

Aus dem Institut für Virologie der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar)

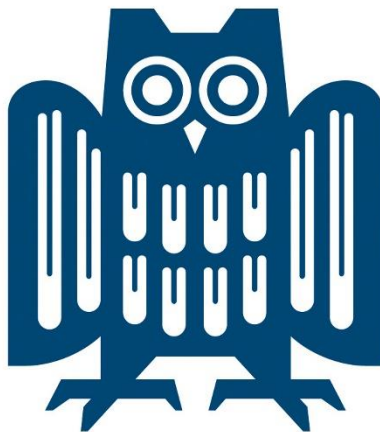
„Die Inzidenz oropharyngealer Tumoren in Deutschland
im Zeitraum von 1996 bis 2010 unter besonderer Berücksichtigung
potentiell HPV-assoziiierter Tumorlokalisationen“

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2018



vorgelegt von Julia Oppermann

geboren am 02.10.1992 in Tübingen

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
2. Summary	3
3. Einleitung.....	5
3.1 Kopf-Hals Tumoren in Deutschland.....	5
3.1.1 Definition.....	7
3.1.2 Arten und Unterteilung der Kopf-Hals Tumoren.....	7
3.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	8
3.1.3.1 Klassische Risikofaktoren, d.h. Alkoholkonsum und Tabakgenuss	8
3.1.3.2 Neue Risikofaktoren	8
3.1.4 Therapiemöglichkeiten.....	9
3.2 Viren und die Karzinomentstehung.....	11
3.2.1 Humane Papillomviren	11
3.2.2 HPV induzierte Karzinogenese	14
3.3 Internationale Beobachtungen zu den Kopf-Hals Tumoren.....	15
3.4 Ziel dieser Arbeit	17
4. Material und Methoden.....	18
4.1 Eine epidemiologische, statistische Arbeit.....	18
4.1.1 Definition der Epidemiologie.....	18
4.1.2 Definition der Grundbegriffe aus Epidemiologie und Statistik	19
4.1.2.1 Prävalenz	19
4.1.2.2 Inzidenz.....	20
4.1.2.3 Mortalität	20
4.1.2.4 Altersspezifität und Altersstandardisierung.....	21
4.1.2.5 Signifikanz.....	21
4.1.2.6 Average Annual Percent Change.....	22
4.2 Datenursprung.....	23
4.2.1 Krebsregistrierung in Deutschland	24
4.2.2 Epidemiologische, bevölkerungsbezogene Krebsregister versus klinische Krebsregister ..	25
4.2.3 Erfasste Merkmale der gemeldeten Daten	26
4.3 Datenauswahl für diese Arbeit.....	27
4.3.1 Auswahl der repräsentativen Bundesländer.....	27
4.3.2 Definition der Gruppeneinteilung	28
5. Ergebnisse	32
5.1 Ergebnisse für Deutschland.....	33

5.1.1	Alle oropharyngealen Tumoren	33
5.1.1.1	Häufigkeit der Tumoren	34
5.1.1.2	Altersstruktur der Krebspatienten	35
5.1.1.3	Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change.....	36
5.1.1.4	Altersspezifische Inzidenz.....	40
5.1.2	Potentiell HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome	41
5.1.2.1	Häufigkeit der Tumoren	41
5.1.2.2	Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change.....	42
5.1.2.3	Altersspezifische Inzidenz.....	45
5.2	Ergebnisse für das Saarland	49
5.2.1	Alle oropharyngealen Tumoren	50
5.2.1.1	Häufigkeit der Tumoren	50
5.2.1.2	Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change.....	52
5.2.1.3	Altersspezifische Inzidenz.....	54
5.2.2	Potentiell HPV- assoziierte Plattenepithelkarzinome	56
5.2.2.1	Häufigkeit der Tumoren	56
5.2.2.2	Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change.....	57
5.2.2.3	Altersspezifische Inzidenz.....	60
5.3	Sterbefälle und Mortalität in den Bundesländern und Gesamtdeutschland.....	65
6.	Diskussion.....	68
6.1	Kernaussagen für Deutschland und Vergleich mit dem Saarland	68
6.2	Nationaler Vergleich der Daten mit einer Studie aus Thüringen	70
6.3	Vergleich mit Daten und Ergebnissen internationaler Studien.....	72
6.3.1	Vergleichsstudien anderer Länder	72
6.3.2	Vergleichbarkeit der Studien.....	73
6.3.3	Kernaussagen und Schlussfolgerungen der Studien	74
6.3.4	Vergleich der internationalen Studien mit Deutschland und dem Saarland	79
6.4	Ausblick	81
6.4.1	Interessante, weiterführende Fragestellungen.....	81
6.4.2	Ansätze zur Früherkennung und mögliche Präventionsmaßnahmen	82
7.	Literaturverzeichnis.....	85
8.	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis.....	93
9.	Anhang	96

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung der Inzidenz der oropharyngealen Tumoren in Deutschland im Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2010 auf der Basis von Krebsregisterdaten. Zusätzlich werden die deutschen Daten den Ergebnissen internationaler Studien zu diesem Thema gegenübergestellt und mit diesen verglichen. Aufgrund internationaler Erkenntnisse bezüglich einer Assoziation zwischen einer Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) im Mund-Rachenraum und dem gehäuften Auftreten von Tumoren an speziellen Lokalisationen des Oropharynx erfolgt zudem die gesonderte, epidemiologische Analyse der potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen (Plattenepithelkarzinome der Tonsille und des Waldeyer-Rachenringes sowie des Zungengrundes samt der Zungengrundtonsille). Eine tatsächliche HPV-Infektion wird jedoch in den Krebsregisterdaten nicht dokumentiert und lag daher für diese Studie nicht vor.

Wie bereits in Studien der Länder USA, Kanada, Australien oder auch Frankreich und Dänemark beschrieben wurde, kam es auch in Deutschland zu einem deutlichen Wandel, was das Vorkommen beziehungsweise die Häufigkeit der Kopf-Hals Tumoren anbelangt. Es zeigt sich ein deutlicher Rückgang derjenigen Tumoren, die den klassischen Risikofaktoren (Alkohol-, Tabakkonsum) zuzuschreiben sind. Gleichzeitig kam es bei beiden Geschlechtern zu einer deutlichen Zunahme all derjenigen Tumoren, die im Verdacht stehen, mit einer HPV-Infektion assoziiert zu sein.

Auch in Deutschland kam es in den letzten Jahren zu einer bei Männern zu beobachtenden, signifikanten Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz aller oropharyngealen Tumoren (nach ICD-10: C00-C14). Als Ursache hierfür wird ebenfalls der Rückgang hinsichtlich der Exposition gegenüber langjährigem Alkoholkonsum und Tabakrauch (sog. klassische Risikofaktoren) gesehen. Dass humane Papillomviren in Zusammenhang mit dem Auftreten oropharyngealer Tumoren eine immer größere Rolle spielen, wird deutlich, wenn der Entwicklung der Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Tumoren des Oropharynx im Detail Beachtung geschenkt wird. So kam es in den 15 Jahren, in welchen die Daten aus sechs, hinsichtlich der Krebsdatenerfassung als vollständig anzusehenden deutschen Bundesländern analysiert wurden, sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer signifikanten Zunahme der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Tumoren. Bei den Männern zeigte sich die signifikante Zunahme der altersspezifischen Inzidenz in der Altersgruppe der 50 bis 70-Jährigen. Bei den über 50-jährigen Frauen kam es über die 15 Jahre hinweg sogar zu einer Verdopplung der Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Tumoren.

Neben den gesamtdeutschen Daten erfolgte auch die Auswertung der saarländischen Daten. Das Saarland blickt auf die längste vollständige Krebsdatenerfassung der Bundesrepublik zurück. Mit Hilfe des Vergleichs der saarländischen mit den gesamtdeutschen Daten sollte die Qualität der Daten insgesamt

überprüft und gesichert werden. Hinsichtlich der jedoch zum Teil sehr geringen Menge an registrierten Fällen ist die Aussagekraft der saarländischen Daten für sich allein betrachtet teilweise erheblich eingeschränkt. Dieser Aspekt muss bei der Bewertung der Ergebnisse der saarländischen Datenauswertung stets Berücksichtigung finden. Beim Vergleich der saarländischen mit den gesamtdeutschen Daten zeigt sich ein markanter Unterschied. So nahm die altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Tumoren bei Männern zwischen 50 und 70 Jahren im Saarland entgegen dem gesamtdeutschen Trend über die Zeit hinweg deutlich ab. In den weiteren Auswertungen verhalten sich die saarländischen Daten jedoch größtenteils wie die gesamtdeutschen.

Für die Zukunft ist es wichtig, dass HPV-negative und HPV-assoziierte Tumoren strikt getrennt voneinander betrachtet werden. Es handelt sich dabei um unterschiedliche Tumorentitäten, welche sich in der Häufigkeit ihres Auftretens und im Therapieansprechen zum Teil grundlegend unterscheiden. Dem Begriff der „genetic landscapes“ – dem unterschiedlichen Mutationsmuster, wie es bei HPV-assoziierten und HPV-negativen Tumoren beschrieben werden konnte – kommt dabei eine immense Bedeutung zu.

Es wäre daher sinnvoll für an Kopf-Hals-Tumoren erkrankte Patienten individuell zu untersuchen, ob es sich um einen HPV-getriebenen oder HPV-unabhängigen Tumor handelt. Auch wäre die Einführung einer geschlechtsneutralen HPV-Impfung in Deutschland erstrebenswert. Die Etablierung möglicher Früherkennungs- beziehungsweise weiterer Präventionsmaßnahmen wäre wünschenswert.

2. Summary

“Trends in incidence of oropharyngeal tumors in Germany during 1996 and 2010 – with special focus on probably with human papillomaviruses associated tumor sites”

The aim of this study was to examine how the incidence of head and neck tumors has changed in Germany within the last decades. This study is based on results of international studies in the past. Data from Canada, the US or Australia showed significant changes concerning appearance and characteristics of head and neck tumors. Oropharyngeal tumors in general showed a decreasing incidence over time, whereas for some tumor sites within the oropharynx the incidence significantly has increased. Possible explanations might be the changing terms of exposure of the population towards risk factors. Within the last decades, the consumption of alcohol and tobacco, the two so-called classical risk factors related to head and neck tumors, have declined sharply. At the same time, potential new risk factors became more important. One of these new risk factors, which might be associated to head and neck tumors, especially the oropharynx, are human papillomaviruses (HPV). Some studies have examined the association between oropharyngeal tumors and the prevalence of human papillomaviruses and have described the relationship particularly for squamous cell carcinoma, localised at the tonsil including Waldeyer's ring and base of tongue including the tonsil of the base of the tongue.

In order to see, how the incidence of oropharyngeal tumors has changed in Germany in general and to see whether there has been a relevant change regarding incidence rates at special localisations and ages of patients at tumor diagnosis, data from six German cancer registries were analysed for a study period from 1996 to 2010.

The analysis of German data indicated changes in trends in incidence comparable to international studies. Age-standardised incidence of all oropharyngeal tumors (ICD10: C00-C14) among men decreased significantly during the investigated time period, whereas incidence rates of probably HPV-associated squamous cell carcinoma (ICD10: C09, C14.2, C01.9, C02.4) increased significantly during the same time interval. Among the female population, there was a general increase of incidence of tumors, and the increase of the group of probably HPV-associated tumors was significant. Most male patients who were diagnosed with a head and neck tumor were between 60 to 64 years old. Women suffering from oropharyngeal cancer were generally older. The highest incidence rates were found in the age-group 85 and older. Concerning the trend referring to the age of patients (time of diagnosis) in the group of probably HPV-associated tumor sites, age-specific incidence rates showed a significant increase among men between 50-70 years of age and a doubling of the incidence rate was found among women older than 50 years (not significant).

Beside the analysis of German data, special interest was given to the analysis of cancer data from Saarland. Saarland has the longest history of cancer registration in Germany, hence data from Saarland can be expected to be more complete referring to data acquisition. Beside the elicitation of data, as it has been described for all of Germany, data from Saarland differed in one crucial point: In contrast to an increase of incidence, data from Saarland suggested a decrease (not significant) of age-specific incidence among men aged 50-70 in the group of probably HPV-associated tumor sites. Due to the low number of case reports in Saarland, which results from its relative small population, the validity of the results might be limited and therefore should be interpreted carefully.

In principle, German trends in incidence resemble internationally described developments concerning the incidence of oropharyngeal tumors. On the one hand, tumors which are associated with classical risk factors have declined over time and on the other hand, incidence rates of probably HPV-related tumor sites, in parts, even have shown significant increases. A possible limitation in regard to these conclusions might be the lack of knowledge about the actual HPV-status of these tumors. To gain reliable information concerning the role of human papillomaviruses as risk factors for some oropharyngeal cancers, the collection of further data on these tumors including an HPV test, is indispensable. The question, whether a tumor is HPV negative or positive, is gaining more and more importance. As terms like "genetic landscapes" suggest, basic differences between HPV positive and negative tumors on molecular level can already be described. Hence, these two groups can be identified as independent tumor entities. However, different tumor entities require different treatment strategies and offer different new therapeutic approaches.

