/kA</i>	566	31,2	74	25,4	640	30,4	

So waren signifikant mehr Männer als Frauen insgesamt von einem Tumorleiden betroffen. Auch gab es mehr Männer mit Zweittumor als Frauen. Die Patienten mit Zweittumor zeigten statistisch signifikant höhere Anteile in den Altersklassen < 50, 50,0 - 59,9 sowie 60,0 - 69,9. In den Altersklassen 70,0-79,9 sowie 80+ zeigten die Patienten mit Zweittumor geringere Anteile als die Patienten ohne Zweittumor in der Anamnese. Auch hatte die Kohorte der Patienten mit Zweittumor häufiger eine Raucher- und Alkohol-Anamnese. Weiterhin zeigte sie häufiger die histologischen Typen eines Plattenepithelkarzinome ohne nähere Angabe und des verhornenden Plattenepithelkarzinoms.

Die Kohorte mit Zweittumor wurde häufiger in den frühen UICC Stadien I oder II und seltener in den späten UICC Stadien III oder IV als die Kohorte ohne Zweittumor. Weiterhin zeigte sich eine gesteigerte Häufigkeit der mäßigen Differenzierung

innerhalb der Kohorte mit Zweittumor, während die gute, schlechte und Entdifferenzierung seltener festgestellt wurde als in der Kohorte ohne Zweittumore.

Hinsichtlich der Lymphgefäß- und Veneninvasion ist zum einen auf einen hohen Anteil an fehlenden Informationen (keine Angabe) hinzuweisen. Die Kohorte mit Zweittumor wies seltener eine nicht nachweisbare oder nachweisbare Gefäßinvasion auf. Hingegen war der Anteil an fehlenden Angaben erhöht im Vergleich zur Kohorte ohne Zweittumor. Bei Betrachtung der Therapiemodalitäten zeigte sich in der Kohorte mit Zweittumor gehäuft die alleinige Operation, die Operation in Verbindung mit Radiochemotherapie, Operation in Verbindung mit Radiotherapie sowie die alleinige Radiochemotherapie. Seltener als in der Kohorte ohne Zweittumor wurde eine alleinige Chemotherapie angewandt.

Die Beurteilung des Residualtumors zeigte in der Kohorte mit Zweittumor häufiger einen R0-Status als in der Kohorte ohne Zweittumor, bei der häufiger ein Residualtumor oder eine Nicht-Beurteilbarkeit festgestellt wurde.

Das mediane Diagnosealter bei Diagnose des Ersttumors eines OSCC lag bei 60,5 Jahren. Innerhalb der Kohorte mit Zweittumor wurde der Ersttumor im Median 2,5 Jahre vor der Kohorte ohne Zweittumor diagnostiziert (s. Tab. 3.1-3). Dabei lag das minimale Alter bei Diagnose des Ersttumors bei 7,1 Jahren, das maximale Alter betrug 98,0 Jahre. Der Interquartilenabstand betrug im Gesamtkollektiv 16,2 Jahre und lag zwischen dem Alter von 52,6 und 68,8.

Tabelle 3.1-3: Beschreibung des Diagnosealters der Kohorten mit und ohne Zweittumor durch Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, 25. Perzentil sowie 75. Perzentil in Jahren

	Zweittumorstatus		
	Zweittumor nein	Zweittumor ja	Gesamt
Median	60,8	58,3	60,5
<i>95,0% Untere KG für Median</i>	60,0	56,9	59,7
<i>95,0% Obere KG für Median</i>	61,6	60,3	61,0
Mittelwert	61,4	58,8	61,0
<i>95,0% Untere KG für Mittelwert</i>	60,8	57,6	60,5
<i>95,0% Obere KG für Mittelwert</i>	61,9	60,0	61,5
<i>Standardfehler des Mittelwerts</i>	0,3	0,6	0,3
Minimum	7,1	20,4	7,1
Maximum	98,0	90,5	98,0
<i>Standardabweichung</i>	12,3	10,2	12,1
Perzentil 25	52,8	51,3	52,6
Perzentil 75	69,4	65,8	68,8

3.2. Auftreten der Zweittumore simultan, synchron und metachron zum Ersttumor

Bei der Analyse des zeitlichen Auftretens zeigte sich, dass es keinen Fall eines simultan, d.h. innerhalb der ersten 14 Tage nach Diagnose des Ersttumors, diagnostizierten Zweittumors im vorliegend untersuchten Kollektiv gab.

Innerhalb von 15-180 Tagen und somit synchron mit der Diagnose des Ersttumors wurden 5,15% aller Zweittumore diagnostiziert. Der überwiegende Anteil der Zweittumore wurde metachron, d.h. mehr als 180 Tage nach der Diagnose des Ersttumors nachgewiesen (s. Tab. 3.2-1).

Tabelle 3.2-1: Simultane, synchrone und metachrone Sekundärtumore nach Geschlecht

<i>Einteilung Zweittumore</i>	<i>Geschlecht</i>				<i>Gesamt</i>	
	<i>Männer</i>		<i>Frauen</i>			
	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
<i>Simultan</i>	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<i>Synchron</i>	11	3,78	4	1,37	15	5,15
<i>Metachron</i>	216	74,23	60	20,62	276	94,84
<i>Gesamt</i>	227	78,01	64	21,99	291	100,00

Die Kohorte mit Zweittumor teilte sich auf in 227 Männer und 64 Frauen. Sowohl bei den synchronen als auch bei den metachronen Zweittumoren zeigte sich ein größerer Anteil an Männern als an Frauen.

3.3. Zweittumorentitäten

Tabelle 3.3-1 gibt Auskunft über die vorgefundenen Zweittumorentitäten. Das Auftreten eines Kopf-Hals-Tumors (C00-C14, C31, C32) war als Zweittumor am häufigsten. Von diesen Kopf-Hals-Tumoren waren 40,4% Mundhöhlenkarzinome. Weitere gehäuft auftretende Zweittumorentitäten waren das Bronchialkarzinom mit 21,3% sowie das Ösophaguskarzinom mit 8,9%.

Tabelle 3.3-1 Zweittumorentitäten nach Geschlecht

Zweittumorentitäten nach Geschlecht			
Diagnose ICD-10	Geschlecht		Gesamt (Anteil der Zweittumore in %)
	Männer	Frauen	
C00 Lippe	0	1	1 (0.34)
C01 Zungengrund	3	2	5 (1.72)
C02 Zunge	8	1	9 (3.09)
C03 Zahnfleisch	4	3	7 (2.41)
C04 Mundboden	4	2	6 (2.06)
C05 Gaumen	7	2	9 (3.09)
C06 Mund nnb	4	0	4 (1.37)
C08 Speicheldrüse sonst	1	0	1 (0.34)
C09 Tonsille	1	3	4 (1.37)
C10 Oropharynx	11	3	14 (4.81)
C12 Recessus pirif.	4	0	4 (1.37)
C13 Hypopharynx	8	1	9 (3.09)
C14 Lippe/Mund/Rachen	1	0	1 (0.34)
C15 Ösophagus	21	5	26 (8.93)
C16 Magen	6	0	6 (2.06)
C18 Kolon	12	7	19 (6.53)
C19 Rektosigmoid	2	0	2 (0.69)
C20 Rektum	5	1	6 (2.06)
C21 Anus	2	1	3 (1.03)
C22 Leber	7	3	10 (3.44)
C24 Gallenwege nnb	1	0	1 (0.34)
C25 Pankreas	1	1	2 (0.69)
C31 Nasennebenhöhlen	0	1	1 (0.34)
C32 Larynx	11	2	13 (4.47)
C34 Bronchien/Lunge	55	7	62 (21.30)
C43 Melanom der Haut	2	0	2 (0.69)
C50 Mamma	0	5	5 (1.72)
C51 Vulva	0	3	3 (1.03)
C52 Vagina	0	1	1 (0.34)
C53 Cervix uteri	0	1	1 (0.34)
C61 Prostata	13	0	13 (4.47)
C62 Hoden	1	0	1 (0.34)
C64 Niere	7	0	7 (2.41)
C65 Nierenbecken	1	1	2 (0.69)
C67 Harnblase	7	0	7 (2.41)
C73 Schilddrüse	2	1	3 (1.03)
C80 Ohne Ang. Lok.	10	3	13 (4.47)
C83 Nicht follik. Lymphom	1	1	2 (0.69)
C85 NHL sonst.	1	0	1 (0.34)
C88 Immunprolif. Kh	1	0	1 (0.34)
C90 Plasmozytom	1	1	2 (0.69)
C91 Lymph. Leukämie	1	0	1 (0.34)
C92 Myel. Leukämie	0	1	1 (0.34)
Mundhöhlenkarzinome (C02-C06)	30	10	40 (13,75)
Kopf-Hals-Tumore (C00-C14, C 31, C 32)	76	23	99 (34,04)

Nicht im oberen Aerodigestivtrakt, jedoch mit 19 Fällen gehäuft trat das Colonkarzinom auf. Die häufigsten Zweittumorentitäten wurden wie in Tabelle 3.3-2 gezeigt hinsichtlich des zeitlichen Auftretens untersucht. Dabei zeigten sich starke Abweichungen: die Larynxkarzinome traten im Median nach 1,7 Jahren auf, die Colonkarzinome im Median nach 4,34 Jahren. Jedoch lag keiner der Werte unter einem oder über fünf Jahren.

Tabelle 3.3-2 Zeitliches Auftreten der häufigsten Zweittumorentitäten im Median

Zweittumorentität	Median (Monate)	Median (Jahre)
<i>Gaumenkarzinom</i>	34,73	2,89
<i>Hypopharynxkarzinom</i>	39,61	3,30
<i>Oesophaguskarzinom</i>	42,73	3,56
<i>Colonkarzinom</i>	52,17	4,34
<i>Larynxkarzinom</i>	20,76	1,73
<i>BronchialCA</i>	49,89	4,16
<i>Mundhöhlenkarzinome (C02-C06)</i>	46,57	3,88
<i>Kopf-Hals-Tumore (C00-C14, C 31, C 32)</i>	36,76	3,06

3.4. Kumulative Rate der Zweittumore

3.4.1. Mittlere und mediane Follow-up-Zeit in Jahren, geschätzt mit reverser Kaplan-Meier-Methode

In Tabelle 3.4-1 wird die mittlere und mediane Follow-up Zeit dargestellt. Die mittlere Beobachtungszeit wurde auf 8,1 Jahre (95%-KI 7,8-8,5) geschätzt, die mediane Beobachtungszeit auf 7,6 Jahre (95%-KI 7,0-8,1).

Tabelle 3.4.1-1: Mittlere und mediane Follow-up-Zeit in Jahren

Mittelwert^a			
<i>Follow-up Zeit (Jahre)</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>	
		<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>
8,105	0,174	7,764	8,446
Median			
<i>Follow-up Zeit (Jahre)</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>	
		<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>
7,562	0,295	6,984	8,139

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

3.4.2. Kumulative Rate der Zweittumore

Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde geschätzt, dass kumulativ nach 5 Jahren bei 15,3% der Patienten Zweittumore auftraten, nach 10 Jahren bei 31,9% (Abb. 3.4-1). Bei den Patienten männlichen Geschlechts betrug die kumulative Erkrankungsrate nach 5 Jahren 15,9% und nach 10 Jahren 33,6%. Unter den Patienten weiblichen Geschlechts waren es 13,1% nach 5 Jahren, nach 10 Jahren 26,9% (Abb. 3.4-2).