In future, further studies ought to follow, to complement the results of this study. The possibility of implementing any kind of prevention of oropharyngeal cancer, for example vaccination, as it already exists to prevent HPV-associated cervical cancer, underlines the necessity of further studies in order to test the association between oropharyngeal tumors and human papillomaviruses.

3. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschreibt – basierend auf Krebsregisterdaten – die erste epidemiologische Studie, welche sich mit dem Auftreten und Vorkommen der Kopf-Hals Tumoren in Deutschland befasst. Angaben zur Häufigkeit und Altersstruktur der an diesen Tumoren Erkrankten finden sich in den Datensätzen der Krebsregister. Eine gezielte Auswertung dieser Datensätze für Gesamtdeutschland ist unter epidemiologischen Gesichtspunkten bisher noch nicht erfolgt.

Internationale Studien beschreiben zum Teil sehr große Veränderungen, was das Vorkommen, die Risikofaktoren und die Prognose dieser Tumoren anbelangt. Humanen Papillomviren wird diesbezüglich ein großer Einfluss zugeschrieben.

Um klären zu können, ob sich auch in Deutschland das Bild der Kopf-Hals Tumoren in den letzten Jahren verändert hat und inwieweit eine Infektion mit humanen Papillomviren dabei eine Rolle spielt, bedarf es einer epidemiologischen Datenanalyse.

In der hier vorliegenden Arbeit geht es daher um die Überprüfung der Epidemiologie oropharyngealer Tumoren in Deutschland in der Zeit von 1996 bis 2010. Aussagen zum Überleben, Therapieansprechen und zur Prognose der an Kopf-Hals Tumoren erkrankten Patientinnen und Patienten lassen sich aufgrund lückenhafter Angaben in den Datensätzen nicht treffen. Die Stärke der Arbeit liegt daher zum einen in der geschlechterspezifischen Darstellung von Ergebnissen hinsichtlich der Entwicklung der Inzidenz in unterschiedlichen Altersgruppen (sprich altersspezifische Trendentwicklungen über die Zeit) und zum anderen in gesamt Deutschland umfassenden Analysen zur Häufigkeit des Vorkommens der Tumoren an bestimmten Sublokalisationen, wie es sie für diese Tumorart in Deutschland bisher nicht in Gänze gibt. Zusätzlich erlauben die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten dadurch einen Vergleich der Ergebnisse mit denen internationaler Studien.

3.1 Kopf-Hals Tumoren in Deutschland

In Deutschland ist der prozentuale Anteil der Kopf-Hals Tumoren eher gering. Die neuesten Zahlen wurden 2015 vom Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts in der Broschüre „Krebs in Deutschland 2011/2012“ für Gesamtdeutschland veröffentlicht.

Aus den Daten geht hervor, dass die Mundhöhlen und Rachen Tumoren (ICD 10: C00-C14) bei Männern ca. 3,7% aller Tumoren ausmachen. Bei Frauen ist der prozentuale Anteil noch deutlich geringer, er liegt hier bei ca. 1,6%. Dies entspricht einer Erkrankungsrate (Inzidenz) von etwa 17,9 pro 100.000 Bewohnern bei Männern und 6,0 pro 100.000 Bewohnern bei Frauen. (1)

Wie in Abbildung 1, welche den prozentualen Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 darstellt (1), erkennbar ist, machen die oropharyngealen Tumoren im Vergleich zu den großen Tumorlokalisationen wie beispielsweise Prostata-, Bronchial-, Mamma- oder gastrointestinalen Karzinomen nur einen recht geringen Anteil aus. So stehen die oropharyngealen Tumoren bei Männern beispielsweise an Platz sieben der häufigsten Tumorlokalisationen, bei Frauen auf Platz 15 (1).

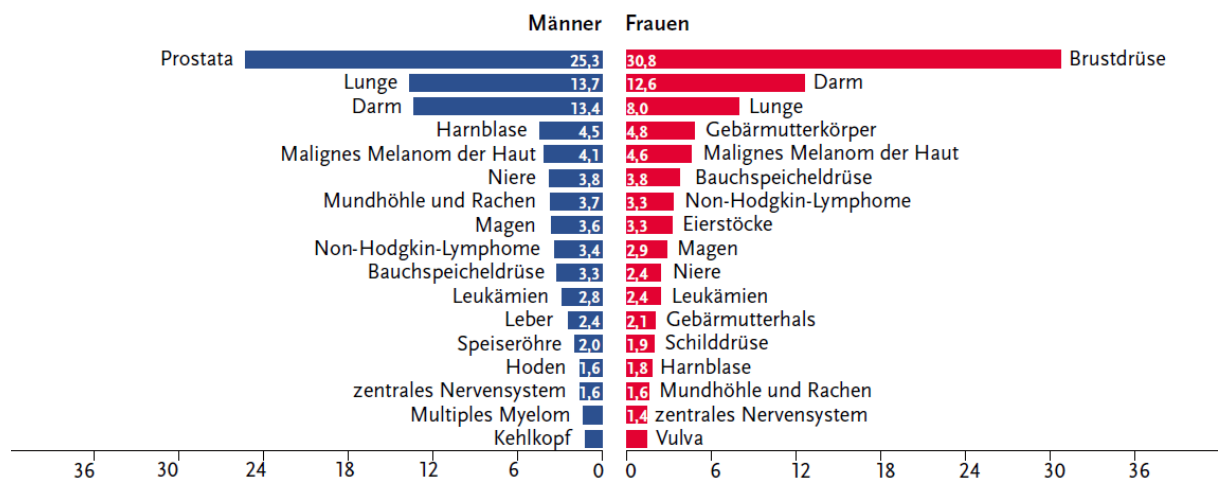


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (2)

Interessant ist, dass sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern kaum verändert hat, wobei die Neuerkrankungen bei Frauen zahlenmäßig stark zugelegt haben (3). Ebenfalls wird ein Wandel der Altersstruktur der Erkrankten beschrieben. Zunehmend sind auch jüngere Menschen von Tumoren dieser Art betroffen. (4)

Betrachtet man die Sterblichkeit der an den Kopf-Hals Tumoren erkrankten Personen, so entfallen bei den Männern ca. 3,4% der Krebssterbefälle und bei den Frauen ca. 1,5% auf diese Tumorart. Insgesamt entspricht das einer Sterberate bei Männern von 7,7 pro 100.000 Bewohnern und bei Frauen von 1,9 pro 100.000 Bewohnern. (1)

In den folgenden Kapiteln wird die Gruppe der Kopf-Hals Tumoren nun genauer beschrieben. Nach einer allgemeinen Definition geht es sowohl um die Einteilung und Bezeichnung der Tumoren, als auch um die Benennung von Risikofaktoren, welche als Auslöser angesehen und oder mit dem Auftreten dieser Tumoren in Verbindung gebracht werden. Im Anschluss daran werden die unterschiedlichen Therapieansätze dargestellt.

3.1.1 Definition

Zu den Kopf-Hals Tumoren gehören im Allgemeinen alle bösartigen Neubildungen des oberen Aerodigestivtrakts. Diese umfassen die bösartigen Neubildungen der Lippen, der Mundhöhle, der Speicheldrüsen, des Rachens, des Kehlkopfes, der Nase und der Nasennebenhöhlen (5). Mit Hilfe der „International Classification of Diseases“ (ICD s. Abschnitt 3.1.2 bzw. 4.3.2) können die Tumoren, jeweils abhängig von ihrer Ursprungslokalisation, eindeutig unterschieden, beschrieben und Untergruppen zugeordnet werden.

3.1.2 Arten und Unterteilung der Kopf-Hals Tumoren

Die Kopf-Hals Tumoren untergliedern sich in zwei große Gruppen. Die ICD 10 Codierungen C00-C14 umfassen die bösartigen Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx, die Codierungen C30-C39 hingegen die bösartigen Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (6). Der Bereich des Pharynx lässt sich wiederum in die Abschnitte Naso-, Oro- und Hypopharynx gliedern.

Der Begriff der „oropharyngealen Tumoren“ ist jedoch leider nicht immer einheitlich gewählt. In der internationalen Literatur wird er recht umfassend verwendet und beschreibt zumeist die Gesamtheit der Tumoren im Bereich der Mundhöhle und des Rachens. Die Bezeichnung „Oropharynx“ umfasst allerdings streng definitionsgemäß nur die Lokalisationen Tonsille, Zungengrund und Rachenhinterwand, weshalb diese in der ICD Klassifikation auch klar getrennt voneinander gelistet werden (Zungengrund (C01), Tonsille (C09) und Oropharynx (C10)) (3) (6).

In der hier vorliegenden Arbeit bezieht sich die Bezeichnung „oropharyngeale Tumoren“ stets – wie auch in der internationalen Literatur – auf die gesamte Gruppe der bösartigen Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx (C00-C14).

Die absolute Mehrzahl der Tumoren in diesem Bereich stellen die Plattenepithelkarzinome dar. Dieser histologische Epitheltyp kleidet nahezu den gesamten Bereich der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx aus (7). Des Weiteren finden sich in absteigender Reihenfolge Tumoren ausgehend vom Drüsenepithel, Lymph- und Muskelgewebe.

Die in dieser Arbeit analysierten und beschriebenen oropharyngealen Tumoren werden in den letzten Jahren zunehmend als sehr heterogene Gruppe angesehen. Die Tumoren unterscheiden sich hinsichtlich ihres Auftretens und ihrer Prognose mitunter sehr stark voneinander. Ein wichtiger Grund dafür ist zum Beispiel eine über die letzten Jahrzehnte hinweg deutlich erkennbare Veränderung des Risikoprofils der Erkrankten (8).

Mit den klassischen und neuartigen Risikofaktoren befassen sich die folgenden Abschnitte.

3.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, kam es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Wandel des Risikoprofils der Erkrankten. Risikofaktoren, denen als Auslöser dieser Tumoren bisher eine sehr große Rolle zugesprochen wurde, nehmen an Bedeutung ab.

So finden sich auf der einen Seite die schon seit längerer Zeit bekannten und hinsichtlich ihrer Einflüsse auf die Krebsentstehung im Kopf-Hals Bereich gut untersuchten Risikofaktoren wie der Nikotin- und Alkoholkonsum und auf der anderen Seite solche Faktoren, die erst durch neuere Beobachtungen und Erkenntnisse mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden konnten und deren Auswirkungen auf die Krebsentstehung wichtige Themen aktueller Forschungsarbeiten sind (9). Es geht mitunter darum zu klären, wie externe, interne und genetische Risikofaktoren gemeinsam zur Krebsentstehung führen können (5).

In Industrieländern kam es aufgrund verringerten Tabakkonsums in den letzten Jahren insgesamt zu einer Abnahme der Inzidenz der Plattenepithelkarzinome im Bereich des Kopfes und Halses, wobei der Anteil der HPV-assoziierten Oropharynxkarzinome deutlich angestiegen ist (4).

3.1.3.1 Klassische Risikofaktoren, d.h. Alkoholkonsum und Tabakgenuss

Der Konsum von Alkohol, vor allem Dingen der Konsum hochprozentiger Spirituosen und der Genuss von Tabak in jeglicher Form sind als klassische Risikofaktoren anzusehen.

Die verschiedenen Inhaltsstoffe des Tabaks und die Eigenschaften des Alkohols schädigen die Schleimhaut in ihrer Gesamtheit und machen sie anfällig gegenüber weiteren, schädlichen Noxen. Die Abwehrfunktion, Regenerationsfähigkeit und folglich die Intaktheit der eigentlich schützenden Schleimhaut gehen dabei kontinuierlich verloren. Folge ist eine flächenhafte Schädigung der gesamten Mundschleimhaut (10). DNA Reparaturmechanismen und zelluläre Signalkaskaden werden meist irreversibel geschädigt (5). Am häufigsten sind dabei Mutationen des den Zellzyklus regulierenden p53-Systems zu beobachten (11). Gleichzeitig ist der meist durch jahrelangen, exzessiven Alkoholgenuss verringerte soziale Status der Patienten ein weiterer negativer Einflussfaktor. Eine alkoholbedingte Mangel- und Unterernährung und unzureichende, fehlende orale Hygiene spielen zudem eine wichtige Rolle, wenn es um die Betrachtung der klassischen Risikofaktoren geht. (3)

3.1.3.2 Neue Risikofaktoren

Als ein sehr interessanter Aspekt gilt die Tatsache, dass sich das Alter der Erkrankten bei Erstdiagnose eines Kopf-Hals Tumors über die Zeit hinweg stets zu jüngeren Jahren hin verschoben hat und dass manche Arten der Kopf-Hals Tumoren einen immer größer werdenden Anteil aller Kopf-Hals Tumoren ausmachen (12) (13). Diese Erkenntnisse haben eine ganze Reihe an Forschungsarbeiten angestoßen, die sich mit bisher weniger bekannten bzw. relevanten Risikofaktoren befassen.

Als die neueren Risikofaktoren, welche für die Entstehung von Kopf-Hals Tumoren verantwortlich gemacht werden können, werden hauptsächlich humane Papillomviren (im Folgenden mit „HPV“ abgekürzt) angesehen (14). Zu Beginn der 1980er Jahre konnten erstmalig HPV bedingte Veränderungen in den Mundhöhlen- und Rachentumoren nachgewiesen werden (15).

So wird die weltweite Zunahme der Inzidenz der oropharyngealen Tumoren oftmals mit der gleichzeitig zunehmenden Prävalenz an HPV-Infektionen im Kopf-Hals Bereich erklärt (16). HPV-positive Tumoren finden sich vor allen Dingen bei jüngeren Patienten. Hinsichtlich zunehmender Infektionsraten spielen sexuelle Praktiken, die Anzahl der Geschlechtspartner sowie das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr eine große Rolle (17) (18).

Mit den speziellen Eigenschaften der humanen Papillomviren und der durch sie induzierten viralen Karzinogenese befasst sich Kapitel 3.2 (s. unten) ausführlich.

Grundsätzlich müssen HPV-negative und HPV-positive Tumoren in Zukunft getrennt voneinander betrachtet und analysiert werden, da es sich dabei um zwei verschiedene Tumorentitäten handelt, welche sich im Auftreten, Verhalten und Therapieansprechen zum Teil grundlegend unterscheiden (19). Entscheidend hierbei ist der Nachweis markanter Unterschiede auf genetischer Ebene der einzelnen Tumoren, welche in ihrer Gesamtheit als sogenannte „genetic landscapes“ bezeichnet werden können. Mit Hilfe gezielter Sequenzierungsanalysen konnte gezeigt werden, dass bei HPV-assoziierten Tumoren deutlich weniger Mutationen nachzuweisen waren als bei HPV-negativen, wobei die Unterschiede in der Anzahl der Mutationen dabei unabhängig vom Raucherstatus der Patienten waren. Relevant werden diese Erkenntnisse vor allem mit Blick auf das prognostisch deutlich bessere Überleben der an HPV-assoziierten Tumoren erkrankten Patienten als das der an HPV-negativen Tumoren Erkrankten. Gleichzeitig entscheiden die unterschiedlichen „genetic landscapes“ der HPV-positiven und –negativen Tumoren auch über die Durchführbarkeit neuer Therapieansätze, wie sie beispielsweise mit zielgerichteten Antikörpern erfolgen. (20)

3.1.4 Therapiemöglichkeiten

Die Kopf-Hals Tumoren stellen insgesamt eine sehr große und zum Teil recht heterogene Gruppe dar (21). Die Tumoren unterscheiden sich dabei hinsichtlich ihrer Prognose und Therapiemöglichkeiten zum Teil sehr deutlich voneinander. So sind es anatomische Gegebenheiten oder ätiologische Gründe, welche gewisse Therapien erst ermöglichen oder aber ausschließen.

Dieses Kapitel soll nun einen Überblick über die grundsätzlich möglichen und standardmäßig angewandten Therapieverfahren aufzeigen. Neben den klassischen Behandlungsstrategien der oropharyngealen Tumoren im Allgemeinen werden auch - in Hinblick auf die Versorgung HPV-positiver

Tumoren - neuartige Therapieansätze beziehungsweise -möglichkeiten dargestellt. Aktuell wird die Leitlinie zur Behandlung der Mundhöhlenkarzinome in Deutschland geprüft und überarbeitet.

In der Versorgung der Kopf-Hals Tumoren ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit diverser Fachrichtungen zur Festlegung eines für den Patienten passenden Therapieregimes unabdingbar. Eine individuelle Therapieplanung sollte dabei sowohl die Aspekte der primären Tumorausbreitung (TNM-Stadium) als auch den Allgemeinzustand des Patienten unter besonderer Berücksichtigung möglicher Begleiterkrankungen erfassen (3).

Grundsätzlich ist dabei stets ein multimodaler Ansatz der Therapie anzustreben, wobei auch die psychologische Betreuung der Patienten während und nach der Therapie eine entscheidende Rolle spielt (22). Die Wahl des Therapieverfahrens sollte sich dabei nicht alleinig an der reinen Überlebenszeit orientieren, sondern laut Dietz et al. auch die „langfristige Funktionalität“ der betroffenen Lokalisation berücksichtigen (23). Dies stellt einen entscheidenden Aspekt dar, vor allen Dingen wenn es um die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion des Tumorgewebes geht.

Die operative Versorgung der Kopf-Hals Tumoren stellt in Deutschland einen zentralen Bestandteil der Therapie dar. So konnte eine Therapie ohne chirurgische Intervention laut Guntinas-Lichius et al. als unabhängiger, negativer Risikofaktor für das Überleben der Patienten identifiziert werden (24).

Abgesehen von der Tumorchirurgie, spielen sowohl die Chemotherapie als auch die Strahlentherapie in der Behandlung der Kopf-Hals Tumoren eine große Rolle. Vor allen Dingen bei Tumoren, welche aufgrund ihrer Lokalisation oder aufgrund ihres Ausbreitungsstadiums keinem chirurgischen Eingriff mehr unterzogen werden können, gilt die Radiochemotherapie als der absolute Goldstandard. Laut Tribius et al. gilt die simultane, platinbasierte Radiochemotherapie als die beste Kombination dieser beiden Behandlungsverfahren. (25)

In den letzten Jahren konnten, aufgrund der neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Assoziation dieser Tumoren und HPV-Injektionen, die Therapiemöglichkeiten erweitert, ausgebaut und verbessert werden. So konnte beispielsweise der monoklonale Antikörper Cetuximab (Epithelium-Growth-Factor-Rezeptorantagonist (EGFR-Antagonist)) in der Therapie etabliert werden. Vor allen Dingen in Kombination mit einer Chemotherapie zeigten sich für die Patienten dabei deutliche Überlebensvorteile, unabhängig vom HPV-Status der Tumoren. (26)

Aufgrund neuer Erkenntnisse, beispielsweise um die Entstehung der HPV-assoziierten Tumoren, lassen sich nun neue, bisher nicht genutzte therapeutische Ansatzpunkte nutzen (27). Immuntherapeutische Verfahren wie die HPV-Impfung werden als neuere, spezifischere und damit insgesamt in der Toxizität verminderte Therapieansätze beschrieben.

Zudem scheinen HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome eine günstigere Prognose aufzuweisen als HPV-negative (28). Die Erhebung des HPV-Status der Kopf-Hals Tumoren ist daher in Zukunft unabdingbar, wenn es um die Planung einer optimalen Therapie dieser Tumoren geht. Laut einer Studie von Ang et al. zeigte sich bei HPV-assoziierten Tumoren im direkten Vergleich mit HPV-negativen ein um 58% reduziertes Mortalitätsrisiko sowie ein signifikant besseres Drei-Jahres-Gesamtüberleben (29). In einer weiteren Studie von Fakhry et al. wurde das Therapieansprechen fortgeschrittener Oropharynxkarzinome in Abhängigkeit des HPV-Status analysiert. Nach einer Induktionschemotherapie bestehend aus Paclitaxel und Carboplatin hatten HPV-positive Tumoren eine Ansprechrate von 82% vorzuweisen, bei den HPV-negativen Tumoren lag sie bei 55% (p-Wert 0,01). Nach einer Radiochemotherapie lag das Therapieansprechen der HPV-positiven Tumoren sogar bei 84%, dasjenige der HPV-negativen bei 57% (p-Wert 0,007). (30)

In Hinblick auf das Gesamtüberleben der an Kopf-Hals Tumoren erkrankten Patienten liefert die Studie von Knoedler et al. interessante Daten. Bei den HPV-positiven Tumoren zeigte sich 3 Jahre nach stadienabhängiger Therapie (operatives Verfahren/ Chemotherapie/ Radiatio) eine Überlebensrate von insgesamt 78%. Bei den HPV-negativen Tumoren lag der Wert mit 39% hingegen deutlich niedriger (p-Wert <0,001). (31)

3.2 Viren und die Karzinomentstehung

Bereits in Kapitel 3.1.3 wurden die Risikofaktoren und damit auch die humanen Papillomviren angesprochen. Im vorliegenden Kapitel sollen nun die humanen Papillomviren genauer beschrieben werden sowie am Beispiel dieser das Prinzip der viral induzierten Karzinogenese erläutert werden.

3.2.1 Humane Papillomviren

Derzeit sind weltweit ca. 200 verschiedene Typen humaner Papillomviren bekannt. Die Datenbank „PapillomaVirus Episteme“ (PaVE) des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Bethesda, USA) listet aktuell 183 unterschiedliche HPV-Typen (32). Das International Human Papillomavirus Reference Center (Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden) verzeichnet derzeit (Stand Januar 2018) 206 unterschiedliche HPV-Typen¹ (33).

¹ Von den insgesamt 210 – laut International Human Papillomavirus Reference Center aufgeführten HPV-Typen – wurden vier Typen (HPV-46, HPV-55, HPV-64, HPV-79) im Nachhinein reklassifiziert als HPV-20, HPV-44, HPV-34 und HPV-91. Acht der verbleibenden 206 HPV-Typen (HPV-172, HPV-175, HPV-178, HPV-184, HPV-187, HPV-190, HPV-197, HPV-201) sind als vorläufig gekennzeichnet und müssen noch offiziell bestätigt werden.

Wie sich die Anzahl der neu entdeckten HPV-Typen (bezogen auf die Angaben des International Human Papillomavirus Reference Center (Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden)) über die letzten Jahre entwickelt hat, veranschaulicht Abbildung 2.

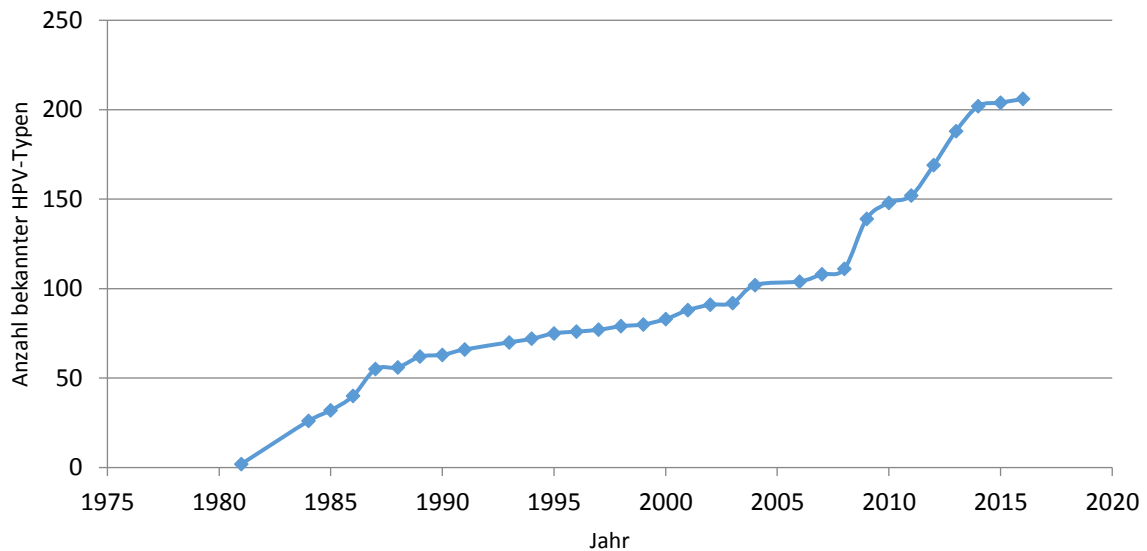


Abbildung 2: Entwicklung der Anzahl bekannter HPV-Typen beruhend auf den Angaben des International Human Papillomavirus Reference Center (Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden) (33)

Die Unterscheidung der HPV-Typen erfolgt anhand der Nukleotidsequenz des viralen Kapsidproteins L1. Die Klassifikation der HPV-Typen geschieht derzeit in die Gattungen „alpha“, „beta“, „gamma“, „mu“, „nu“, wobei drei der gelisteten Typen (HPV-206, HPV-207 und HPV-208) ohne Angabe einer Gattung aufgeführt werden. Innerhalb der Gattungen werden die HPV-Typen wiederum unterschiedlichen Arten (alpha-1, alpha-2, etc.) zugeordnet. (33)

HP-Viren gehören allesamt der Familie der Papillomaviridae an (34). Die humanen Papillomviren sind klein, bekapselt und mit einem ringförmigen Genom doppelsträngiger DNA ausgestattet, welches für „frühe (early)“ und „späte (late)“ Gene kodiert (35).