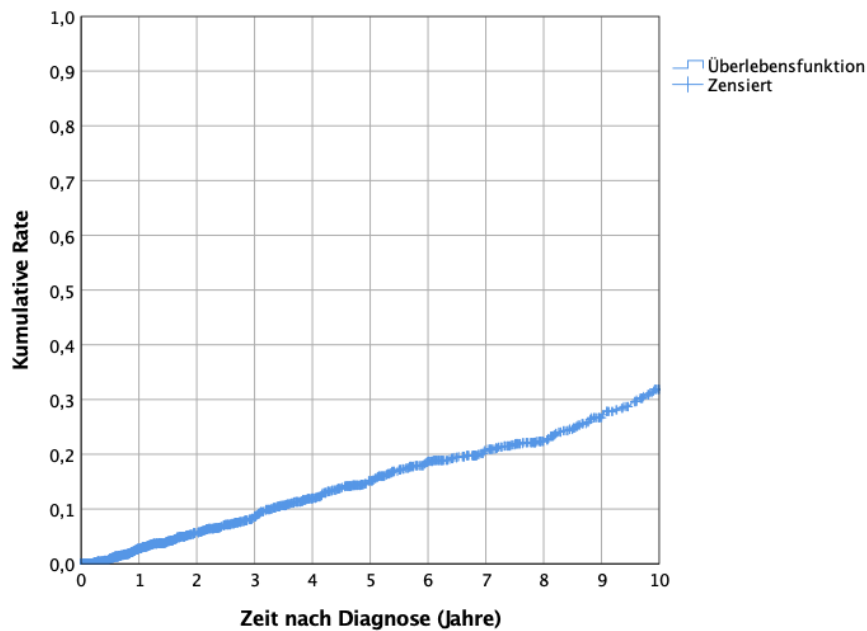


Abbildung 3.4-1: Kumulative Rate der Zweittumore berichtet über 10 Jahre

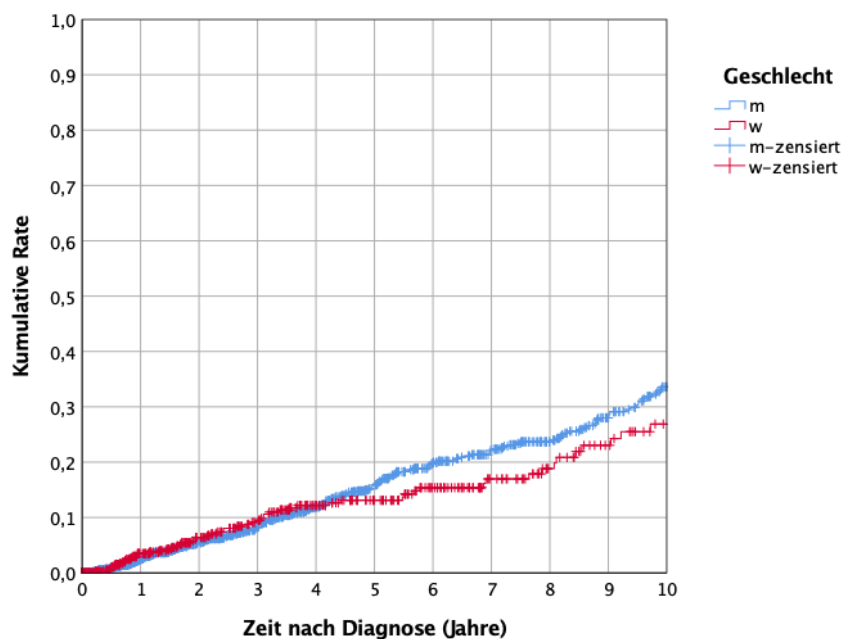


Abbildung 3.4-2: Kumulative Rate der Zweittumore getrennt nach männlichem (blau) und weiblichem (rot) Geschlecht berichtet über 10 Jahre

3.5. Multivariable Cox-Regression für das Auftreten eines Zweittumors

Die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression für das Auftreten eines Zweittumors in Abhängigkeit von den jeweiligen Risikofaktoren ist mit Hazard Ratios (HR) und 95%-Konfidenzintervallen in Tabelle 3.5-1 dargestellt.

Als Risikofaktor war in der schrittweise rückwärts gerichteten multivariaten Cox-Regreessionsanalyse das Alter hochsignifikant mit dem Auftreten eines Zweittumors assoziiert, wobei mit einer Hazard Ratio von 2,01 das höchste Risiko für die Altersklasse 60,0-69,9 Jahre bestand.

Der histologische Typ eines verhornenden Plattenepithelkarzinom zeigte sich gegenüber dem Plattenepithelkarzinom ohne nähere Angabe mit einer HR von 1,28 als ein statistisch signifikanter Risikofaktor. Innerhalb der Variablen Stadium zeigte sich bei einem p-Wert von 0,02 das UICC Stadium III bei einer Hazard Ratio von 0,57 das Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, um 43% reduziert.

Bezüglich der Variable Primärtherapie zeigte sich die Ausprägung „Operation + Radiotherapie“ gegenüber „Operation + Radiochemotherapie“ statistisch signifikant mit dem Auftreten eines Zweittumors assoziiert.

Keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zeigten sich bei den untersuchten Risikofaktoren der kombinierten Noxenanamnese, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Primärtherapie und lokaler Residualtumor.

Im letzten Schritt dieser Analyse wurden Geschlecht, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Therapie eingeschlossen, zeigten jedoch keine statistische Unabhängigkeit.

Tabelle 3.5 1: Multivariable Cox-Regression fürs Auftreten eines Zweittumors mit zugehörigen Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall

Variablen	Kategorie	p-Wert	HR	95,0% Konfidenzinterv. für HR	
				Untere	Obere
Multivariable Cox-Regression					
Geschlecht	Männlich		1,00		
	Weiblich	0,140	0,801	0,596	1,076
Diagnosealter (Klassiert)	< 50	0,002	1,00		
	50,0 - 59,9	0,022	1,482	1,060	2,072
	60,0 - 69,9	<,001	2,012	1,433	2,825
	70,0 - 79,9	0,016	1,755	1,110	2,775
	80+	0,531	1,302	0,570	2,976
Raucher-/ Alkohol-Anamnese	keine Raucher- oder Alkohol-Anamnese	0,157	1,00		
	Raucheranamnese	0,435	0,849	0,564	1,279
	Alkohol -Anamnese	0,320	0,598	0,217	1,647
	Raucher- und Alkohol -Anamnese	0,154	1,246	0,921	1,686
Histolog. Typ	Plattenepithel-Karzinom onA	0,084	1,00		
	Verhornendes Plattenepithel-Karzinom	0,054	1,275	0,996	1,633
	Andere Plattenepithel-Karzinom	0,141	0,507	0,205	1,253
	Andere Ca	0,931	1,028	0,552	1,916
Stadium	I	0,211	1,00		
	II	0,567	0,905	0,641	1,276
	III	0,020	0,572	0,357	0,917
	IV	0,678	0,925	0,641	1,335
	X/k.A.	0,443	0,802	0,456	1,410
Grading	G1	0,432	1,00		
	G2	0,311	1,293	0,786	2,126
	G3-4	0,414	1,274	0,713	2,276
	GX	0,764	0,902	0,460	1,769
Lymphgefäßinvasion	L0	0,365	1,00		
	L1	0,499	1,218	0,688	2,154
	LX/kA	0,157	1,777	0,801	3,942
Veneninvasion	V0	0,654	1,00		
	V1/2	0,934	0,951	0,290	3,114
	Vx/kA	0,358	0,699	0,326	1,500
Primärtherapie	Operation und Radio(Chemo)-Therapie	0,646	1,00		
	Operation und Radiotherapie	0,494	0,838	0,506	1,389
	Operation	0,807	0,939	0,570	1,549
	Radio(Chemo)-Therapie	0,961	1,016	0,529	1,954
	Radiotherapie	0,321	1,700	0,596	4,855
	Therapie and/kA	0,371	0,779	0,452	1,345
Lokaler Residualtumor	R0	0,149	1,00		
	R1/2	0,089	0,368	0,116	1,167
	Rx/kA	0,398	1,205	0,782	1,856

3.6. Berechnung der standardisierten Inzidenz Ratios (SIR) der Zweittumore

In Tabelle 3.6-1 sind die Ergebnisse der Berechnung der SIR für die häufigsten Zweittumorentitäten im oberen Aerodigestivtrakt des untersuchten Kollektivs dargestellt. Diese waren das Gaumen-, Hypopharynx-, Oesophagus-, Larynx- und Bronchialkarzinom. Aufgrund der beobachteten Häufigkeit wurde auch das Colonkarzinom untersucht, wenngleich es nicht dem oberen Aerodigestivtrakt zugehörig ist.

Tabelle 3.6-1: Standardisierte Inzidenzratios (SIR) für das Auftreten von Zweittumoren nach primärem OSCC im Vergleich zur Ausbildung eines Primärtumors in der Bevölkerung von Oberpfalz/Niederbayern, nach Geschlecht

C05: Gaumenkarzinom, C10: Hypopharynxkarzinom, C15: Oesophaguskarzinom, C18: Colonkarzinom, C32: Larynxkarzinom, C34: Bronchialkarzinom

Tumorentität		Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	SIR	95%Konfidenzintervall	
					untere Grenze	obere Grenze
C05	<i>Frauen</i>	2	0,004	470,42	56,97	1699,33
	<i>Männer</i>	7	0,030	233,12	93,73	480,32
C10	<i>Männer</i>	3	0,025	120,68	24,89	352,69
	<i>Frauen</i>	11	0,360	30,32	16,79	54,76
C15	<i>Frauen</i>	5	0,020	255,34	82,91	595,89
	<i>Männer</i>	21	0,290	72,61	47,34	111,36
C18	<i>Frauen</i>	7	0,424	16,51	6,64	34,01
	<i>Männer</i>	12	1,353	8,87	5,04	15,61
C32	<i>Frauen</i>	2	0,007	281,33	34,07	1016,26
	<i>Männer</i>	11	0,223	49,26	27,28	53,84
C34	<i>Frauen</i>	7	0,231	30,37	12,21	62,56
	<i>Männer</i>	55	1,540	35,72	27,42	46,52

Durch die Berechnung der SIR wurde bei beiden Geschlechtern für die dargestellten Zweittumorentitäten ein zur Vergleichsbevölkerung von Oberpfalz/Niederbayern erhöhtes Risiko für das jeweilige Auftreten dieser Tumore festgestellt. Für Gaumen-, Oropharynx, Ösophagus und Larynxkarzinome wurden für Frauen höhere Werte berechnet als für Männer. Hinsichtlich des Bronchialkarzinoms waren die SIR-Werte der Männer höher als die der Frauen.