Grundsätzlich muss zwischen mukosalen und kutanen humanen Papillomviren unterschieden werden. Während sich die Gruppe der mukosalen HP-Viren wiederum in Hoch-Risiko HP-Viren (HR-HPV) und Niedrig-Risiko HP-Viren (LR-HPV) einteilen lässt, konnte diese Unterscheidung für die kutanen Typen bisher nicht sicher nachgewiesen werden (36) (37). Während sich mukosale Niedrig-Risiko HP-Viren (v.a. HPV 6, HPV 11) in gutartigen Warzen und Papillomatosen finden, können die Hoch-Risiko-Typen (v.a. HPV 16, HPV 18) aufgrund bestimmter Onkogene, die mit zellulären Tumorsuppressoren interagieren (s. Kapitel 3.2.2), an der Entstehung maligner Erkrankungen beteiligt sein. Zu nennen sind hier anogenitale und oropharyngeale Tumoren. (4) (38)

Abbildung 3 liefert eine sehr anschauliche Übersicht sowohl zur Einteilung der HPV-Typen in die verschiedenen Gattungen, als auch zur Unterscheidung in die die Schleimhäute befallenden (mukosalen) bzw. die Haut betreffenden (kutanen) HPV-Typen. Während die großen Gruppen der Beta- und Gamma- und die kleinen Gattungen der Mu- und Nu-Papillomviren nur kutane Typen umfassen, gliedert sich die Gruppe der Alpha-Papillomviren in mukosale und kutane Typen. Braun sind dabei die kutanen LR-HPV-Typen hinterlegt, gelb die mukosalen LR-HPV-Typen. Die HR-HPV-Typen sind pink hinterlegt. Mit roter Schrift sind in der Gruppe der HR-HPV-Typen all diejenigen hervorgehoben, welche als humankarzinogen beschrieben sind. (39)

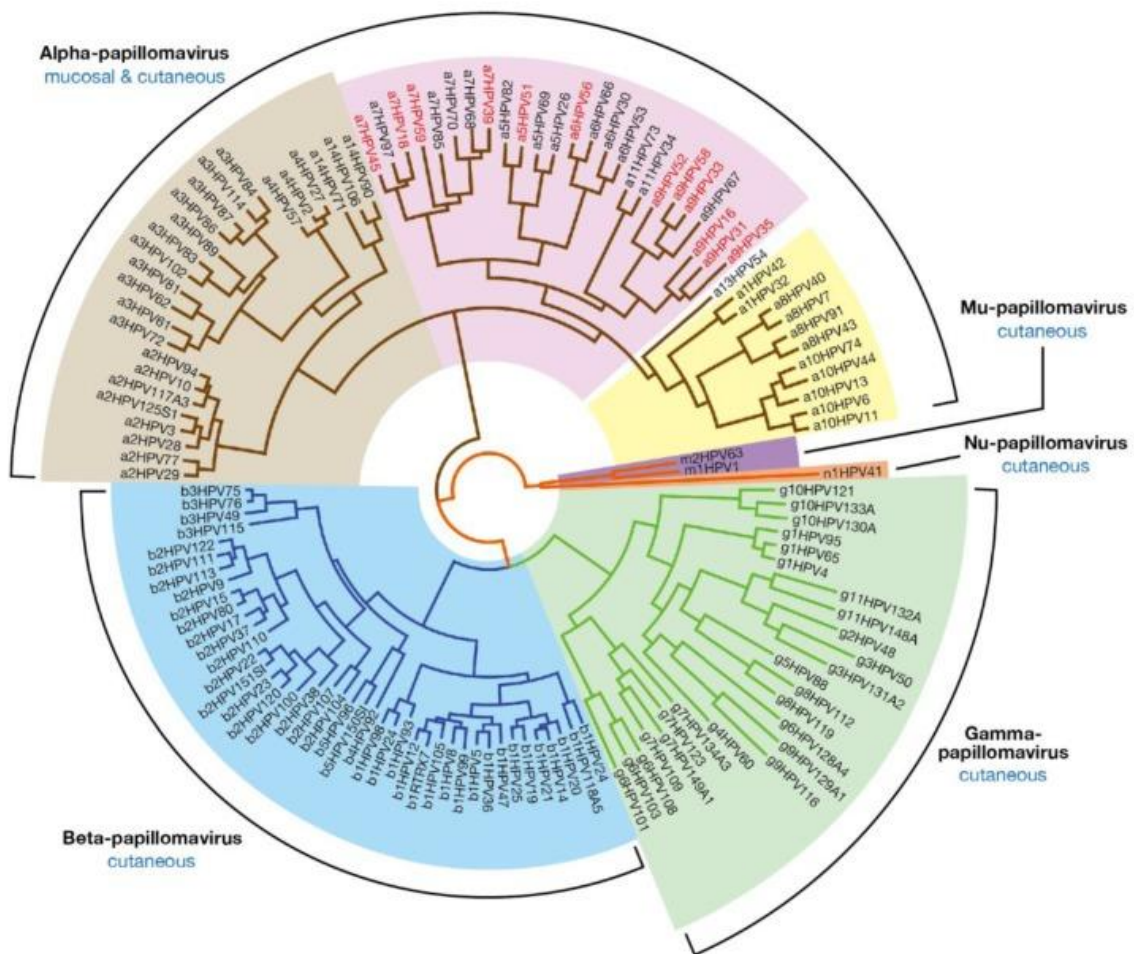


Abbildung 3: Einteilung der HPV-Typen nach Egawa et al. (39)

Die sexuelle Übertragung der humanen Papillomviren gilt derzeit als die häufigste sexuell übertragene Infektion weltweit (40). Eine Infektion mit humanen Papillomviren kann an geschichteten Epithelien allerdings gemäß derzeitiger Theorien nur dann erfolgen, wenn aufgrund kleiner Schleimhautläsionen – wie sie im Bereich der Zervix beispielsweise beim Geschlechtsverkehr entstehen – gewisse Basalmembranstrukturen (bspw. Heparansulfatproteoglykan, Laminin 5) freigelegt und damit für virale Strukturen, welche für die Bindung des Virus an zelluläre Strukturen unabdingbar sind, frei zugänglich

werden (35). Im Kopf-Hals Bereich sind vor allen Dingen das lymphoepithelial retikulierte Kryptenepithel der Tonsille und des Zungengrundes als Infektionsort zu nennen (41). Während ca. 90% aller HPV Infektionen vom körpereigenen Immunsystem binnen eines Jahres kontrolliert und bekämpft werden können, persistiert die Infektion mit humanen Papillomviren in ca. 10% der Fälle und es besteht die Gefahr der viral induzierten Karzinogenese (35).

3.2.2 HPV induzierte Karzinogenese

Humane Papillomviren gelten als humanpathogene Tumoviren und können über viele Jahre hinweg in mehreren Schritten zur Karzinomentstehung beitragen (42). Primäres Ziel der Viren ist sich zu vermehren und auszubreiten. Dazu sind die Viren auf noch weitgehend undifferenzierte, noch zur Teilung befähigte Zellen angewiesen, wie sie sich in den basalen Abschnitten mehrschichtigen Epithels wiederfinden. Da die Viren in ihren Replikationsprozessen auf Wirtszellfaktoren angewiesen sind, stoßen die Viren gleichzeitig eine hohe Zellteilungsrate der Wirtszellen an. Virale Regulationsproteine interagieren dazu mit Proteinen und Signalkaskaden, welche den Zellzyklus kontrollieren und regulieren, um die Teilung der Wirtszellen zu ermöglichen (43). Dramatische Folge einer persistierenden Infektion mit HR-HPV-Typen können dabei die genetische Instabilität der Wirtszelle, die Anhäufung weiterer Mutationen, epigenetische Veränderungen und das Risiko der invasiven Ausbreitung dieser veränderten Zellen sein (44).

Neben den Regulations- und Strukturproteinen, die für die Aufnahme des Virus in die Wirtszellen benötigt werden (L1 und L2) und für die Regulation der viralen Replikation innerhalb der Wirtszelle (E1, E2, E4, E5) verantwortlich sind, enthalten die Viren zusätzlich Onkogene, die mit wirtszelleigenen Tumorsuppressoren interagieren und den Zellzyklus der Wirtszellen dadurch massiv beeinflussen und stören (34) (45).

Während das Onkogen E7 in LR-HPV-Typen nur zu einer Funktionsstörung des Retinoblastoma Proteins (RB) führt, kommt es in den HR-HPV-Typen zusätzlich zur Degradation desselben. Das Onkogen E7 bewirkt durch Bindung an das Retinoblastoma Protein neben einer Verdrängung des Transkriptionsfaktors E2F aus seiner Bindung sowohl den direkten Abbau des nun funktionell inaktiven Retinoblastoma als auch die Aktivierung cyklinabhängiger Kinasen (bspw. CDK2 und CDK4) und die Inaktivierung einiger CDK-Inhibitoren (bspw. p21, p27). Es resultiert daraus eine nahezu vollständige Aufhebung der kontrollierten Wirtszellteilung. In Ergänzung dazu aktiviert das Onkogen E6 die Telomerase und verleiht den nun nicht mehr unter der Kontrolle des Zellzyklus stehenden Wirtszellen damit die Fähigkeit zur nahezu unendlichen Teilbarkeit. Auch die Fähigkeit der Wirtszelle zur Apoptose wird gezielt durch das Onkogen E6 gestört. Durch Komplexbildung mit dem intrazellulär gelegenen, proapoptotischen p53-Protein kommt es zu einem frühzeitigen proteolytischen Abbau dessen und durch die Blockade des

Tumornekrosefaktorrezeptors werden zusätzlich auch extrinsische Apoptosewege blockiert. (4) (35) (40) (46)

Die Persistenz viraler Proteine führt in Folge der Störung der kontrollierten Zellteilung und –reifung zum Erhalt der Replikationsfähigkeit auch in oberen Zellschichten des mehrschichtigen Epithels. Der Nachweis einer persistierenden Infektion kann dabei über die Bestimmung von p16INK4a mit Hilfe immunhistochemischer Verfahren erfolgen, da p16INK4a als E2F-abhängiges Produkt in Folge einer Infektion mit humanen Papillomviren gesteigert synthetisiert wird (35) (zur Unterscheidung einer Infektion mit HR-HPV vs. LR-HPV s. Kapitel 6.4.2).

Obwohl der Lebenszyklus der humanen Papillomviren sehr gut verstanden ist und der Einfluss der viralen Onkogene auf die Wirtszelleigenschaften detailliert beschrieben werden kann, ist der Weg von der persistierenden Infektion mit HR-HPV-Typen bis hin zum invasiven Karzinom bisher noch nicht vollständig verstanden. Dennoch gelten Infektionen mit HR-HPV-Typen als wesentlicher Risikofaktor für höhergradige, intraepitheliale Neoplasien (47).

3.3 Internationale Beobachtungen zu den Kopf-Hals Tumoren

Kopf-Hals Tumoren machen weltweit gesehen die sechst häufigste Krebsart aus (40). In Europa verzeichnen sie eine Prävalenz von ca. 5% bei den Männern und ca. 2% bei den Frauen. Laut einer Studie von Karim-Kos et al. schwankt jedoch die Inzidenz der an Kopf-Hals Tumoren Erkrankten in Europa sehr stark. In Finnland liegt die Inzidenz der Männer bei ca. 5,9 Patienten pro 100.000 Einwohner, in Frankreich sind es fünfmal so viele, insgesamt ca. 32 pro 100.000. Frauen sind insgesamt deutlich weniger häufig betroffen und im Vergleich zu den Männern unterscheiden sich die Werte der Inzidenzen für Frauen in den verschiedenen europäischen Ländern kaum voneinander. (48)

Gleichzeitig beschreiben Karim-Kos et al. zum Teil aber starke Veränderungen der Inzidenzen in den letzten 10 Jahren. So kann eine deutliche Abnahme der Inzidenz der Kopf-Hals Tumoren bei Männern in Skandinavien, Großbritannien, Frankreich, Spanien und Slowenien beschrieben werden, wohingegen die der Frauen in Nord- und Westeuropa zahlenmäßig deutlich zunimmt (48).

Auch sind Veränderungen in Bezug auf die Altersstruktur der an dieser Tumorart erkrankten Personen in den letzten Jahren klar erkennbar. Eine dänische Studie von Blomberg et al. beschreibt eine signifikante Zunahme der altersstandardisierten Inzidenz bei unter 60-jährigen Männern (49). Auch in den USA kann eine starke Zunahme der Inzidenz oropharyngealer Tumoren bei unter 60-jährigen, weißen Männern beobachtet werden (50). Dieser Wandel der Altersstruktur hin zu immer jüngeren Erkrankten spielt im Hinblick auf veränderte Risikofaktoren eine große Rolle (s. hierzu Kapitel 3.1.3 und Kapitel 3.2).

In Nordeuropa und Nordamerika wird in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme HPV-assoziiertes Kopf-Hals Tumoren beobachtet, wohingegen bei nicht HPV-assoziierten Tumoren eine Abnahme der Inzidenz zu verzeichnen ist (40). So nahm die Inzidenz HPV-assoziiertes oropharyngealer Tumoren in den USA in den Jahren 1998-2004 um über 225% zu, während die Inzidenz der HPV-negativen Tumoren in diesem Zeitraum um 50% sank (50). Eine schwedische Studie kann diesen Trend belegen (51). In den 1970er Jahren war HPV-DNA in ca. 23% der Tonsillenkzinome nachweisbar. Im Jahr 2007 waren es ca. 90% der Tonsillenkzinome, welche positiv auf HPV-DNA getestet werden konnten (51). Studienergebnisse der USA, aus Kanada und Skandinavien zeigen einen deutlichen Zusammenhang von HPV-Positivität und tumorösen Veränderungen des Plattenepithels im Bereich des Oropharynx. Besonders hervorzuheben sind dabei die Tonsille und der Zungengrund (52). In Europa liegt die Zahl der HPV-assoziierten Kopf-Hals Tumoren derzeit bei ca. 40% (53).

Ebenfalls werden in verschiedenen internationalen Studie deutlich bessere Überlebenschancen für HPV-assoziierte im Vergleich zu HPV-unabhängigen Tumoren beschrieben (50). Oropharyngeale Tumoren, welche positiv auf HPV getestet werden, zeigen bessere Überlebenszahlen (48). In der Arbeit von Cerezo et al. zeigt sich für HPV-positive Tumoren ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 67,4% im Vergleich zu ca. 49,7% bei HPV-negativen Tumoren (54). Laut der Studie von Dahlstrom et al. ist die abnehmende Mortalität der Kopf-Hals Tumoren eher durch die veränderte Tumorbilogie bei HPV-assoziierten Tumoren (genetic landscapes) als durch eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bedingt und erklärbar (55).

Dass die Zahl der Kopf-Hals Tumoren insgesamt zwar tendenziell abnimmt, spezielle Untergruppen aber zahlenmäßig stark zunehmen, dass zunehmend junge Menschen von dieser Tumorart betroffen sind und dass sich aufgrund veränderter Risikofaktoren neue Möglichkeiten bezüglich vielversprechender Therapieansätze oder gar Präventionsmaßnahmen ergeben, verdeutlicht die Brisanz der Frage, wie die Entwicklungen zu den Kopf-Hals Tumoren in Deutschland aussehen und welche Entwicklungen es in den letzten Jahren und Jahrzehnten zu verzeichnen gibt. Diesen Sachverhalt nun im Detail aufzuzeigen und zu klären ist, wie im Folgenden dargestellt, das Ziel dieser Arbeit.

3.4 Ziel dieser Arbeit

Kopf-Hals Tumoren in Deutschland – Vorkommen, Entwicklungen und Beobachtungen. Mit diesen Schlagworten lässt sich der rote Faden der vorliegenden Arbeit vereinfacht beschreiben.

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Grundthematiken, aus denen sich die vorliegende Arbeit ergibt, bereits dargestellt und erläutert.

Da es bisher kaum epidemiologische Auswertungen zum Thema Kopf-Hals Tumoren in Deutschland gibt, geht es in dieser Arbeit zunächst um die Darstellung der Häufigkeit dieser Tumoren in Deutschland. Ebenfalls geht es darum zu klären, ob es Unterschiede dahingehend gibt, welches Geschlecht verstärkt betroffen ist und in welchen Altersgruppen diese Art der Tumoren besonders verbreitet ist.

Gleichfalls soll auch die Frage hinsichtlich potentiell HPV-getriebener Karzinome erörtert werden. Internationalen Studienergebnissen zufolge nimmt der Anteil an HPV-positiven oropharyngealen Tumoren deutlich zu. Gilt dies in gleicher Weise auch für Deutschland? Nimmt die Anzahl der potentiell HPV-assoziierten oropharyngealen Tumoren über den Beobachtungszeitraum hinweg zu? Wie verhalten sich die Zahlen in Deutschland im internationalen Vergleich? Diesen Fragen soll in den folgenden Kapiteln nachgegangen werden, um mögliche Antworten herauszuarbeiten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist, neben dem internationalen Vergleich, der Vergleich der gesamtdeutschen Daten mit denjenigen aus dem Saarland. Dabei geht es um die Frage, ob sich der gesamtdeutsche Trend in diesem Bundesland widerspiegelt und damit die Analyse dieses Bundeslandes repräsentativ für Deutschland stehen kann. Das Saarland wurde aufgrund seiner langen Krebsregistergeschichte und der damit als vollständig anzusehenden Krebsdatenerfassung als Vergleichsbundesland ausgewählt.

Für die Zukunft könnte die gezielte Auswertung der saarländischen Daten damit gegebenenfalls auch als wichtige Grundlage für weitere Studien des virologischen Instituts der Universität des Saarlandes zum Thema „Humane Papillomviren in Zusammenhang mit Kopf-Hals Tumoren“ dienen.

4. Material und Methoden

In diesem Kapitel zu Material und Methoden werden die Grundlagen, die zur Erstellung einer epidemiologischen, statistischen Arbeit nötig sind, im Einzelnen dargestellt und näher erläutert. Es geht dabei sowohl um die Klärung der Frage was Epidemiologie an sich bedeutet als auch um die Definition wichtiger Begriffe der Statistik, die für die Beschreibung der Daten und deren Entwicklung über die Zeit hinweg unabdingbar sind.

Gleichfalls gilt es auch den Ursprung der Daten aus den Krebsregistern genau zu betrachten. Die Erkenntnisse darüber wie Krebsregistrierung in Deutschland gehandhabt wird und welche Unterschiede es dabei gibt, sind essentiell, um die Qualität der Daten und damit auch die Aussagekraft der Erkenntnisse, welche sich aus den Ergebnissen ergeben, korrekt bewerten und einordnen zu können.

4.1 Eine epidemiologische, statistische Arbeit

Die vorliegende Arbeit stützt sich als statistische Arbeit auf bereits in der Vergangenheit erhobene und zusammengetragene Datensätze. Die Auswertung und Darstellung dieser Daten ermöglicht dann wiederum Aussagen zur Epidemiologie, welche sich laut Definition als die „Wissenschaft (...) der Entstehung, Verbreitung, Bekämpfung zeittypischer Massenerkrankungen und Zivilisationsschäden“ (56) versteht.

4.1.1 Definition der Epidemiologie

Die Epidemiologie ist eine sehr alte Wissenschaft, deren Wurzeln in der Antike zu finden sind. Bereits Hippokrates befasste sich damit, welche Einflüsse Umweltfaktoren auf das Auftreten von Krankheiten haben und welche Rolle sie im Verlauf der Krankheitsentstehung spielen (57). Im 19. und 20. Jahrhundert wuchs zunehmend das Interesse daran, die räumliche Häufung bestimmter Krankheitsfälle zu beschreiben und die Verbreitung bestimmter Krankheiten zu untersuchen.

Heutzutage versteht sich die Epidemiologie als Grundlagenwissenschaft der öffentlichen Gesundheitspflege (57). Sie untersucht und erforscht die für Gesundheit und Krankheit ausschlaggebenden Faktoren und die Verteilung dieser in klar definierten Bevölkerungsgruppen. Die Epidemiologie kann nach Definition des Gesundheitsberichts für Deutschland 1998 kurzgefasst als die „Wissenschaft, die sich vor allem mit der Verbreitung und Verteilung von Krankheiten, ihren Ursachen und ihren Folgen in der Bevölkerung befasst“ (58) beschrieben werden.

Um verschiedene Datensätze miteinander vergleichen zu können, werden für epidemiologische Fragestellungen standardgemäß einheitliche, klar definierte Maßzahlen berechnet. Als solche sind beispielsweise die Berechnung der Inzidenz und Mortalität (siehe Kapitel 4.1.2) zu nennen. Abgesehen

von der Vereinheitlichung und besseren Vergleichbarkeit verschiedener Datensätze, ermöglichen die Maßzahlen auch die Analyse bestimmter Entwicklungen über die Zeit – sprich werden es über einen betrachteten Zeitraum hinweg immer mehr Patienten, welche an einer bestimmten Tumorart erkranken oder kann die Sterblichkeit durch in der Vergangenheit eingeführte Maßnahmen eventuell reduziert werden?

Aufgrund dieser Erkenntnisse lassen sich wiederum für die Zukunft relevante, neu zu etablierende Maßnahmen im Umgang mit der untersuchten Erkrankung ergreifen (59).

Zusammengefasst können die Analyse epidemiologischer Maßzahlen und daraus abgeleitete Trends im besten Falle wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Ursachenforschung, Entwicklung von Früherkennungsmaßnahmen, möglicher Ansätze im Sinne der Prävention sowie zur Beurteilung bisheriger therapeutischer Bemühungen auf diesem Gebiet und zum Erfolg spezieller Therapieansätze liefern (60).

4.1.2 Definition der Grundbegriffe aus Epidemiologie und Statistik

Wie im obigen Abschnitt bereits erwähnt, können mit Hilfe der epidemiologischen Maßzahlen Aussagen bezüglich der individuellen Erkrankungsgefahr, der Bedeutung einer spezifischen Erkrankung in der Bevölkerung oder aber auch über die Überlebenschancen bei bestimmten Erkrankungen getroffen werden. Damit diese Maßzahlen aussagekräftig und vergleichbar sind, werden statistische Berechnungen benötigt.

In den sich anschließenden Abschnitten wird nun detailliert auf die Definition der in dieser Arbeit verwendeten epidemiologischen und statistischen Maßzahlen eingegangen. Die Berechnungen hierzu erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 22.0 und Excel von Microsoft Office.

4.1.2.1 Prävalenz

Die Prävalenz beschreibt die Anzahl der in einer definierten Bevölkerungsgruppe vorliegenden Krankheitsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt (57).

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der Personen mit der Erkrankung oder dem Leiden zu einer bestimmten Zeit}}{\text{Anzahl der Personen in der Risikopopulation zu einer bestimmten Zeit}} * 100.000$$

(57)

Sie ist dabei von vielen verschiedenen Einflüssen abhängig. So haben zum Beispiel die Dauer einer Erkrankung, die Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die Zu- oder auch Abnahme der Neuerkrankungsfälle sowie die Lebensumstände und Altersstruktur der betrachteten Bevölkerung erhebliche Auswirkungen auf die Prävalenz. Wandern beispielsweise viele junge gesunde

Personen in die Bevölkerung ein, kann die Prävalenz einer Erkrankung deutlich abnehmen, obwohl die Zahl der Erkrankten konstant bleibt oder sogar zunimmt. Dies wäre dann der Fall, wenn es sich dabei um eine Erkrankung handelt, die ausschließlich bei alten Menschen auftritt. Besonders hilfreich ist die Angabe der Prävalenz, wenn es um die genaue Untersuchung von Krankheiten geht, die einen recht schleichenden Beginn haben und/oder chronisch verlaufen. (57)

4.1.2.2 Inzidenz

Die Inzidenz gibt an, wie viele Neuerkrankungen einer bestimmten Krankheit in einem definierten Zeitraum auftreten. Dabei wird die Anzahl der Neuerkrankung durch die entsprechend gefährdete Bevölkerungsanzahl dividiert und dann das Ergebnis letztlich als Neuerkrankungen pro 100.000 Bewohner im angegebenen Zeitraum dargestellt:

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum}}{\text{Anzahl der während dieses Zeitraums gefährdeten Personen}} * 100.000$$

(57)

(Anzahl der während dieses Zeitraums gefährdeten Personen: in den jeweiligen 3-Jahres-Zeiträumen (Bsp. 1996-1998) entspricht dies der Summe der Bevölkerungszahlen aus den einzelnen Jahren (Bsp. Bevölkerung 1996 + Bevölkerung 1997 + Bevölkerung 1998))

Die Inzidenz ist ein Maß für das individuelle Erkrankungsrisiko. Mit ihrer Hilfe können Untergruppen hinsichtlich der Gefahr an einer bestimmten Krankheit zu erkranken miteinander verglichen werden (61). Dies ist ein wichtiger Aspekt, wenn es um die Erforschung von Krankheitsursachen und das Aufzeigen möglicher Risikofaktoren geht.

4.1.2.3 Mortalität

In Anlehnung an die Berechnung der Inzidenz, ist die Mortalität das Maß für die Sterblichkeit an einer bestimmten Erkrankung. Sie gibt die Anzahl der Sterbefälle in der Bevölkerung in einem bestimmten Zeitraum an. Auch die Mortalität wird meist auf 100.000 Bewohner bezogen.

$$\text{Mortalität} = \frac{\text{Anzahl der Todesfälle in einem bestimmten Zeitraum}}{\text{Anzahl der Personen, die im selben Zeitraum unter Sterberisiko stehen}} * 100.000$$

(57)

In Deutschland erfolgt die Erhebung der Sterbefallzahlen aus den Todesbescheinigungen und wird in sogenannten Todesursachenregistern erfasst (61). Die Sterbefalldaten stimmen oftmals nicht mit den Datensätzen und Angaben der Krebsregister überein. Grund hierfür ist die oftmals ausbleibende Meldung über den Tod von bereits registrierten Patienten. Folglich können die in den Krebsregistern hinterlegten Daten zu Todeszeitpunkt und Todesursache nicht verlässlich verwendet werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Sterbedaten stammen daher aus den Angaben des Statistischen Bundesamtes

(vgl. Kapitel 4.2). Für mehr Datensicherheit wäre es daher essentiell von Nöten, einen Datenaustausch zwischen den Krebsregistern und den Todesursachenregistern zu etablieren.