3.7. Kumulatives Überleben mittels Kaplan-Meier-Verfahren

3.7.1. Kumulatives Überleben der Kohorte ohne Zweittumor gegenüber der Kohorte mit Zweittumor

Tabelle 3.7.1-1 zeigt die Zusammenfassung der Ereignisse (Todesfälle), auf welchen die durchgeführte Kaplan-Meier Analyse basiert. Bei einer Population von 2106 Patienten kam es insgesamt zu 1192 Todesfällen im Beobachtungszeitraum.

Unter den 1815 Patienten ohne Zweittumor verstarben 987(54,4%), unter den 291 mit Zweittumor 205 Patienten (70,4%).

Tabelle 3.7.1-1: Zusammenfassung Fallverarbeitung Kaplan Meier

Auftreten Zweittumor	Gesamtzahl	Verstorben (Prozent)	Nicht-Verstorben n (Prozent)
Nein	1815	987 (54,4%)	828 (45,6%)
Ja	291	205 (70,4%)	86 (29,6%)
Gesamt	2106	1192 (56,6%)	914 (43,4%)

Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit ab Diagnose des Ersttumors sind in Tabelle 3.7.1-2 aufgeführt. Die Überlebenszeiten lassen sich auch aus der unten abgebildeten grafischen Auftragung ablesen (s. Abb. 3.7.1-1)

Hinsichtlich der mittleren Gesamtüberlebenszeit wurde im Gesamtkollektiv ein Mittelwert von 88,7 (95%-KI 83,9-93,4) Monaten geschätzt. Dies entspricht 7,4 (95%-KI 6,9-7,8 95%-KI) Jahren. Wurde kein Zweittumor diagnostiziert, so lag im Gesamtkollektiv das mittlere Überleben bei 87,2 (81,6-92,8 95%-KI) Monaten. Dies entspricht 7,2 (6,8-7,7 95%-KI) Jahren. Die Kohorte mit Zweittumor zeigte ein im Mittelwert längeres Überleben als die Kohorte ohne Zweittumor. Es lag im Mittel bei 106,7 (97,7-115,7 95%-KI) Monaten. Dies entspricht 8,9 (8,1-9,6 95%-KI) Jahren. Im Median betrug die Überlebenszeit 60,9 (54,6-67,2 95%-KI) Monate, was 5,1 (4,55-5,6 95%-KI) Jahren entspricht. Analog zu den Mittelwerten zeigt sich auch beim Median ein um 45,2 Monate (3,8 Jahre) längeres Überleben bei Diagnose eines Zweittumors (s. Tab. 3.7.1-2).

Die 5-Jahresüberlebensrate innerhalb der Kohorte ohne Zweittumor betrug 47%, die 10-Jahresüberlebensrate betrug 29%. Innerhalb der Kohorte mit Zweittumor lag die Rate nach 5 Jahren bei 68%, nach 10 Jahren bei 39%.

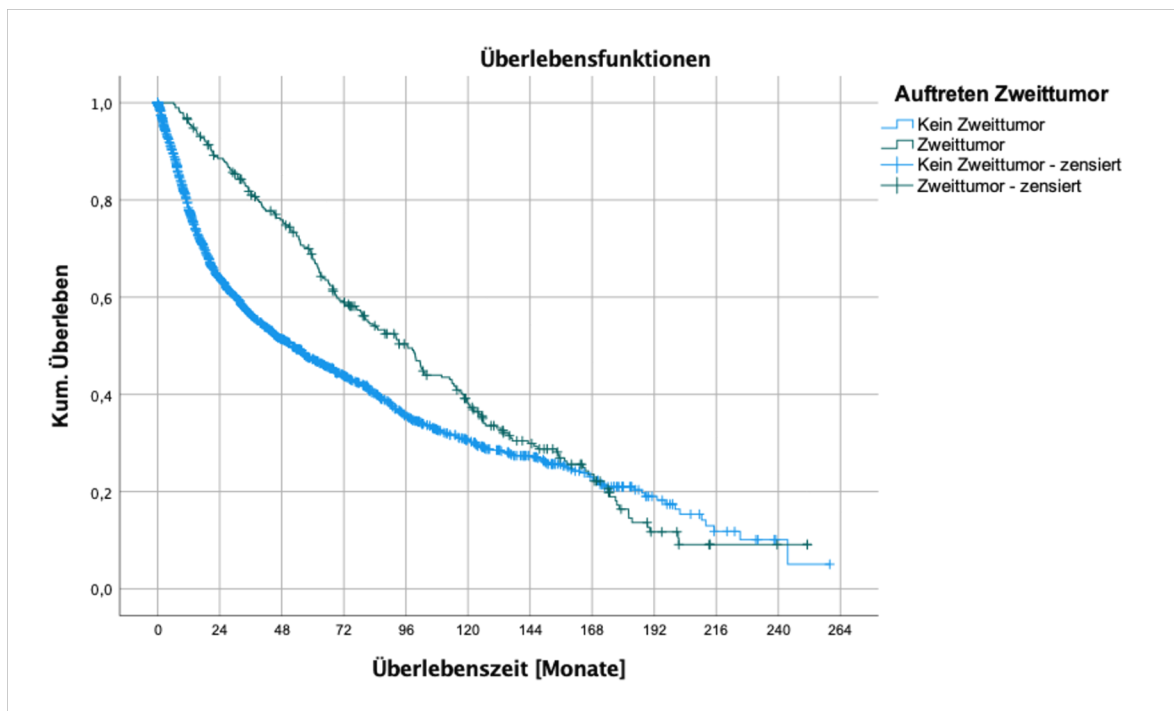


Abbildung 3.7.1-1: Kumulatives Überleben der Kohorte ohne Zweittumor (blau) sowie der Kohorte mit Zweittumor (grün)

Tabelle 3.7.1-2: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Monaten ohne Zweittumor, mit Zweittumor sowie Gesamt

Mittelwert^a				
Auftreten Zweittumor	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Kein Zweittumor	87,158	2,858	81,555	92,760
Zweittumor	106,700	4,597	97,691	115,710
Gesamt	88,677	2,398	83,976	93,377
Median^a				
Auftreten Zweittumor	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Kein Zweittumor	51,417	3,813	43,943	58,890
Zweittumor	96,591	6,536	83,780	109,403
Gesamt	60,879	3,218	54,571	67,187

^a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Im Log Rank Test zeigte sich ein statistisch hoch signifikant längeres Überleben der Kohorte mit Zweittumor ($p < 0,001$; (s. Tab. 3.7.1-3)).

Tabelle 3.7.1-3: Vergleich der kumulativen Gesamtüberlebenszeit zwischen der Kohorte ohne Zweittumor und der Kohorte mit Zweittumor mittels LogRank Test nach Mantel Cox

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17,053	1	<,001
<i>Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Zweittumor ja/nein</i>			

3.7.2. Kumulatives Gesamtüberleben geschlechterspezifisch der Kohorte ohne Zweittumor gegenüber der Kohorte mit Zweittumor

Weiterhin wurde das kumulative Gesamtüberleben geschlechterspezifisch untersucht (s. Tab. 3.7.2-1). Dabei zeigt sich, dass unabhängig vom Geschlecht kam es in der Kohorte ohne Zweittumor zu mehr Todesfällen als in der Kohorte mit Zweittumor. Der Anteil an Todesfällen unter den Frauen war in beiden Kohorten um ca. 5% geringer als bei den Männern.

Tabelle 3.7.2-1: Geschlechterspezifische Beschreibung der Überlebenszeit der Kohorte ohne Zweittumor gegenüber der Kohorte mit Zweittumor

Geschlecht	Auftreten Zweittumor	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen (Tod)	Zensiert	
				Anzahl	Prozent
Männer	Nein	1303	691	612	47,0
	Ja	237	165	72	30,4
	Gesamt	1540	856	684	44,4
Frauen	Nein	512	296	216	42,2
	Ja	54	40	14	25,9
	Gesamt	566	336	230	40,6
Gesamt	Nein	1815	987	828	45,6
	Ja	291	205	86	70,4
	Gesamt	2106	1192	914	43,4

Geschlechterspezifisch zeigte sich - wie in Tab. 3.7.2-2 abgebildet wurde - ein unter den Männern längeres mittleres Gesamtüberleben von 89,5 (84,1-95,0 95%-KI) Monaten ab dem Beginn des Follow-ups. Dies entspricht 7,5 (7,0-7,9 95%-KI) Jahren.

Im Mittel überlebten Männer um ca. 4 Monate länger als Frauen nach der Diagnose einer Ersttumors. Im Median waren dies 6,7 Monate.

Weiterhin zeigte sich im Median ein um ca. 5 Monate längeres Überleben der Frauen gegenüber den Männern, wenn im Beobachtungszeitraum ein Zweittumor diagnostiziert wurde.

Tabelle 3.7.2-2: Geschlechterspezifische Beschreibung der Überlebenszeit mittels Kaplan Meier-Methode ab Diagnose des Ersttumors mittels Mittelwerte und Median

Mittelwert^a					
Geschlecht	Auftreten Zweittumor	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Männer	Kein Zweittumor	87,026	3,194	80,766	93,285
	Zweittumor	106,716	5,239	96,448	116,985
	Gesamt	89,501	2,780	84,052	94,951
Frauen	Kein Zweittumor	84,512	4,865	74,977	94,048
	Zweittumor	104,804	8,310	88,516	121,091
	Gesamt	85,492	4,283	77,097	93,887
Median^a					
Geschlecht	Auftreten Zweittumor	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Männer	Kein Zweittumor	52,238	5,062	42,317	62,159
	Zweittumor	93,273	7,459	78,653	107,893
	Gesamt	62,949	4,112	54,889	71,008
Frauen	Kein Zweittumor	51,253	5,111	41,236	61,270
	Zweittumor	98,530	18,658	61,960	135,099
	Gesamt	56,246	5,410	45,642	66,851
^a Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Grafisch dargestellt sind diese Zusammenhänge in den Abbildungen 3.7.2-1 bis 3.7.2-2.

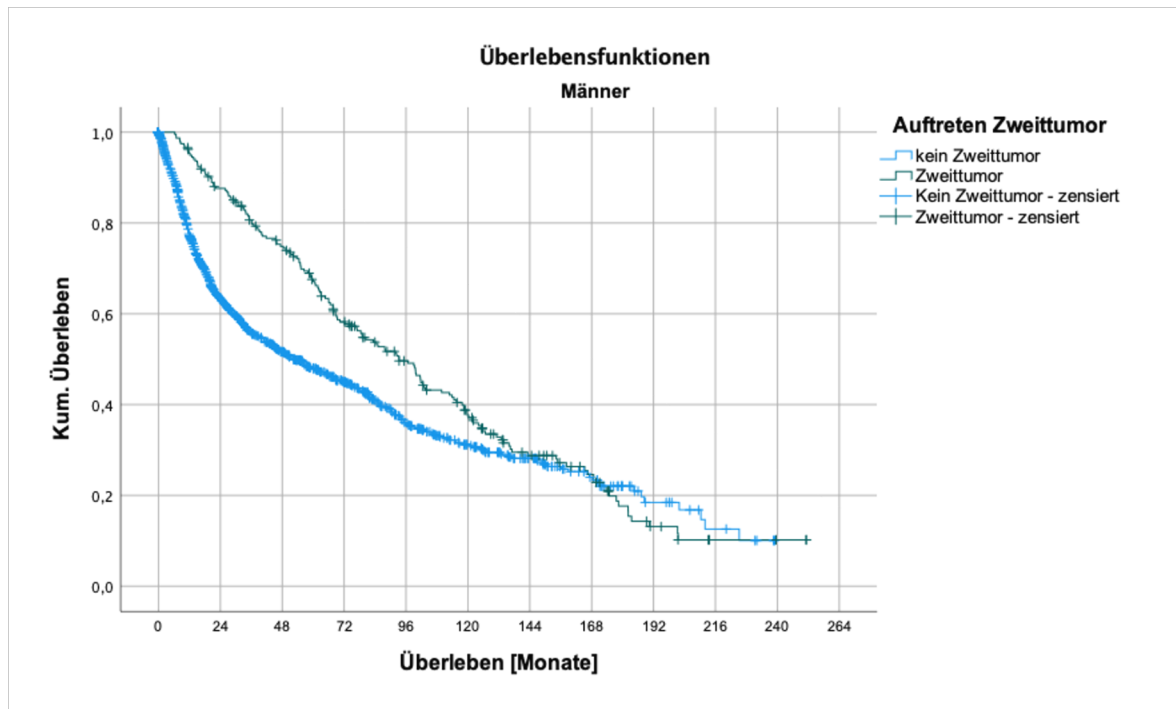


Abbildung 3.7.2-1: Kumulatives Überleben der Männer ohne Zweittumordiagnose (blau) und mit Zweittumordiagnose (grün)

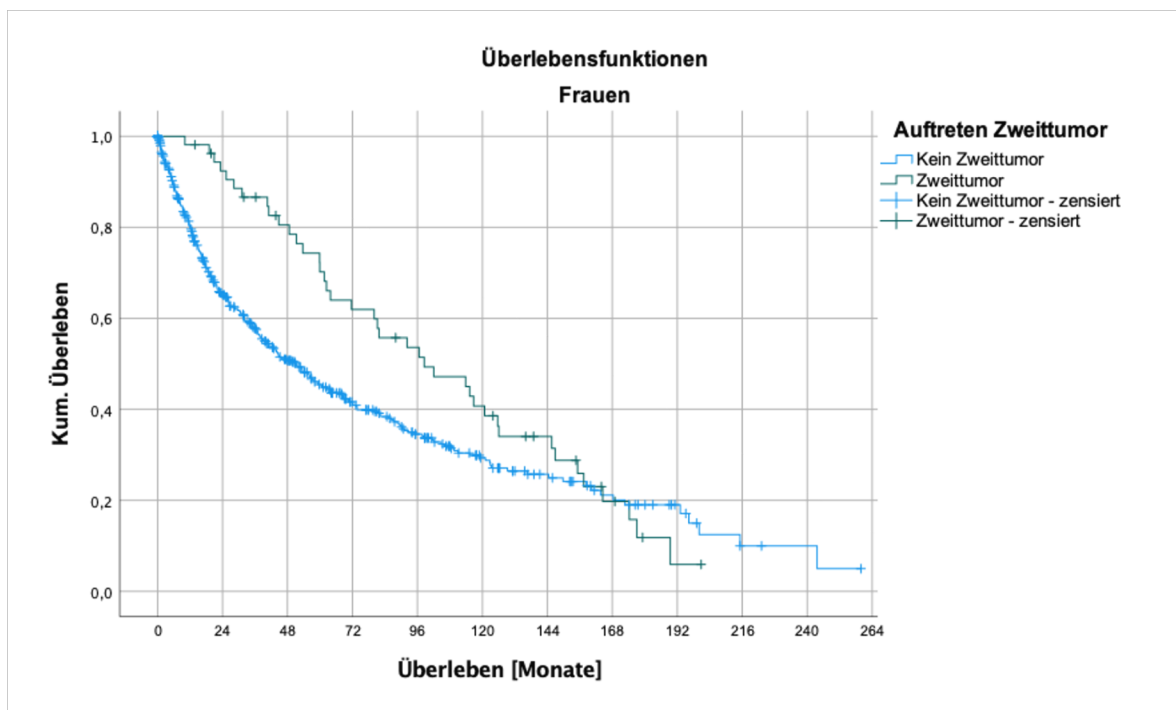


Abbildung 3.7.2-2: Kumulatives Überleben der Frauen ohne Zweittumordiagnose (blau) und mit Zweittumordiagnose (grün)

3.8. Univariable und multivariable Cox-Regression fürs Gesamtüberleben der Kohorte ohne Zweittumor gegenüber der Kohorte mit Zweittumor

Die univariable Cox-Regressionsanalyse für das Überleben mit Zweittumor ergab ein besseres Überleben der Patienten mit Zweittumor mit einer Hazard Ratio von 0,712 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,611-0,830. Dies war statistisch hochsignifikant mit einem p-Wert von <0,001 (Tab. 3.8-1).

In der durchgeführten multivariablen Cox-Regressionsanalyse wurde das Hazard ratio der Kohorte mit Zweittumor gegenüber der Kohorte ohne Zweittumor für die möglichen Risikofaktoren Geschlecht, Grading, Histologischer Typ, Primärtherapie, Zweittumorstatus metachron, Diagnosealter (Klassiert), Stadium, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Lokaler Residualtumor, Raucher-/C2-Anamnese adjustiert.

Auch nach multivariable Adjustierung zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Hazard ratio von 0,754 (0,64 -0,882 95%-KI; p <0,001) hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit Zweittumor gegenüber denen ohne Zweittumor. Insgesamt weicht die Hazard ratio durch die Adjustierung nach u.g. Einflussfaktoren nur wenig von der univariablen Regressionsanalyse ab.

Die Ergebnisse sind der Tabelle 3.8-1 zu entnehmen.

Tabelle 3.8-1: Uni- und Multivariable Cox-Regressionsanalyse für Gesamtüberleben mit zugehörigen Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall

Variablen	Kategorie	p-Wert*	HR	95,0% Konfidenzintervall	
				Untere	Obere
Univariable Cox-Regression					
Zweittumor	Nein		1,000		
	Ja	<0,001	0,712	0,611	0,830

Variablen	Kategorie	p-Wert*	HR	95,0% Konfidenz-intervall	
				Untere	Obere
Multivariable Cox-Regression					
Zweittumor	nein		1,000		
	ja	<0,001	0,754	0,644	0,882
Geschlecht	Männer		1,000		
	Frauen	0,089	0,882	0,764	1,019
Diagnosealter	< 50	<0,001	1,000		
	50,0 - 59,9	<0,001	1,418	1,180	1,704
	60,0 - 69,9	<0,001	1,658	1,376	1,999
	70,0 - 79,9	<0,001	2,321	1,877	2,872
	80+	<0,001	3,943	3,016	5,154
Raucher-/Alkohol-Anamnese	keine Raucher- oder Alkohol-Anamnese	<0,001	1,000		
	Raucher-Anamnese	0,460	0,917	0,728	1,155
	Alkohol-Anamnese	0,145	1,359	0,899	2,052
	Raucher- und Alkohol-Anamnese	<0,001	1,363	1,166	1,594
Histolog. Typ	Plattenepithel-Karzinom ohne nähere Angabe	0,159			
	Verhornendes Plattenepithel-Karzinom	0,149	1,096	0,968	1,242
	Andere Plattenepithel-Karzinome	0,297	0,843	0,611	1,162
	Andere Karzinome	0,321	0,855	0,627	1,165
Stadium (UICC)	I	<0,001			
	II	0,095	1,196	0,970	1,475
	III	<0,001	1,565	1,250	1,959
	IV	<0,001	2,124	1,754	2,571
	X/k.A.	0,010	1,390	1,081	1,788
Grading	G1	<0,001			
	G2	0,527	1,086	0,842	1,400
	G3-4	0,021	1,390	1,051	1,839
	GX	0,009	0,632	0,447	0,893
Lymphgefäßinvasion	L0	0,009			
	L1	0,002	1,474	1,148	1,891
	LX/kA	0,106	1,353	0,938	1,951
Veneninvasion	V0	0,018			
	V1/2	0,007	1,690	1,157	2,468
	Vx/keine Angabe	0,985	0,997	0,706	1,407
Primärtherapie	Operation + Radio(Chemo)Therapie	<0,001			
	Operation + Radiotherapie	0,837	0,973	0,750	1,262
	Operation	0,085	1,252	0,969	1,618
	Radio(Chemo)Therapie	0,366	0,870	0,643	1,177
	Radiotherapie	0,005	1,743	1,183	2,567
	Therapie andere/ keine Angabe	0,001	1,520	1,175	1,966
Lokaler Residualtumor	R0	<0,001			
	R1/2	0,020	1,436	1,058	1,950
	Rx/keine Angabe	<0,001	2,141	1,783	2,570

*Fußnote: p Wert in Zeile der Referenzkategorie bezeichnet Signifikanz der gesamten Variablen.

Mit steigendem Alter war eine signifikante Zunahme des Versterbe-Risikos sichtbar. Im Vergleich zur Referenzgruppe (< 50 Jahre) stieg die Hazard Ratio (HR) kontinuierlich an und erreichte ihr Maximum in der Altersgruppe 80+ Jahre mit einer HR von 3,943(95 %-KI: 3,016–5,154; $p < 0,001$). Alter stellt somit einen starken Risikofaktor dar.

Hinsichtlich der Noxenanamnese zeigte sich die kombinierte Rauch- und Alkoholanamnese signifikant mit einem erhöhten Versterbe-Risiko gegenüber fehlender Noxenanamnese assoziiert. Einzelne Belastungen (nur Rauchen oder nur Alkohol) zeigten keine signifikante Risikoerhöhung. Auch beim Tumorstadium zeigte sich eine stadienspezifische Risikozunahme, vor allem der fortgeschrittenen Stadien III und IV sowie dem nicht klassifizierbaren Stadium.

Im Vergleich zu gut differenzierten Tumoren (G1) war das Risiko bei schlecht differenzierten Tumoren (G3–4) signifikant erhöht. Der Status Gx (nicht beurteilbar) war mit einem signifikant niedrigeren Risiko assoziiert. Ein L1-Status (Lymphgefäßinvasion nachweisbar) war signifikant mit einem höheren Risiko verbunden. Lx (Lymphgefäßinvasion nicht beurteilbar) zeigte eine nicht signifikante Risikoerhöhung. Patienten mit V1/V2 (Veneninvasion mikroskopisch/makroskopisch nachweisbar) hatten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko; Vx (Veneninvasion nicht beurteilbar) war nicht signifikant assoziiert.