4.1.2.4 Altersspezifität und Altersstandardisierung

Die Berechnungen der epidemiologischen Maßzahlen beziehen sich grundsätzlich immer auf eine Bevölkerung. Die rohen Datenwerte beziehen sich darauf, wie viele Fälle insgesamt in der Bevölkerung pro 100.000 Bewohner aufgetreten sind. Für die Klärung der Frage, in welchem Alter eine Krebserkrankung typischerweise oder gehäuft vorkommt, bietet es sich an, wie im Folgenden näher erläutert wird, die altersspezifische Inzidenz zu berechnen.

Altersspezifität

Bei der altersspezifischen Inzidenz werden nur die Erkrankungsfälle einer bestimmten Altersgruppe mit der sich in dieser Altersgruppe befindenden Bevölkerung verrechnet und pro 100.000 Bewohner angegeben. In der vorliegenden Arbeit ist die Inzidenz zum einen spezifisch für 5-Jahres-Altersgruppen und dann für definierte Altersspannen (<50 Jahre, 50-70 Jahre und >70 Jahre) berechnet.

Für krankheitsbezogene Vergleiche innerhalb einer definierten Bevölkerung stellen die altersspezifischen Berechnungen eine optimale Grundlage dar. Für den Vergleich zweier unterschiedlicher Bevölkerungen eignen sich jedoch altersstandardisierte Berechnungen deutlich besser (57).

Altersstandardisierung

Mit Hilfe der Standardisierung lassen sich Unterschiede in der Altersverteilung der zu vergleichenden Studienpopulationen ausgleichen. Die Berechnungen zur Altersstandardisierung erfolgen auf Grundlage der altersspezifischen Inzidenzen der jeweiligen Studienpopulation und unter Zuhilfenahme der Daten einer Standardbevölkerung. In der vorliegenden Arbeit basiert die Standardisierung auf Angaben zur „Europäischen Standardbevölkerung von 1989“. Die Standardbevölkerung ist auf 100.000 Personen festgelegt und enthält pro Altersgruppe eine definierte Anzahl an Personen. (57)

Die altersstandardisierte Inzidenz in einer Bevölkerung erlaubt schließlich recht präzise Aussagen über die generelle Häufigkeit einer Krebserkrankung in der gesamten Bevölkerung und zwar ganz unabhängig von der Altersstruktur der beobachteten Bevölkerung. Zudem wird dadurch auch ein Vergleich über Ländergrenzen hinweg möglich.

4.1.2.5 Signifikanz

Entscheidend für die Qualität und damit Aussagekraft der ausgewerteten Daten ist die Genauigkeit, mit der diese berechnet werden können. Um beurteilen zu können wie stark Veränderungen beispielsweise

der Inzidenz über einen Beobachtungszeitraum hinweg sind, sind Angaben zur Signifikanz absolut notwendig.

Die Auswahl derjenigen Berechnungen (95% Konfidenzintervall nach Clopper & Pearson; p-Wert), die in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung der Signifikanz dienen, erfolgte in Rücksprache mit Herrn Dr. Bernd Holleczeck vom Krebsregister in Saarbrücken.

Die Berechnung eines 95% Konfidenzintervalls (für diese Arbeit festgelegt ist ein 95% Konfidenzintervall) erlaubt Aussagen über die Sicherheit, mit der der errechnete Wert auch tatsächlich dem wahren Wert (wie er in der Bevölkerung vorliegt) entspricht. Ausgehend von einer Gauß'schen Normalverteilung der zugrundeliegenden Daten, lässt sich das jeweils zugehörige 95% Konfidenzintervall aus dem Standardfehler nach der Methode von Clopper & Pearson wie folgt berechnen:

$$95\% \text{ Konfidenzintervall} = \frac{a}{n} \pm 1,96 * \text{Standardfehler}$$

$$\text{Standardfehler der Inzidenz} = \sqrt{\frac{\frac{a^2}{n^2} * (1 - \frac{a}{n})}{a}} = \sqrt{\frac{a}{n^2} * (1 - \frac{a}{n})}$$

$$95\% \text{ Konfidenzintervall} = \frac{a}{n} \pm 1,96 * \sqrt{\frac{a}{n^2} * (1 - \frac{a}{n})}$$

(a = Anzahl der Fälle, n = Anzahl der Bewohner) (61)

Das auf diese Weise errechnete Konfidenzintervall umfasst mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit den wahren Wert (bspw. der Inzidenz), wie er in der untersuchten Population vorliegt. Je kleiner der Standardfehler und je enger damit die Grenzen des 95% Konfidenzintervalls, desto genauer liegt der errechnete Wert am wahren Wert. Ein großes Konfidenzintervall wiederum lässt auf eine ungenaue Datenlage beziehungsweise eine sehr geringe Fallzahl schließen.

Die Signifikanz einer Veränderung über einen Beobachtungszeitraum hinweg ergibt sich aus dem Vergleich der jeweiligen Konfidenzintervalle. Eine signifikante Veränderung definiert sich somit dadurch, dass sich die zu vergleichenden 95% Konfidenzintervalle nicht überschneiden bzw. berühren oder gar identisch sind. (61)

4.1.2.6 Average Annual Percent Change

Die „Average Annual Percent Change“ (AAPC) beschreibt eine Möglichkeit, die prozentuale Veränderung von Werten über eine gewisse Zeit hinweg (von Jahr x zu Jahr $x + 1$) zu berechnen.

Die jährliche prozentuale Änderungsrate berechnet sich als:

$$\text{Average Annual Percent Change} = (e^m - 1) * 100 \quad (61)$$

(e = Euler'sche Zahl; m = Steigung der Geraden der logarithmierten Daten der zugrundeliegenden altersstandardisierten Inzidenzen der einzelnen Jahre (1996,1997,1998,...2010))

Die AAPC wird üblicherweise in Prozent (%) angegeben. (61)

Die AAPC erlaubt die genauere Analyse und Beschreibung eines zeitlichen Trends. Mit Hilfe der AAPC lassen sich unter anderem Fragestellungen bezüglich bestimmter Veränderungen, das heißt der Zu- oder Abnahme eines beobachteten Wertes über die Zeit beantworten.

Um die Aussagekraft der prozentualen Änderung zu beschreiben, wird jeweils der entsprechende p-Wert mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS ermittelt. Das Signifikanzniveau wird in dieser Arbeit auf 5% festgelegt, d.h. signifikante Änderungen der AAPC liegen bei einem zugehörigen p-Wert $<0,05$ vor.

4.2 Datenursprung

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten stammen zum einen vom Statistischen Bundesamt (Bevölkerungszahlen und Sterbefälle - Homepage des Statistischen Bundesamtes (www.gbe-bund.de), Daten im Juli 2014 abgerufen) und zum anderen aus den Krebsregistern der einzelnen Bundesländer (Stand September 2014).

An allererster Stelle sollte daher zunächst der große Dank an die Vorsitzenden der jeweiligen Krebsregister der Bundesländer stehen. Ohne die großzügige Bereitstellung der Registerdaten wäre eine solche Arbeit mit Betrachtung der Daten aus Gesamtdeutschland unmöglich gewesen. Besonders ist dabei Herr Dr. Bernd Hollecsek als stellvertretender Leiter des Krebsregisters und Leiter der Registerstelle des saarländischen Krebsregisters zu nennen, der als direkter Ansprechpartner die nötigen Kontakte vermitteln konnte. Vielen Dank!

Manche Bundesländer, beispielsweise Hamburg, das Saarland und die neuen Bundesländer können schon auf eine lange Zeit der Aufzeichnung von Krebsdaten zurückblicken. Die längste und damit vollständigste Krebsregistrierung hat hierbei das Saarland vorzuweisen. 1967 wurde dort bereits – auch durch das Mitwirken des Europarates – das epidemiologische Krebsregister gegründet (62).

4.2.1 Krebsregistrierung in Deutschland

Generell müssen zwei verschiedene Arten der Krebsregistrierung unterschieden werden. Einerseits gibt es die epidemiologischen, das heißt bevölkerungsbezogenen Register und andererseits gibt es die klinischen Krebsregister. Bevor nun auf die Aufgaben, Gemeinsamkeiten beziehungsweise Unterschiede dieser beiden Registertypen eingegangen wird, gilt es in Kürze erst noch der gesetzlichen Grundlage zur Erfassung von Krebsdaten Beachtung zu schenken.

Wie bereits in den obigen Abschnitten angesprochen, liegen die Anfänge der Krebsregistrierung in Deutschland zum Teil recht lange Zeit zurück. Die Erfassung der Daten unterlag lange Zeit der Organisation der einzelnen Bundesländer. Um aus diesen Datensätzen aussagekräftige, fundierte Analysen anfertigen zu können, welche wiederum wichtige Informationen zur Beurteilung und Verbesserung des deutschen Gesundheitssystems liefern können, war eine Vereinheitlichung der Vorgänge zur Meldung und Speicherung neuer Krebserkrankungen dringend von Nöten.

Um die Situation bezüglich der Registrierung in Deutschland ab sofort klarer und einheitlicher zu gestalten und um damit eine Verbesserung des Umgangs mit Tumorpatienten in Deutschland zu erzielen, wurde im Juni 2008, auch auf Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation und der europäischen Union hin, zunächst der Nationale Krebsplan verabschiedet. Das Bundesministerium für Gesundheit, die Deutsche Krebsgesellschaft, die Deutsche Krebshilfe und die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren waren an der Festlegung der darin enthaltenen Themen (Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennungsprogramme, der onkologischen Versorgungsstrukturen und Behandlungsschwerpunkte sowie der Verbesserung der Arzt-Patienten-Interaktion) beteiligt (63). Bereits im Jahr 2009 trat anschließend das Bundeskrebsregisterdatengesetz in Kraft. Dieses Gesetz fordert eine flächendeckende, epidemiologische Krebsregistrierung der Bundesländer. Um ab sofort eine bundesweite Erhebung und Zusammentragung der Krebsdaten zu ermöglichen, wurde im Zuge dessen das Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut in Berlin gegründet. (64)

Das Zentrum für Krebsregisterdaten dient als zentrale Anlauf- und Sammelstelle für all die Meldungen, die in den jeweiligen Landeskrebsregistern eingegangen sind. Die Landesregister übermitteln ihre gesammelten Daten an das Zentrum, welches die Daten zusammenführt, auf Doppel- bzw. Mehrfachmeldungen hin untersucht und die Vollständigkeit der Register überprüft (64).

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfK) veröffentlicht regelmäßig alle zwei Jahre gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. die Broschüre „Krebs in Deutschland“. Diese liefert neben einem Überblick über die aktuelle Krebsdatenlage (Prävalenz, Inzidenz, Mortalität der verschiedenen Tumorentitäten) in Deutschland auch Erkenntnisse hinsichtlich innerdeutscher, sprich regionaler oder auch internationaler Unterschiede bezüglich des Vorkommens

einzelner Tumorerkrankungen (1). Diese Erkenntnisse erlauben dann wiederum die Beurteilung des Erfolgs von in der Vergangenheit begonnenen Maßnahmen, wie beispielsweise zur Früherkennung gewisser Tumoren. Gleichmaßen können die Datensätze auch für wissenschaftliche Forschungsarbeiten herangezogen werden.

Allerdings setzt die Verwendung dieser Daten eine, durch den zuständigen Beirat, welcher sich aus vom Bundesministerium für Gesundheit berufenen Mitgliedern zusammensetzt, ausgesprochene Genehmigung voraus. Die Datennutzung durch Dritte, der Umfang des Datenzugangs und Rechte zur Veröffentlichung der Daten müssen vertraglich geregelt werden. (63)

Die Daten, welche den hier vorliegenden Auswertungen zugrunde liegen, stammen ebenfalls vom Zentrum für Krebsregisterdaten. Sie entsprechen dem Stand der Meldungen vom September 2014 und umfassen die Meldungen zu den Kopf-Hals Tumoren in Deutschland.

In Deutschland folgte zum Thema Krebsregistrierung im April 2013 noch das Krebsfrüherkennungs- und Krebsregistergesetz. Es fordert neben der Existenz der epidemiologischen, bevölkerungsbezogenen Krebsregister nun auch die Einrichtung klinischer Krebsregister in jedem Bundesland.

Es ergibt sich nun die Frage, weshalb in Deutschland überhaupt zwei verschiedene Arten an Krebsregistern gebraucht beziehungsweise geführt werden. Was unterscheidet die beiden Registertypen voneinander? Welche Daten werden erhoben? Welche Fragen können mit Hilfe der unterschiedlich erfassten Krebsregisterdaten beantwortet werden? Diese Aspekte werden im folgenden Abschnitt erläutert.