Der Resektionsstatus einer non in sano Resektion (R1) ging mit einem signifikant erhöhten Risiko einher. Auch der nicht beurteilbare Status war mit einem sehr hohen und signifikanten Risiko, zu versterben, assoziiert. Die Kombination aus Operation und Radio(Chemo)-Therapie stellte die Referenztherapie mit dem besten Ergebnis dar. Im Vergleich dazu war die alleinige Bestrahlung mit dem höchsten Versterbe Risiko verbunden, gefolgt von anderen oder nicht dokumentierten Therapien. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Vergleich der alleinigen Operation oder alleinigen Radio(Chemo)-Therapie.

Zusammengefasst zeigte die Analyse, dass Alter, Tumorstadium, Grading, Gefäßinvasion, Resektionsstatus und die Therapiemodalität statistisch signifikante unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben darstellen. Besonders kritisch sind

eine unvollständige Resektion (R1/2, Rx), eine isolierte Radiotherapie und das Vorliegen von Lymph- oder Veneninvasion zu betrachten. Kombinierte Therapien und vollständige Tumorentfernung (R0) sind hingegen mit dem geringsten Versterberisiko verbunden.

3.9. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum entwickelten 13,8% der Patienten einen Zweittumor. Bei den Patienten mit Zweittumordiagnose im Verlauf zeigte sich eine Häufung des männlichen Geschlechts, der Altersklassen <50 Jahre, 50-59.9 Jahre sowie 60-69.9 Jahre. Eine positive Noxenanamnese trat gehäuft in der Kohorte mit Zweittumor auf. Auffällig war, dass der Primärtumor bei Patienten, die später einen Zweittumor entwickelten, in früheren UICC Stadien diagnostiziert wurde. Die Kohorte mit Zweittumor wurde signifikant häufiger mittels alleiniger operativer Therapie unter Erreichen eines R0-Status, OP mit adjuvanter Therapie sowie alleiniger Radiochemotherapie behandelt als die Kohorte ohne Zweittumor.

Nach 5 Jahren waren bei 15,3% der Patienten Zweittumore aufgetreten.

Die Kohorte mit Zweittumor überlebte länger als die Kohorte ohne Zweittumor. Dabei lagen die kumulativen Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren innerhalb der Kohorte ohne Zweittumor deutlich unterhalb derer der Kohorte mit Zweittumor.

Mittels SIR wurde für die häufigsten Zweittumorentitäten Gaumen-, Hypopharynx-, Oesophagus-, Colon-, Larynx- und Bronchialkarzinom ein höheres Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung bestimmt, nach primärem OSCC an der entsprechenden Zweittumorentität zu erkranken.

Die Patienten mit Zweittumor hatten ein signifikant längeres Überleben.

4. Diskussion

Häufigkeit von Zweittumoren

OSCC machen in Deutschland aktuell 3,1 % der malignen Entartungen bei Männern und 1,8 % bei Frauen aus, wobei der Trend für die kommenden Jahre für Männer laut RKI leicht regredient und für Frauen konstant prognostiziert wird [4]. Groß angelegte, Registerbasierte Studien haben gezeigt, dass Zweittumore bei 7-23% der Patienten mit primärem oralem Plattenepithelkarzinom auftreten [58, 59, 67, 68]. Einer US-amerikanischen Studie zufolge ist jeder dritte Todesfall von OSCC-Patienten, die den Ersttumor überlebt haben, Zweittumoren zuzuschreiben [69]. Bislang existieren nach Kenntnis der Autorin keine Untersuchungen, welche die Zweittumorraten nach primärem OSCC speziell in Deutschland untersuchen, wozu diese Studie einen regionalen Beitrag leistet. Das Themengebiet muss angesichts des demografischen Wandels nicht nur in Anbetracht des zu optimierenden Einsatzes von Ressourcen für die Nachsorgeregime von wachsendem Interesse sein.

In der vorliegenden Studie wurde für die Region Niederbayern/Oberpfalz im untersuchten Kollektiv zwischen 1998 und 2018 eine Zweittumorraten von 13,8% ermittelt, wobei sowohl bei Erst- als auch bei Zweittumor etwa dreimal so viele Männer wie Frauen betroffen waren. Diese Ergebnisse sind mit denen aus o.g. Studien vergleichbar, was dafürspricht, dass ähnliche tumorbiologische und immunologische Faktoren auf die Populationen Einfluss nehmen. Auch das Risikoprofil der Allgemeinbevölkerung in der Oberpfalz/Niederbayern scheint dem anderer nordeuropäischer Nationen hinsichtlich Lebensstil, Immunologie sowie Tumorbiologie zu ähneln.

Diagnose der Zweittumore

Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens zeigt sich in der Literatur ein inhomogenes Bild. Generell wird davon berichtet, dass Zweittumore zumeist innerhalb der ersten 1-5 Jahre diagnostiziert werden, wobei das Risiko für Zweittumore lebenslang erhöht bleibt [58, 70, 71].

Was die Einteilung in simultan, synchron und metachron angeht, so wird in der Literatur simultanen Tumoren keine Rolle zugemessen. In den USA hat eine Arbeitsgruppe eine Verteilung von 32% synchron zu 68% metachron beschrieben [72].

Durch Schwartz et al. wird von einem Anteil von 40% an synchronen Zweittumoren berichtet [73], in einer australischen Kohortenstudie sogar von einem umgekehrten Verhältnis: Hier gab es einen höheren Anteil an synchronen als an metachronen Zweittumoren [74].

In der Untersuchung einer britischen Forschungsgruppe wurden Zweittumore ausschließlich metachron (also mind. sechs Monate nach Diagnose des Ersttumors) detektiert [70]. Zum Teil wurden simultane und synchrone Zweittumore in registerbasierte Studien ausgeschlossen [58]. In der vorliegenden Studie traten die Zweittumore nahezu ausschließlich metachron auf, was sich mit den Werten aus registerbasierten Studien der Niederlande oder Finnland deckt [55, 59].

In Zusammenschau der Literatur kann angenommen werden, dass in Westeuropa inkl. Deutschland der deutlich überwiegende Anteil an Zweittumoren im metachronen Zeitfenster auftritt. Daher sollte hinsichtlich der Detektion von Zweittumoren der Fokus von der Primärdiagnostik in die Nachsorge zu verschoben werden.

Entitäten der Zweittumoren

Klassische Entitäten für Zweittumore sind für beide Geschlechter Kopf-Hals-Tumoren (insbesondere auch Mundhöhlenkarzinome), Malignome der Speiseröhre sowie Bronchialkarzinome [64, 67, 74-76]. Aber auch geschlechterspezifisch unterschiedliche Entitäten werden beschrieben: so trat in einer koreanischen Untersuchung bei Frauen das Schilddrüsenkarzinom gehäuft auf, bei Männern wurde zusätzlich gehäuft das Auftreten von Magenkarzinomen beschrieben [68].

In der vorgelegten Untersuchung zeigten sich diesbezüglich kongruente Ergebnisse: Am häufigsten wurden Kopf-Hals-Tumore als Zweittumor diagnostiziert. Etwa 2 von 5 Kopf-Hals-Tumoren waren in der Mundhöhle lokalisiert, weitere 2 von 5 in einer Lokalisation, welche prinzipiell einer HNO-Ärztlichen Untersuchung zugänglich ist (Oropharynx, Hypopharynx, Larynx). Kopf-Hals-Tumore wurden im untersuchten Kollektiv im Median nach 3 Jahren diagnostiziert, wobei Larynxtumore bereits früher, nämlich im Median nach 1,7 Jahren diagnostiziert wurden. Malignome der Speiseröhre traten nach im Median 3,5 Jahren und Bronchialkarzinome im Median nach 4,2 Jahren. Bei vergleichbaren Studien zeigten sich zum Teil ähnliche, zum Teil auch geringere Zeitintervalle bis zur Zweittumordiagnose: In Dänemark lag der Median bei 4 Jahren,

in den Niederlanden bei 2,6 Jahren [55, 58]. Das wie oben dargestellt gehäuft aufgetretene Colonkarzinom wurde im Median nach 4,2 Jahren diagnostiziert und wird bislang in der Literatur nicht als klassischer Zweittumor beschrieben. Insbesondere bei Min et. al. wurde entgegen der vorgelegten Studie mittels SIR kein erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beschrieben [68]. Dies könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass in Südkorea niedrigere Inzidenzen für das Colonkarzinom festgestellt wurden. [9, 77]

Die medianen Diagnosezeitpunkte der verschiedenen Zweittumoren legen nahe, dass mindestens in den ersten 5 Jahren nach Diagnose des Primärtumors besondere Sorgfalt bei Nachsorgeuntersuchungen hinsichtlich der Detektion von Zweittumoren walten sollte. Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Pathologie im Kopf-Hals-Bereich, an Speiseröhre oder den Atemwegen zeitnah eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden sollte. Insbesondere sollte eine interdisziplinäre Nachsorge zwischen MKG-Chirurgie und HNO-Heilkunde erwogen werden und ggfs. die Panendoskopie statt im Staging im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden. In Anbetracht des erhöhten Risikos von Bronchial-, Ösophagus- und Colonkarzinomen sollte auch die regelhafte Anbindung an Pulmologen oder Gastroenterologen erwogen werden. Eine entsprechende Edukation von Hausärzten als vorgeschaltete Instanz zur fachärztlichen Versorgung ist im Rahmen der Sekundärprävention ebenfalls denkbar.

Follow-up und kumulative Rate für Zweittumor

Im Vergleich mit der Literatur liegt die mediane Beobachtungsdauer der vorgelegten Untersuchung mit 7,5 Jahren im oberen Mittelfeld [55, 58, 70], wobei sie damit insbesondere die kumulative 5-Jahres-Inzidenzrate von 15,3% ausreichend untermauert. Im internationalen Vergleich wird von durchaus vergleichbaren Raten berichtet: So wurden in einer niederländischen Arbeit kumulative Zweittumor-Inzidenzraten nach von 13% nach 5 Jahren und 21% nach 10 Jahren beschrieben. Jedoch wurden diese Werte durch die vergleichsweise kurze mediane Beobachtungsdauer von 2,6 Jahren limitiert. [55] Andere nationale Register berichteten von Langzeitinzidenzraten von 10% (Finnland) [59] nach OSCC bis 12,3% nach Kopf-Hals-Tumor (USA) [78]. Damit liegt die kumulative Inzidenz der Zweittumore in der Oberpfalz/Niederbayern etwas über den Werten aus der Literatur.

Dies hat klinische Relevanz: nachdem bekanntermaßen in den ersten zwei Jahren nach Ersttumor das Risiko eines Lokalrezidives erhöht ist [79-81], sollte zusätzlich bei Nachkontrollen auf Zweittumore geachtet werden. Neben der obligatorisch gründlichen Inspektion von Mundhöhle bzw. Kopf-Hals-Region insgesamt sollte auf entsprechende Symptome der häufigsten Zweittumore geachtet werden. In Anbetracht des lebenslang erhöhten Risikos für einen Zeittumore [58] sollte eine Patientenedukation erfolgen.

SIR

In vergangenen Untersuchungen nationaler Register zeigten SIR-Werte von 1,47 (Korea), 1,85 (Finnland) bis zu 4,13 (Dänemark) einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Zweittumors und dem primären OSCC [58, 68, 82]. Eine US-Amerikanische Untersuchung bezifferte für Patienten nach Kopf-Hals-Tumor eine Gesamt-SIR von 2,13 [69], wobei die SIR-Werte für organspezifischen Zweittumorlokalisationen zum Teil stark von diesem Wert abwichen. So zeigten sich in dieser Untersuchung bspw. für Zweittumore der Mundschleimhaut nach nicht HPV-assoziiertem Kopf-Hals-Tumor SIR-Werte von bis zu 32,6. Auch die Gruppe um Min et al. beschrieb organspezifisch zum Teil stark erhöhte SIR-Werte und damit das stark erhöhte Risiko für Patienten mit OSCC, an verschiedenen Zweittumorentitäten zu erkranken.[68]

Die vorgelegte Untersuchung bewies mittels SIR auch für die Oberpfalz und Niederbayern ein stark erhöhtes Risiko der Indexpopulation mit OSCC im Vergleich zur Normalbevölkerung für das Auftreten der untersuchten Zweittumor-Entitäten (Gaumen-, Hypopharynx-, Oesophagus-, Colon-, Larynx- und Bronchialkarzinom).

Auffällig war dabei, dass die SIR-Werte für die untersuchten Entitäten mit Ausnahme des Bronchialkarzinoms bei Frauen höher waren als bei den Männern. Dies steht zum Teil im Einklang mit der Literatur [68]. Insgesamt erscheinen die berechneten Werte der SIR überhöht, was durch wenige absolute Fallzahlen sowie einer niedrigen Anzahl der erwarteten Fälle im Register bedingt sein könnte.

Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass in großen nationalen Studien das Risiko für die genannten Zweittumore im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung stark erhöht ist. Es

sollte anhand von größeren Kollektiven mit größeren Anzahlen an beobachteten Fällen eine erneute Berechnung bspw. für Deutschland erfolgen.

Überleben

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen zeigten, dass ein Zweittumor in der Anamnese sowohl im kumulativen Überleben nach 5 und 10 Jahren sowie im kumulativen Gesamtüberleben mit längerem Überleben assoziiert ist. Statistisch relevant äußert sich dies in einem signifikanten Überlebensvorteil in der uni- sowie multivariaten Cox-Regression der Patienten mit Zweittumor gegenüber denen ohne Zweittumor. Dies steht im Einklang mit der retrospektiven Kohortenstudie einer Heidelberger Arbeitsgruppe, die längeres Überleben der Patienten mit Zweittumor gegenüber von Patienten mit Lokalrezidiven beschrieb. [83]

Während das steigende Alter sowie hohe Tumorstadien als Risikofaktoren fürs Versterben nahezu trivial erscheinen, unterstreicht der ebenfalls statistisch unabhängige Risikofaktor der kombinierten Noxenanamnese die Rolle der Patientenedukation.

Jedoch ist an dieser Stelle eine Verzerrung der Ergebnisse durch den Immortal time bias nicht unwahrscheinlich: Die Patienten, die einen Zweittumor entwickeln können, sind diejenigen, die länger leben. Statistisch hätte dies ggfs. durch eine Analyse mittels zeitabhängiger Covariate entzerrt werden können.

Risikofaktoren

In der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung von Zweittumoren sind männliches Geschlecht, Nikotin- und Alkoholabusus (insbesondere auch der fortgesetzte Noxenkonsum nach Ersttumor). In anderen Kulturen wird auch das Betelnusskauen genannt, welches jedoch spezifisch für Kopf-Hals-Tumore gilt. Auch wird eine Assoziation der Tumorgrößen von T1-T2 sowie gut bis mäßig differenzierten histologischen Typen mit Zweittumoren beschrieben. Junges Diagnosealter wird mit dem Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, in Verbindung gebracht. [58, 64, 68] Einige Autoren untersuchten die Lokalisation des Ersttumors als Risikofaktor, wobei Patienten, die an Gingiva, Mundboden oder Zunge ihren Ersttumor entwickelt hatten, die auffälligste Korrelation zu Zweittumoren zeigten [60, 68, 78].

In der vorliegenden Studie wurden wie oben dargestellt mittels Chi-Quadrat-Test sowie uni- und multivariater Cox-Regression diverse Risikofaktoren auf statistische Abhängigkeit untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Zweittumore im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant mit dem männlichen Geschlecht assoziiert sind. Dies könnte auf geschlechterspezifische Lebensstilentscheidungen (wie bspw. den Umgang mit Noxen) zurückgeführt werden. Auch tumorbiologische sowie immunologische Unterschiede sind denkbar.

Weiterhin zeigte sich das Risiko für das Auftreten eines Zweittumors für alle Altersklassen im Vergleich zur Referenzkategorie erhöht. Dabei nahm das relative Risiko nach einem Gipfel im Alter von 60,0-69,9 Jahren wieder ab. Einfluss auf diese Variable haben sicherlich zu einem bestimmten Ausmaß Selektions- oder Überlebensseffekte.

Weiterhin zeigten Patienten mit kombinierter Raucher- und Alkohol-Anamnese signifikant häufiger einen Zweittumor als Patienten ohne entsprechende Anamnese. Die Angabe von isoliertem Noxenabusus in der Anamnese führte zu einer Verringerung der Hazard Ratio. Dies kann auf die bei diesen Patienten fehlende Potenzierung der schädigenden Wirkung von Nikotin und Alkohol zurückgeführt werden.

Auch der histologische Tumortyp des verhornenden Plattenepithelkarzinoms war signifikant mit Auftreten eines Zweittumors assoziiert. Dabei erscheint der tumorbiologische Zusammenhang zwischen Erst- und Zweittumor weniger wahrscheinlich als die Zweittumorgenese aufgrund von Feldkanzerisierung, welche wiederum stark mit den bereits angesprochenen Risikofaktoren des männlichen Geschlechts und Alters assoziiert ist und kausal durch den Noxenkonsum bedingt wird [84].

Darüber hinaus zeigte sich in Hinblick auf die Variable Tumorstadium, dass die UICC Stadien II-IV mit einem verringerten Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, assoziiert sind. Ein Primärtumor im UICC Stadium III ging mit einem statistisch signifikant reduzierten Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, einher. Dies ist in Anbetracht von der reduzierten Prognose einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung

plausibel: möglicherweise ist die Überlebenszeit im Stadium III so weit eingeschränkt, dass es nicht mehr zur Entwicklung eines Zweittumors kommen kann. In den Stadien I und II könnte das reduzierte Zweittumorrisiko darauf hindeuten, dass die Kohorte mit Zweittumor mit einer früheren Tumorerkennung, einer geringeren Tumoraggressivität oder günstigeren biologischen Eigenschaften assoziiert ist.

Eine im Chi-Quadrat-Test statistisch unabhängige Häufung der untersuchten Variablen Grading verlor in der multivariablen Cox-Regression an Signifikanz. Sodann kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Grading eine größere Rolle für die Zweittumorgenese spielt. Der beobachtete Zusammenhang auf univariabler Ebene könnte durch klinische Confounder aufgetreten sein.

Im Hinblick auf Lymphgefäß- und Veneninvasion zeigten sich auf univariabler Ebene signifikante Assoziationen zum Risiko Zweittumor. Auf multivariabler Ebene ließ sich kein unabhängiger Einfluss nachweisen. Insgesamt wiesen Patienten mit Zweittumor seltener eine nachgewiesene Lymph- oder Gefäß-Invasion auf, wobei jedoch ein hoher Anteil an Fällen mit fehlenden Angaben (Lx/Vx) zu berücksichtigen ist. Diese Limitation erschwert eine eindeutige Interpretation, deutet jedoch insgesamt auf eine geringere Invasivität der Tumoren in der Zweittumor-Kohorte hin.

Obgleich im Chi-Quadrat Test als unabhängig assoziierter Risikofaktor identifiziert, konnte mittels multivariabler Cox-Regression keine unabhängige Rolle der Primärtherapie festgestellt werden. Während in den Kategorien „Operation und Radiotherapie“ und „Operation“ eine Risikoreduktion auf das Eintreten eines Zweittumors festgestellt wurde, ergab sich für die Monotherapie mittels „Radiochemotherapie“ und „Radiotherapie“ eine Erhöhung des relativen Risikos. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei den Monotherapien oftmals höhere effektive Strahlendosen verwendet werden, wobei diese dann wiederum das Zweittumorrisiko erhöhen könnten.[63, 85]

Schließlich zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Zweittumors und dem lokalen Resektionsstatus. Ein vollständiger Tumorabtrag (R0) wurde bei Patienten mit Zweittumor häufiger erreicht, während inkomplette Resektionen seltener waren. Ein statistisch unabhängiger Faktor, der nicht mit einem erhöhten

Zweittumorrisiko einherging, war ein positiver lokaler Resektionsstatus. Dabei ist davon auszugehen, dass die Patienten bei fehlender lokaler Tumorkontrolle nicht überleben, bis sie einen Zweittumor entwickeln können.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass das Auftreten eines Zweittumors mit zunehmendem Alter, männlichem Geschlecht und kombinierter Noxenanamnese assoziiert ist. Jedoch ist dringend auf die Möglichkeit eines Selektionsbias hinzuweisen, da ältere Patienten mit fortgeschrittenen, aggressiven Primärtumoren ggfs. nicht lang genug überleben, um einen Zweittumor entwickeln zu können.

Vorteile und Limitationen der Studie

Die vorgelegte Studie trägt zu mehr Klarheit in dem noch wenig erforschten Gebiet der Zweittumorgenese nach primärem oralem Plattenepithelkarzinom bei. Dies schafft sie, indem sie über einen langen Beobachtungszeitraum eine Population von 2106 Patienten betrachtet.

Positiv hervorzuheben ist insbesondere die mediane Beobachtungszeit von 7,5 Jahren. Weiterhin wurden bisher die Berechnung einer geschlechterspezifischen SIR sowie die Ermittlung der kumulativen Raten für die oben aufgeführten Zweitmalignome in Deutschland noch nicht durchgeführt, sodass die Werte für die Oberpfalz/Niederbayern zu Bezifferung der Werte in Deutschland Anhalt geben können.

In Anbetracht der vermuteten Überhöhung der SIR ist die Kalkulation an einem gesamtdeutschen Kollektiv zu empfehlen. Hinsichtlich der Untersuchung möglicher Risikofaktoren muss auf die hohe Anzahl an nicht beurteilbaren Werten hinsichtlich der Venen- und Lymphgefäßinvasion hingewiesen werden, welche die Aussagekraft dieser Faktoren vermindern. Auch war im grundlegenden Datensatz eine sehr heterogene Datenlage hinsichtlich des ausgeübten Noxenkonsums der einzelnen Individuen eingepflegt, welche lediglich zu binären Variablen transformiert werden konnte.