4.2.2 Epidemiologische, bevölkerungsbezogene Krebsregister versus klinische Krebsregister

Die epidemiologischen Krebsregister werden auch bevölkerungsbezogene Register genannt. Sie erheben diejenigen Daten, welche später Aussagen über die Häufigkeit und Verteilung bestimmter Krebsarten in der Bevölkerung – meist getrennt nach Alter und Geschlecht – erlauben. Abhängig vom Wohnort werden die Daten der an Krebs Erkrankten an das zuständige Landeskrebsregister übermittelt. Die Meldung enthält im besten Falle vollständige Angaben zur Person, der Tumordiagnose, dem Erkrankungsstadium und der durchgeführten Therapie. Das heißt es werden das Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung, das TNM-Stadium und die Art der Primärtherapie erfasst. Wenn möglich werden auch genauere Daten zur Tumorlokalisation und Tumorhistologie sowie der Art der Diagnosesicherung erhoben. Im Sterbefall werden dann das Sterbedatum sowie die Todesursache an das epidemiologische Krebsregister übermittelt. (64)

Wie oben bereits angesprochen, befinden sich die klinischen Krebsregister derzeit in Deutschland erst im Aufbau beziehungsweise in der Anfangsphase. Im Unterschied zu den epidemiologischen Registern geht es hierbei um die Erfassung aller in einem bestimmten Gebiet aufgetretenen, diagnostizierten und sowohl stationär als auch ambulant behandelten Tumorerkrankungen (65).

Das heißt in Deutschland ist es die Pflicht einer jeden Ärztin und eines jeden Arztes bestimmte Krebserkrankungen an das jeweilige Krebsregister des zugehörigen Bundeslandes zu melden. Auch hier geht es um Meldungen hinsichtlich der Diagnosestellung und der Therapie, sowie um allgemeine Veränderungen, die im Verlauf der Krankheitsphase oder den Tod des Patienten betreffend erhoben werden (65). Die Daten werden in diesem Fall der Registrierung nicht länderspezifisch, sondern klinik- bzw. zentrumsspezifisch erhoben (66). Auch hier wird auf eine deutschlandweit einheitliche, standardisierte Datenerhebung und Datenverarbeitung geachtet. Die Patientendaten werden wie auch in den epidemiologischen Registern anonym gespeichert und ausgewertet.

Die erhobenen Daten dienen in diesem Fall dann der Beurteilung von Krankenhäusern und medizinischen Einrichtungen hinsichtlich der Qualität der Versorgung von Tumorpatienten. Eines der erklärten Hauptziele ist es, in ganz Deutschland dadurch ein Versorgungsangebot zu schaffen, welches den Leitlinien entspricht, um damit eine bestmögliche Versorgungsqualität zu gewährleisten (62).

Gleichzeitig erlauben die Datensätze klinischer Krebsregister in Zukunft auch die Beantwortung von Fragestellungen, wie beispielsweise der Erfolg unterschiedlicher Therapieansätze zu bewerten ist, oder aber welche Zeitpunkte für spezielle Nachsorgeuntersuchungen am besten geeignet sind (65). Die Etablierung klinischer Krebsregister soll helfen, die Versorgung krebserkrankter Menschen in Deutschland zukünftig zu optimieren und Therapieerfolge zu steigern.

4.2.3 Erfasste Merkmale der gemeldeten Daten

Der dieser Arbeit zugrundeliegende Ausgangsdatensatz (Stand Juli 2014) stammt vom Zentrum für Krebsregisterdaten und beinhaltet die seit 1995 bis 2011 gemeldeten Daten zu den Kopf-Hals Tumoren in Deutschland. Die Meldungen sind allesamt verschlüsselt und in anonymisierter Form dargestellt.

Neben der Angabe des Bundeslandes, in dem die Meldung erfolgt ist, sowie der Angabe zu Geschlecht, Geburts- und Diagnosedatum sind weitere, detailliertere Informationen zu den einzelnen Krebsfällen enthalten. Dazu gehören unter anderem die genaue Bezeichnung der Tumoren nach dem ICD 10 Code (s. unten) und die Angabe zur Morphologie des Tumors, sowie der Lokalisation und des Tumorstadiums nach gängiger TNM- Klassifikation.

Was bedeutet TNM- Klassifikation?

Die TNM-Klassifikation ist eine gängige, standardisierte Methode um das Stadium und den Ausbreitungsgrad einer Tumorerkrankung genau zu beschreiben.

TNM steht als Abkürzung für die Lokalisation des Primärtumors und die Tumormgröße (T), Anzahl eventuell betroffener Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M). Mit Hilfe der Staging-Untersuchung werden Größe und Ausbreitung des Tumors im Körper, also T, N und M genau erfasst und abhängig davon kann dann spezifisch für jede Krebserkrankung das entsprechende Tumorstadium ermittelt werden (67).

Auch Angaben zur Art der Diagnosesicherung und im Einzelfall jeweils angewandten Therapieform sind vorhanden. Allerdings zeigten sich die Angaben hier zum Großteil äußerst lückenhaft. Unvollständig ist der Datensatz auch hinsichtlich der Angaben zu Tod des Patienten (ja/nein), Sterbedatum und Todesursache.

4.3 Datenauswahl für diese Arbeit

Die Kriterien, nach denen die Daten dieser Arbeit ausgewählt wurden und wie die Einteilung dieser in Gruppen erfolgte, wird ausführlich in den nächsten beiden Abschnitten erläutert.

4.3.1 Auswahl der repräsentativen Bundesländer

Um eine möglichst genaue Auswertung der Krebsdaten für Deutschland vornehmen zu können, muss zunächst ein Beobachtungszeitraum festgelegt werden, der eine möglichst vollständige Krebsdatenerfassung abdeckt. Die beste Datenlage ergibt sich für den Bereich von 1. Januar 1996 bis 31. Dezember 2010.

In diesem, fünfzehn Jahre umfassenden Zeitraum kann die Krebserfassung in sechs deutschen Bundesländern als vollständig erachtet werden. Zu den Bundesländern (siehe hierzu Abbildung 4) gehören:

- Schleswig- Holstein (Daten ab 1998 verfügbar),
- Hamburg (Daten ab 1996 verfügbar),
- Bremen (Daten ab 1998 verfügbar),
- Nordrhein- Westfalen (repräsentiert durch Regierungsbezirk Münster, Daten ab 1996 verfügbar),

- Bayern (Daten ab 2002 verfügbar) und das
- Saarland (Daten ab 1996 verfügbar).

Die genannten sechs Bundesländer sind im Beobachtungszeitraum 1996-2010 repräsentativ für Gesamtdeutschland.



Abbildung 4: Übersicht der repräsentativen Bundesländer

(68)

4.3.2 Definition der Gruppeneinteilung

Für die Auswertungen in dieser Arbeit sind aus dem gesamten Datensatz all diejenigen Fälle der Kopf-Hals Tumoren ausgewählt und für die Analyse verwendet, die in der aktuellen ICD 10 Kodierung als C00-C14 Tumoren verschlüsselt sind.

Was bedeutet die ICD 10 Kodierung?

Die Bezeichnung ICD steht für „International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems“ und beschreibt einen weltweit genutzten Code zur Verschlüsselung und Definition von Krankheitsbildern. Der ICD – Code wurde erstmals Ende der 1940er Jahre von der Weltgesundheitsorganisation veröffentlicht und seither immer wieder überarbeitet, ergänzt und aktualisiert. Die 10. Auflage von 1989 ist die aktuellste und daher zurzeit gebräuchliche Form. Mit Hilfe der alphanumerischen Verschlüsselung können zum einen Todesursachen und zum anderen Diagnosen zur Dokumentation und Abrechnung einheitlich kodiert werden. (69)

Die ICD-10 enthält 22, mit römischen Zahlen durchnummerierte Kapitel, welche alle Krankheitsbereiche abdecken. Die Kapitel sind ihrerseits in Gruppen (Buchstaben), Kategorien (Ziffern) und kleinere Subkategorien unterteilt.

Beispielsweise sind im Kapitel II alle „Neubildungen“ verzeichnet. Unter den Angaben C00-D97 befinden sich dabei alle „bösartigen Neubildungen“ und die Kapitel C00-C14 decken den Bereich der „bösartigen Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx“ ab.

Aus den Daten der genannten Bundesländer sind dann für diese Arbeit wiederum nur die Fälle ausgewählt, die nach ICD-10 Kodierungen in den Bereich C00-C14, sprich „bösartige Neubildungen der Lippen, der Mundhöhle und des Pharynx“ fallen.

Die dadurch ausgewählten Fälle werden dann für verschiedene Berechnungen in jeweils unterschiedlichen Gruppen zusammengefasst und stellen damit die Fallzahlen, also den Grundstein der vorliegenden Auswertung, dar.

Ebenfalls sind die Fallzahlen je nach Lokalisation des Tumors in kleinere Untergruppen unterteilt, um eine spezifischere Auswertung der Verteilung und Häufigkeit der Tumoren zu ermöglichen. Anhand der ICD 10 Kodierung und aufgrund verschiedener, in der internationalen Literatur zu diesem Thema beschriebenen Kriterien (s. unten) ergeben sich die beiden Großgruppen „alle oropharyngealen Tumoren“ und „potentiell HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome“.

<i>Einteilung aller oropharyngealen Tumoren nach ICD 10</i>	
<i>allgemeine Fälle</i>	<i>C00-C14</i>
<i>Mund</i>	<i>C00, C02, C03, C04, C05, C06</i>
<i>Zungengrund</i>	<i>C01</i>
<i>Speicheldrüsen</i>	<i>C07, C08</i>
<i>Tonsille</i>	<i>C09</i>
<i>Rachen</i>	<i>C10, C11, C12, C13</i>
<i>nicht näher definierte Lokalisation</i>	<i>C14</i>

Tabelle 1: Einteilung aller oropharyngealer Tumoren

In Tabelle 1 ist zunächst die Einteilung der Gruppe der oropharyngealen Tumoren in ihre sechs Untergruppen mit Angabe der zugehörigen ICD 10 Kodierung dargestellt. So umfasst die Gruppe „allgemeine Fälle“ alle, hier in die Auswertung der Arbeit eingeschlossenen Kopf-Hals-Tumore, welche den ICD 10 Codes C00 bis C14 entsprechen (vgl. „Krebs in Deutschland 2011/2012“: „Mundhöhle und Rachen“ entspricht ICD 10 C00-C14). In dieser Arbeit explizit ausgeschlossen wurden diejenigen Tumoren, welche den ICD 10 Codes C30-32 zuzuordnen waren (Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres (C30), Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen (C31), Bösartige Neubildung des Larynx (C32)).

Die Gruppe „Mund“ umfasst die Lokalisationen Lippe (C00), Zunge (C02), Zahnfleisch (C03), Mundboden (C04), Gaumen (C05) und sonstige, nicht näher bezeichnete Teile des Mundes (C06), die „Speicheldrüsen“ repräsentieren die Parotis (C07) und sonstige, nicht näher bezeichnete große Speicheldrüsen (C08). Die Gruppe „Rachen“ schließt die Lokalisationen Oropharynx (C10), Nasopharynx (C11), Recessus piriformis (C12) und den Hypopharynx (C13) ein, die beiden Gruppen „Tonsille“ und „Zungengrund“ umfassen jeweils nur diese eine Lokalisation. All diejenigen Tumoren, die keiner der obigen Lokalisationsangabe zugeordnet werden können (C14), sind in der Untergruppe „nicht näher definierte Lokalisationen“ zusammengefasst.

Nach einem ähnlichen Verfahren werden die Tumoren in Folge nach ihrer Morphologie unterteilt. Es werden vier Gruppen aus den am häufigsten vorkommenden Tumortypen gebildet: „Platten- und Übergangsepithelkarzinome“, „Adenokarzinome“, „nicht näher bestimmte Karzinome“ und „nicht näher bestimmte maligne Neoplasien“. Andere histologische Typen sind nicht vertreten bzw. haben so geringe Fallzahlen, dass sie nicht aussagekräftig, eigenständig ausgewertet werden können.

Abgesehen vom Aspekt der allgemeinen, gesamtdeutschen Entwicklung der Tumoren des Kopf-Hals Bereiches im Beobachtungszeitraum gilt es in der vorliegenden Analyse vor allen Dingen auch den HPV-assoziierten Tumorlokalisationen Beachtung zu schenken.