Schlussfolgerungen

Zweittumore traten im untersuchten Kollektiv bei 13,8% der OSCC-Patienten auf. Zeitlich gesehen sind synchrone Zweittumore als sehr selten einzuschätzen, sodass das Screening mittels Panendoskopie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als obsolet eingestuft werden muss. Die häufigsten Zweittumore waren Kopf-Hals-Tumore, Bronchial-, Larynx-, Ösophagus- und Colonkarzinome. Als Risikofaktoren haben sich in der Oberpfalz/Niederbayern kombinierter Noxenabusus und der histologische Typ eines verhornenden Plattenepithelkarzinomes herausgestellt lassen. Assoziiert ist das Risiko eines Zweittumors mit dem männlichen Geschlecht, sowie insbesondere dem zunehmenden Alter, wobei ein Selektionsbias zu beachten ist. In die Tumornachsorge sollte explizit auch die Anamnese für die häufigsten Zweittumorentitäten integriert werden. Apparative Diagnostiken sollten im Rahmen der Nachsorge ggfs. um entsprechende HNO-ärztliche, pulmologische und gastroenterologische Mitbeurteilungen ergänzt werden.

5. Zusammenfassung

5.1. Deutsch

Einleitung

Orale Plattenepithelkarzinome machen in Deutschland einen relevanten Anteil an allen malignen Erkrankungen aus. Die überlebenden Patienten sind in der Folge dem Risiko ausgesetzt, Zweittumore zu entwickeln. Ob im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko vorliegt, ist weiter Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. In der vorliegenden retrospektiven Kohorten-Studie wurde das Auftreten von Zweittumoren untersucht. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das zeitliche Auftreten sowie mögliche Risikofaktoren gelegt.

Methoden

Die Studie schloss 2106 Patientinnen ein, die zwischen 1998 und 2018 ein orales Plattenepithelkarzinom entwickelt hatten. Patienteninformationen wurden anonymisiert in die Datenbank des Tumorzentrums eingepflegt. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 28.0.0) durchgeführt. Die angewendeten Testverfahren waren der Chi-Quadrat Unabhängigkeits-Test und Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Tests, sowie uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen. Weiterhin wurde eine SIR-Berechnung für die häufigsten Zweittumorentitäten durchgeführt.

Ergebnisse

Ein Anteil von 13,8% der untersuchten Patienten entwickelten einen Zweittumor.

Bei den Patienten mit Zweittumordiagnose zeigte sich in der Untersuchung auf Unabhängigkeit mittels Chi-Quadrat signifikante Häufungen hinsichtlich der kategorialen Variablen Geschlecht, Diagnosealter, Noxenanamnese, histologischer Typ, Stadium, Differenzierung, Lymphgefäß- und Veneninvasion, Primärtherapie und lokaler Residualtumor. Die häufigsten Entitäten waren Kopf-Hals-Tumore (34,04%), Bronchial-, Ösophagus- und Kolonkarzinome. Sie wurden in 94,84% der Fälle metachron diagnostiziert.

In einer univariablen Analyse waren statistisch signifikante Risikofaktoren Geschlecht, Diagnosealter, histologischer Typ, kombinierte Noxenanamnese, Stadium, Grading, Gefäßinvasion, Primärtherapie und lokaler Residualtumor. In einer multivariablen

Analyse zeigte sich ein statistisch unabhängiger Zusammenhang zu Alter, histologischem Typ, Stadium und lokalem Residualtumor.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich in der Berechnung der SIR ein stark erhöhtes Risiko für die Tumorentitäten von Gaumen-, Oropharynx-, Ösophagus-, Colon- und Bronchialkarzinome.

Patienten mit Zweittumor überlebten signifikant länger.

Auch in der multivariablen Cox-Regression fürs Gesamtüberleben zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Auftreten eines Zweittumors im Verlauf. Statistisch unabhängige Risikofaktoren für das Versterben waren Diagnosealter, kombinierte Noxenanamnese, Diagnosestadien UICC III und IV, Grading in G3 und Gx, positive Lymphgefäßinvasion sowie Veneninvasion, Primärtherapie und vorliegender lokaler Residualtumor.

Schlussfolgerung

Zweittumore traten bei 13,8% der Patienten auf, wobei diese zu 94,84% metachron auftraten. Zumeist ist der obere Aerodigestivtrakt betroffen. In der Nachsorge sollte anamnestisch Rücksicht auf die Zweittumore genommen werden.

5.2. Englisch

Introduction

Oral squamous cell carcinomas (OSCC) account for a significant proportion of all malignancies in Germany. Subsequently surviving patients are at risk of developing secondary primary cancers (SPC). Whether the risk is elevated compared to the general population remains a subject of ongoing scientific research. This retrospective cohort study investigated the occurrence of SPC, paying particular attention to their timing and potential risk factors.

Methods

The study included 2,106 patients who developed OSCC in the time interval of 1998 to 2018. Patient information was anonymized and entered into the tumor center's database. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 28.0.0). The statistical tests employed included the chi-square test of independence, Kaplan-Meier analyses with log-rank tests, and univariate and multivariate Cox regression analyses. Furthermore, a SIR calculation was performed for the most frequent secondary tumor entities.

Results

13.8% of the patients studied developed SPC. In patients with SPC- diagnosis. The chi-square test for independence revealed significant clustering with respect to the categorical variables sex, age at diagnosis, substance abus, histological type, UICC stage, differentiation, lymphatic and venous invasion, primary therapy and local residual tumor. The most frequent entities were head and neck tumors (34.04%), bronchial, esophageal, and colon carcinomas which in 94,84% of the cases were diagnosed metachroneously.

In an univariate analysis, statistically significant risk factors were sex, age at diagnosis, histological type, combined substance abus, UICC stage, grading, vascular invasion, primary therapy and local residual tumor. In a multivariate analysis, a statistically independent association was found with age, histological type, stage, and local residual tumor. Compared to the general population, the SIR calculation showed a significantly increased risk for the tumor entities of palatal, oropharyngeal, esophageal, colon and bronchial carcinomas. Patients with SPC survived significantly

longer. The multivariable Cox regression for overall survival also showed a survival benefit with the occurrence of a second tumor during the course of treatment. Statistically independent risk factors for death were age at diagnosis, combined history of noxious substances, UICC stage III and IV, grading in G3 and Gx, positive lymphatic and venous invasion, and local residual tumor.

Conclusion:

SPC occurred in 13.8% of patients, with 94.84% of these occurring metachronously. The upper aerodigestive tract is most commonly affected. During follow-up care, the patient's history should be reviewed for any secondary tumors.

6. Anhang

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.4-1 TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren	9
Tabelle 1.1.4-2: UICC Tumorstadien des Mundhöhlenkarzinoms.....	10
Tabelle 3.1-1: Anteil der Patienten mit Zweittumore im Gesamtkollektiv	19
Tabelle 3.2-1: Simultane, synchrone und metachrone Sekundärtumore nach Geschlecht.....	23
Tabelle 3.3-1 Zweittumorentitäten nach Geschlecht	24
Tabelle 3.4.1-1:Mittlere und mediane Follow-up-Zeit in Jahren	25
Tabelle 3.6-1: Standardisierte Inzidenzratios (SIR) für das Auftreten von Zweittumoren nach primärem OSCC im Vergleich zur Ausbildung eines Primärtumors in der Bevölkerung von Oberpfalz/Niederbayern, nach Geschlecht (C05: Gaumenkarzinom, C10: Hypopharynxkarzinom, C15: Oesophaguskarzinom, C18: Colonkarzinom, C32: Larynxkarzinom , C34: Bronchialkarzinom).....	29
Tabelle 3.7.1-1: Zusammenfassung Fallverarbeitung Kaplan Meier	30
Tabelle 3.7.1-2: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit in Monaten ohne Zweittumor, mit Zweittumor sowie Gesamt	31
Tabelle 3.7.1-3: Vergleich der kumulativen Gesamtüberlebenszeit zwischen der Kohorte ohne Zweittumor und der Kohorte mit Zweittumor mittels LogRank Test nach Mantel Cox	32
Tabelle 3.7.2-1: Geschlechterspezifische Beschreibung der Überlebenszeit der Kohorte ohne Zweittumor gegenüber der Kohorte mit Zweittumor.....	32
Tabelle 3.7.2-2: Geschlechterspezifische Beschreibung der Überlebenszeit mittels Kaplan Meier-Methode ab Diagnose des Ersttumors mittels Mittelwerte und Median	33
Tabelle 3.8-1: Uni- und Multivariable Cox-Regressionsanalyse für Gesamtüberleben mit zugehörigen Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall	35

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.5.2-1: Berechnung SIR	18
Abbildung 2.5.2-2: Berechnung erwartete Fälle	18
Abbildung 3.4-1: Kumulative Rate der Zweittumore berichtet über 10 Jahre	26
Abbildung 3.4-2: Kumulative Rate der Zweittumore getrennt nach männlichem (blau) und weiblichem (rot) Geschlecht berichtet über 10 Jahre	26
Abbildung 3.7.1-1: Kumulatives Überleben der Kohorte ohne Zweittumor (blau) sowie der Kohorte mit Zweittumor (grün).....	31
Abbildung 3.7.2-1: Kumulatives Überleben der Männer ohne Zweittumordiagnose (blau) und mit Zweittumordiagnose (grün).....	34

7. Literaturverzeichnis

1. K.-D, W., et al., *S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“*. 2012.
2. Batzler, W.U., ed. *Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends ; Gesamtprogramm zur Krebsbekämpfung*. 1997, Statistisches Landesamt Saarland: Saarbrücken. 60.
3. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016, Robert-Koch-Institut (RKI).
4. Erdmann, F., et al., *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021, Robert Koch-Institut. p. 172.
5. Hashibe, M., et al., *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(2): p. 541–50.
6. Ng, J.H., et al., *Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study*. *Head Neck*, 2017. **39**(2): p. 297–304.
7. Lenoci, D., et al., *Oral cancer in young adults: incidence, risk factors, prognosis, and molecular biomarkers*. *Front Oncol*, 2024. **14**: p. 1452909.
8. Majchrzak, E., et al., *Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A review of the literature*. *Radiology and oncology*, 2014. **48**: p. 1–10.
9. Ronckers, C., et al., *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 2023, Robert Koch-Institut. p. 164.
10. Fortin, A., et al., *Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers?* *J Clin Oncol*, 2001. **19**(21): p. 4107–16.
11. Markopoulos, A.K., *Current aspects on oral squamous cell carcinoma*. *Open Dent J*, 2012. **6**: p. 126–30.
12. Pitiphat, W., et al., *Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer*. *J Dent Res*, 2002. **81**(3): p. 192–7.
13. Carnelio, S., et al., *A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention*. *Indian J Surg*, 2011. **73**(4): p. 256–61.
14. Balaram, P., et al., *Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene*. *Int J Cancer*, 2002. **98**(3): p. 440–5.
15. Altieri, A., et al., *Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer*. *Br J Cancer*, 2002. **87**(11): p. 1227–9.
16. Talamini, R., et al., *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**(10): p. 957–64.
17. Corrao, G., et al., *Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis*. *Addiction*, 1999. **94**(10): p. 1551–73.
18. Gillison, M.L., 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*, 2008. **100**(6): p. 407–20.
19. Barsouk, A., et al., *Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Med Sci (Basel)*, 2023. **11**(2).

20. Haughey, B.H., et al., *Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992. **101**(2 Pt 1): p. 105–12.
21. de Bree, R., et al., *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer*. Laryngoscope, 2000. **110**(3 Pt 1): p. 397–401.
22. Warner, G.C. and G.J. Cox, *Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer*. J Otolaryngol, 2003. **32**(2): p. 107–9.
23. Coatesworth, A.P. and K. MacLennan, *Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck*. Head Neck, 2002. **24**(3): p. 258–61.
24. Weijers, M., et al., *The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients*. J Oral Pathol Med, 2002. **31**(1): p. 11–5.
25. Crampette, L., et al., *Modified subtotal laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy--long term results in 81 patients*. Head Neck, 1999. **21**(2): p. 95–103.
26. Bahadur, S., et al., *Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx*. J Laryngol Otol, 2002. **116**(1): p. 29–32.
27. Giovanni, A., et al., *Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma*. Laryngoscope, 2001. **111**(4 Pt 1): p. 663–8.
28. Luukkaa, M., et al., *Neodymium YAG contact laser in the treatment of cancer of the mobile tongue*. Acta Otolaryngol, 2002. **122**(3): p. 318–22.
29. Edwards, D.M. and N.W. Johnson, *Treatment of upper aerodigestive tract cancers in England and its effect on survival*. Br J Cancer, 1999. **81**(2): p. 323–9.
30. León, X., et al., *Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2002. **259**(1): p. 32–6.
31. Barzan, L., et al., *Squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with surgery and radiotherapy*. J Laryngol Otol, 2002. **116**(1): p. 24–8.
32. MacKenzie, R.G., et al., *Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(1): p. 65–71.
33. Porter, M.J., et al., *Audit in the management of T3 fixed-cord laryngeal cancer*. Am J Otolaryngol, 1998. **19**(6): p. 360–4.
34. Staton, J., et al., *Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **127**(1): p. 43–7.
35. Terrell, J.E., S.G. Fisher, and G.T. Wolf, *Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(9): p. 964–71.
36. Bergqvist, M., et al., *Radiation treatment of T1-T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective analysis and long-term follow-up of 135 patients*. Anticancer Res, 2002. **22**(2b): p. 1239–42.
37. Paisley, S., et al., *Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(5): p. 1245–50.

38. Orús, C., et al., *Initial treatment of the early stages (I, II) of supraglottic squamous cell carcinoma: partial laryngectomy versus radiotherapy*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000. **257**(9): p. 512–6.
39. Medini, E., et al., *Curative radiotherapy for stage II-III squamous cell carcinoma of the glottic larynx*. Am J Clin Oncol, 1998. **21**(3): p. 302–5.
40. Lefebvre, J.L., et al., *Management of early oral cavity cancer. Experience of Centre Oscar Lambret*. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1994. **30b**(3): p. 216–20.
41. Panje, W.R., B. Smith, and B.F. McCabe, *Epidermoid carcinoma of the floor of the mouth: surgical therapy vs combined therapy vs radiation therapy*. Otolaryngol Head Neck Surg (1979), 1980. **88**(6): p. 714–20.
42. Iyer, S.G., et al., *Surgical treatment outcomes of localized squamous carcinoma of buccal mucosa*. Head Neck, 2004. **26**(10): p. 897–902.
43. Licitra, L., et al., *Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 327–33.
44. Parmar, A., et al., *Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. **12**(12): p. Cd006386.
45. Huang, S.H. and B. O'Sullivan, *Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2013. **18**(2): p. e233–40.
46. Szturcz, P. and J.B. Vermorken, *Translating KEYNOTE-048 into practice recommendations for head and neck cancer*. Ann Transl Med, 2020. **8**(15): p. 975.
47. Knochelmann, H.M., et al., *Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma*. Cell Rep Med, 2021. **2**(10): p. 100426.
48. Schoenfeld, J.D., et al., *Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2020. **6**(10): p. 1563–1570.
49. Shen, P., et al., *Neoadjuvant immunoradiotherapy in patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma: a retrospective study*. Invest New Drugs, 2022. **40**(6): p. 1282–1289.
50. Uppaluri, R., et al., *Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer*. N Engl J Med, 2025. **393**(1): p. 37–50.
51. Ru, L. and J. Zheng, *Clinical applications and perspectives of immune checkpoint inhibitors in oral squamous cell carcinoma*. Oncologie, 2024. **26**(4): p. 535–547.
52. Warren S., G.O., *Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study*. Am J Cancer. **1932**(16): p. 1358–1414.
53. Gluckman, J.L., J.D. Crissman, and J.O. Donegan, *Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract*. Head & neck surgery, 1980. **3**(2): p. 90–96.
54. Black, R.J., J.L. Gluckman, and D.A. Shumrick, *Multiple primary tumours of the upper aerodigestive tract*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1983. **8**(4): p. 277–81.
55. van der Haring, I.S., et al., *Second primary tumours after a squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx using the cumulative incidence method*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2009. **38**(4): p. 332–8.
56. Coca-Pelaz, A., et al., *The risk of second primary tumors in head and neck cancer: A systematic review*. Head Neck, 2020. **42**(3): p. 456–466.

57. Lin, K., et al., *Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx*. Head & Neck, 2005. **27**(12): p. 1042–1048.
58. Petersen, L., et al., *Second primary cancer following primary oral squamous cell carcinoma: a population-based, retrospective study*. Acta Oncol, 2022. **61**(8): p. 916–921.
59. Mroueh, R., et al., *Risk of second primary cancer in oral squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2020. **42**(8): p. 1848–1858.
60. Ko, H.H., et al., *Factors influencing the incidence and prognosis of second primary tumors in patients with oral squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2016. **38**(10): p. 1459–66.
61. Mohan, M. and N. Jagannathan, *Oral field cancerization: an update on current concepts*. Oncol Rev, 2014. **8**(1): p. 244.
62. Tabatabaeifar, S., et al., *Investigating a case of possible field cancerization in oral squamous cell carcinoma by the use of next-generation sequencing*. Oral Oncol, 2017. **68**: p. 74–80.
63. Ng, S.P., et al., *Risk of second primary malignancies in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy*. NPJ Precis Oncol, 2019. **3**: p. 22.
64. Lu, D., et al., *Risk of second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systemic review and meta-analysis*. Clinical Oral Investigations, 2023. **27**(9): p. 4897–4910.
65. Day, G.L., et al., *Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(2): p. 131–7.
66. Remke, C., *Frequenz, Lokalisation, Stadium, Therapie und Prognose von Zweitkarzinomen des Mund-Kiefer-Gesichtsbereichs - Eine retrospektive Studie* –, in Medizinische Fakultät. 1998, Universität Hamburg.
67. Brands, M.T., et al., *Second primary tumours after squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Eur J Surg Oncol, 2021. **47**(8): p. 1934–1939.
68. Min, S.K., et al., *Second primary cancers in patients with oral cavity cancer included in the Korea Central Cancer Registry*. Oral Oncol, 2019. **95**: p. 16–28.
69. Adjei Boakye, E., et al., *Incidence and Risk of Second Primary Malignant Neoplasm After a First Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2018. **144**(8): p. 727–737.
70. Rogers, S.N., et al., *Incidence, timing, presentation, treatment, and outcomes of second primary head and neck squamous cell carcinoma after oral cancer*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2019. **57**(10): p. 1074–1080.
71. Chiou, T.W., et al., *The incidence of esophageal second primary cancer in head and neck cancer patients*. Medicine (Baltimore), 2025. **104**(17): p. e42181.
72. Chinn, S.B., et al., *Synchronous and Metachronous Tumors in Head and Neck Cancer: Analysis of the SEER Database*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2013. **149**(S2): p. P198–P198.
73. Schwartz, L.H., et al., *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas*. Cancer, 1994. **74**(7): p. 1933–8.
74. Ha, J., et al., *Synchronous and metachronous head and neck squamous cell carcinoma in western Australia—a single center experience*. Australian Journal of Otolaryngology, 2019. **2**.
75. Vikram, B., et al., *Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer*. Head Neck Surg, 1984. **6**(3): p. 734–7.

76. Adeel, M. and M.I. Siddiqi, *Metachronous second primary malignancy in head and neck cancer patients: is five years of follow-up sufficient?* J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2018. **44**(5): p. 220–224.
77. Na, S.-Y., *The Effectiveness of the National Colorectal Cancer Screening Program in Korea.* Journal of Digestive Cancer Research, 2023. **11**(3): p. 175–176.
78. Adjei Boakye, E., et al., *Incidence and Risk of Second Primary Malignant Neoplasm After a First Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.* JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2018. **144**(8): p. 727–737.
79. Struckmeier, A.-K., et al., *Improved recurrence rates and progression-free survival in primarily surgically treated oral squamous cell carcinoma – results from a German tertiary medical center.* Clinical Oral Investigations, 2024. **28**(5): p. 262.
80. Kim, H., S.-M. Lee, and K.-M. Ahn, *The epidemiological and histopathological factors for delayed local recurrence in oral squamous cell carcinoma.* Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery, 2024. **46**(1): p. 38.
81. Blatt, S., et al., *Tumor Recurrence and Follow-Up Intervals in Oral Squamous Cell Carcinoma.* J Clin Med, 2022. **11**(23).
82. Mroueh, R., et al., *Risk of second primary cancer in oral squamous cell carcinoma.* Head & Neck, 2020. **42**(8): p. 1848–1858.
83. Moratin, J., et al., *Second primary squamous cell carcinoma of the oral cavity - a retrospective cohort study of therapeutic procedures and oncological outcome.* Clin Oral Investig, 2024. **28**(4): p. 229.
84. Muto, M., et al., *Field Effect of Alcohol, Cigarette Smoking, and Their Cessation on the Development of Multiple Dysplastic Lesions and Squamous Cell Carcinoma: A Long-term Multicenter Cohort Study.* Gastro Hep Adv, 2022. **1**(2): p. 265–276.
85. Schäfer, C., B. Dietl, and O. Kölbl, *Radiochemotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer.* British Journal of Cancer, 2006. **94**(10): p. 1544–1545.

8. Danksagung

An dieser Stelle gebührt zunächst ein großer Dank Frau Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke für Überlassung des Themas dieser Abhandlung und die Möglichkeit der Promotion am Tumorzentrum Regensburg. Einen sehr großen Dank möchte ich Dr. Michael Gerken aussprechen für seine souveräne und immens zuverlässige Unterstützung während des Projektes.

Ein großes Dankeschön gilt zudem Herrn Dr. Amir Hakimhashemi von der Zentralstelle für Krebsfrüherkennung und Krebsregistrierung in Bayern sowie Frau Prof. Dr. Lisa Hülsmann für die technische und inhaltliche Unterstützung.

Weiterhin gebührt ein großer Dank meiner Familie, die sowohl während des Studiums als auch danach stets mit Rat und Tat an meiner Seite steht.

9. Lebenslauf

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommene Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dr. med. dent. Friederike Bötzel, Osnabrück am 10.03.2026