Da die Datensätze der Krebsregister keine Angaben zum HPV-Status der Tumoren enthalten, erfolgt die Definition der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome hier auf indirekte Art und Weise. Die Gruppeneinteilung der „potentiell HPV-assoziierten Tumoren“ stützt sich dabei auf Erkenntnisse hinsichtlich der Auswirkungen einer möglichen Infektion mit humanen Papillomviren auf das Gewebe des Aerodigestivtraktes. Aufgrund der Tatsache, dass HP-Viren präferentiell mehrschichtige Epithelien, sprich Plattenepithel befallen, werden für die gezielte Fragestellung nur Plattenepithelkarzinome ausgewertet. Als potentiell HPV-assoziierte Tumorlokalisationen sind in einigen internationalen Studien die Tonsille inklusive des Waldeyer-Rachenrings und der Zungengrund inklusive der Zungengrundtonsille beschrieben (49). Dass diese Lokalisationen zunehmend häufiger von HPV-Infektionen betroffen sind, kann durch

diverse kleinere Studien, welche sich auf den direkten Nachweis von HPV-DNA stützen beziehungsweise den immunhistochemischen Nachweis des p16-Proteins, belegt werden (51). Das p16-Protein wird infolge der viral bedingten Expression von E7 und der damit verbundenen Inaktivierung des Retinoblastogens in HPV-infizierten Zellen überexprimiert. Der immunhistochemische Nachweis des p16 gilt damit zusammen mit dem HPV-Nachweis als recht zuverlässiger Marker für eine HPV-Infektion. (70) (71)

Diejenigen Tumoren, welche demnach aufgrund ihrer Lokalisation potentiell mit einer HPV-Infektion assoziiert sind, werden als Gruppe der „potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome“ gesondert analysiert und ausgewertet. In Tabelle 2 sind die Gruppenzugehörigkeiten im Speziellen dargestellt. Die Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome gliedert sich ihrerseits in die Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Racherring“ und „Zungengrund und Zungengrundtonsille“.

<i>Einteilung der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome nach ICD 10</i>	
<i>potentiell HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome</i>	<i>C09, C14.2, C01.9, C02.4</i>
<i>Tonsille und Waldeyer Rachenring</i>	<i>C09, C14.2</i>
<i>Zungengrund und Zungengrundtonsille</i>	<i>C01.9, C02.4</i>

Tabelle 2: Einteilung der potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen

Allgemein sind die Fälle stets nach Geschlechtern getrennt, für Männer und Frauen also einzeln ausgewertet.

Ebenfalls sind die Fallzahlen in verschiedenen Altersgruppen zusammengefasst. So werden zum einen sogenannte 5-Jahres-Altersgruppen gebildet und andererseits diese Altersgruppen zu sogenannten Altersspannen zusammengefasst. Die drei Altersspannen umfassen die Gruppe der <50-Jährigen, der 50-70-Jährigen und die der >70-Jährigen. Die Altersangabe entspricht dabei jeweils dem Alter der Patienten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung.

Um die Entwicklung der Fallzahlen und weiterer, daraus ableitbarer Berechnungen über die Zeit hinweg übersichtlich darstellen zu können, erfolgt die Unterteilung des gesamten Beobachtungszeitraumes von 1996 bis 2010 in kleinere Zeitabschnitte, die jeweils eine Zeitpanne von drei Jahren umfassen (1996-1998, 1999-2001, 2002-2004, 2005-2007, 2008-2010).

5. Ergebnisse

Im Folgenden soll die Inzidenz oropharyngealer Tumoren in Deutschland im Zeitraum von 1996 bis 2010 unter besonderer Berücksichtigung potentiell HPV-assoziiierter Tumorlokalisationen genauer beschrieben und dargestellt werden. Die Angaben zur Inzidenz beziehen sich in den Diagrammen stets auf 100.000 Einwohner. Signifikante Veränderungen sind zudem mit dem ★ Symbol gekennzeichnet. Im Folgenden erfolgt die Beurteilung der Signifikanz der altersstandardisierten Inzidenzen und der Average Annual Percent Change (AAPC) mit Hilfe des p-Wertes und die der altersspezifischen Inzidenzen mit Hilfe des Vergleichs der jeweils zugehörigen 95% Konfidenzintervalle.

In den Abbildungen 5 und 6 ist, getrennt für Männer und Frauen, die jeweilige Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz der Kopf-Hals Tumoren in Deutschland dargestellt.

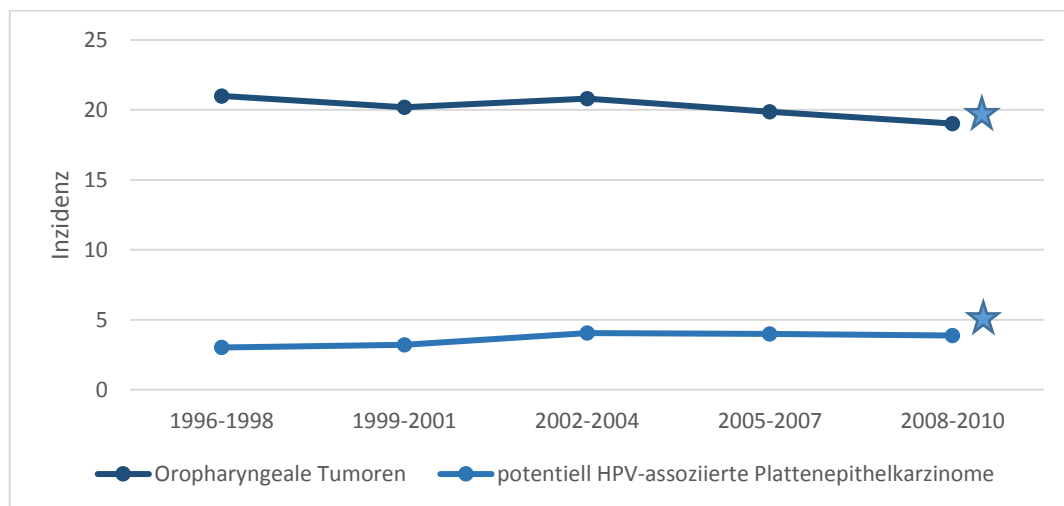


Abbildung 5: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Bei Männern (Abbildung 5) nimmt die altersstandardisierte Inzidenz aller oropharyngealen Tumoren über den fünfzehnjährigen Zeitraum von 1996 bis 2010 von 21,00 pro 100.000 Einwohner auf 19,02 pro 100.000 Einwohner hin signifikant ab. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome über diesen Zeitraum hin leicht, aber dennoch signifikant an (von 3,02 pro 100.000 Einwohner auf 3,87 pro 100.000 Einwohner). Es ist also insgesamt eine Abnahme der oropharyngealen Tumoren bei den Männern in Deutschland erkennbar, wohingegen die Untergruppe der potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen stetig zunimmt.

Im Unterschied dazu zeigt die altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren bei den Frauen in Deutschland, dargestellt in Abbildung 6, über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg einen leichten Anstieg (nicht signifikant). Die Inzidenz nimmt hier nicht signifikant von 5,65 pro 100.000 Einwohner im Zeitraum 1996-1998 auf 6,38 pro 100.000 Einwohner im Zeitraum 2008-2010 langsam zu. Die Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome nimmt hingegen signifikant zu. Über den fünfzehnjährigen Zeitraum hinweg steigt die Inzidenz von 0,75 pro 100.000 Einwohner auf insgesamt 1,22 pro 100.000 Einwohner an.

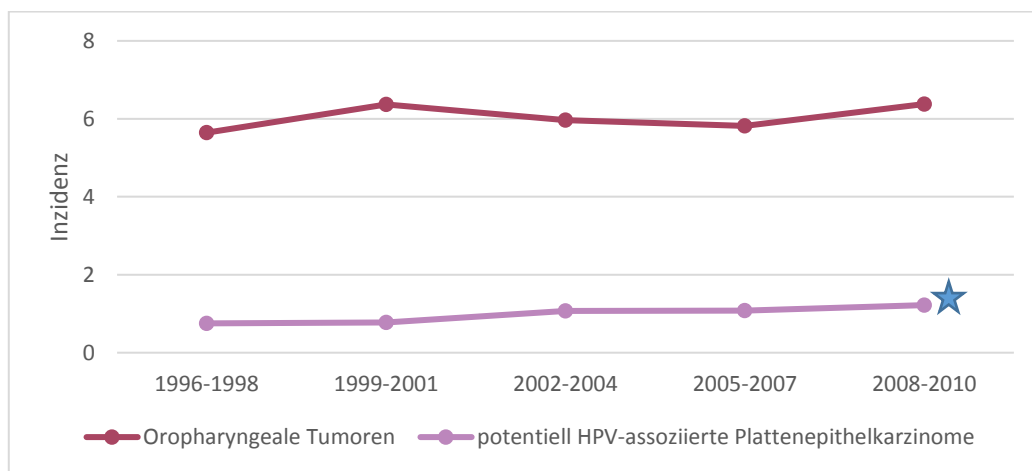


Abbildung 6: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

5.1 Ergebnisse für Deutschland

Zunächst werden nun die Analysen für Gesamtdeutschland dargestellt. Es folgen die Darstellungen zur Gesamtheit der oropharyngealen Tumoren, im Anschluss dann die detailliertere Darstellung zu den Plattenepithelkarzinomen an den potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen.

5.1.1 Alle oropharyngealen Tumoren

Die Gesamtheit der oropharyngealen Tumoren wird in den sich anschließenden Abschnitten ausführlich beschrieben und dargestellt. So geht es dabei um die Klärung der Fragen wie häufig diese Tumorart in Deutschland auftritt, welche Altersgruppen besonders betroffen sind und inwieweit sich das Vorkommen der Tumoren über den Beobachtungszeitraum von 15 Jahren hin verändert und gewandelt hat.

5.1.1.1 Häufigkeit der Tumoren

Die Zahl der Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen im Sinne von Tumoren liegt in Deutschland im Jahr 2012 insgesamt bei etwa 252.060 Erkrankungsfällen bei Männern und 225.890 Erkrankungsfällen bei Frauen. Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz der Krebserkrankungen von ca. 440 pro 100.000 bei Männern und von ca. 349 pro 100.000 bei Frauen. Der Anteil derjenigen, die an Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches (laut ICD C00-C14) erkrankt sind, liegt bei Männern bei ca. 3,69%, bei Frauen bei ca. 1,62% (vgl. Kapitel 3.1). (1)

Wie in Tabelle 3 dargestellt, umfassen die Auswertungen in dieser Arbeit für den Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2010 insgesamt knapp 37.000 Fälle neu aufgetretener oropharyngealer Tumoren. Davon fallen ca. 27.000 Fälle auf Männer und ca. 10.000 auf Frauen. Das Geschlechterverhältnis zeigt eine eindeutige Mehrheit. Männer sind ca. 2,7x so häufig von Tumoren dieser Lokalisation betroffen wie Frauen.

Gesamtdeutschland (1996-2010)	Gesamt		Männer		Frauen		Verhältnis Männer zu Frauen	
	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	absolut	relativ
allgemeine Fälle	36.941	100%	27.167	100%	9.774	100%	2,78	-
Mund	14.864	40%	10.279	38%	4.585	47%	2,24	0,8
Zungengrund	2.911	8%	2.236	8%	675	7%	3,31	1,2
Speicheldrüsen	2.660	7%	1.487	5%	1.173	12%	1,27	0,4
Tonsille	4.614	12%	3.467	13%	1.147	12%	3,02	1,1
Rachen	11.013	30%	9.032	33%	1.981	20%	4,56	1,6
nicht näher definierte Lokalisation	879	2%	666	2%	213	2%	3,13	1,1

Tabelle 3: Fallzahlen der oropharyngealen Tumoren aus Datensatz des Robert Koch-Instituts Stand September 2014 – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Die Untergruppe „Mund“ umfasst die Mehrzahl der oropharyngealen Tumoren. 40% aller Fälle können dieser Lokalisation zugeordnet werden. Bei beiden Geschlechtern ist dies die am stärksten vertretene Gruppe. Bei den Männern können 38% der Fälle dieser Gruppe zugeordnet werden, bei den Frauen sogar knapp die Hälfte mit 47% der Fälle. Als zweitgrößte Gruppe ist die Gruppe „Rachen“ zu nennen, sie umfasst insgesamt 30% der ausgewerteten Fälle, gefolgt von der Gruppe „Tonsille“ mit insgesamt 12%.

Das absolute und relative Geschlechterverhältnis schwankt je nach Lokalisation deutlich. So sind in der Gruppe „Rachen“ ca. 4,6x so viele Männer betroffen wie Frauen. In der Gruppe „Speicheldrüsen“ suggeriert das absolute Verhältnis (1,27) eine Mehrheit der männlichen Patienten. Betrachtet man jedoch das relative Verhältnis, so zeigt sich eine deutliche Verschiebung zur weiblichen Seite (rel. Verhältnis M/F

0,4). Zur Bewertung der Aussagen hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses ist die zweiseitige Betrachtung des Sachverhaltes unabdingbar. In den weiteren Gruppen zeigt sich ein sowohl absolut als auch relativ betrachtet, ausgeglichenes Verhältnis der betroffenen Männer im Vergleich zu den Frauen.

5.1.1.2 Altersstruktur der Krebspatienten

Betrachtet man die Altersstruktur der an Kopf-Hals Tumoren erkrankten Patientinnen und Patienten, so fallen einige markante Unterschiede auf.

Abbildung 7 stellt die altersspezifische Inzidenz der oropharyngealen Tumoren in Deutschland in der Zeit von 1996-2010 dar. Das Balkendiagramm veranschaulicht die Inzidenz verschiedener Altersgruppen, welche jeweils eine Altersspanne von fünf Jahren umfassen.

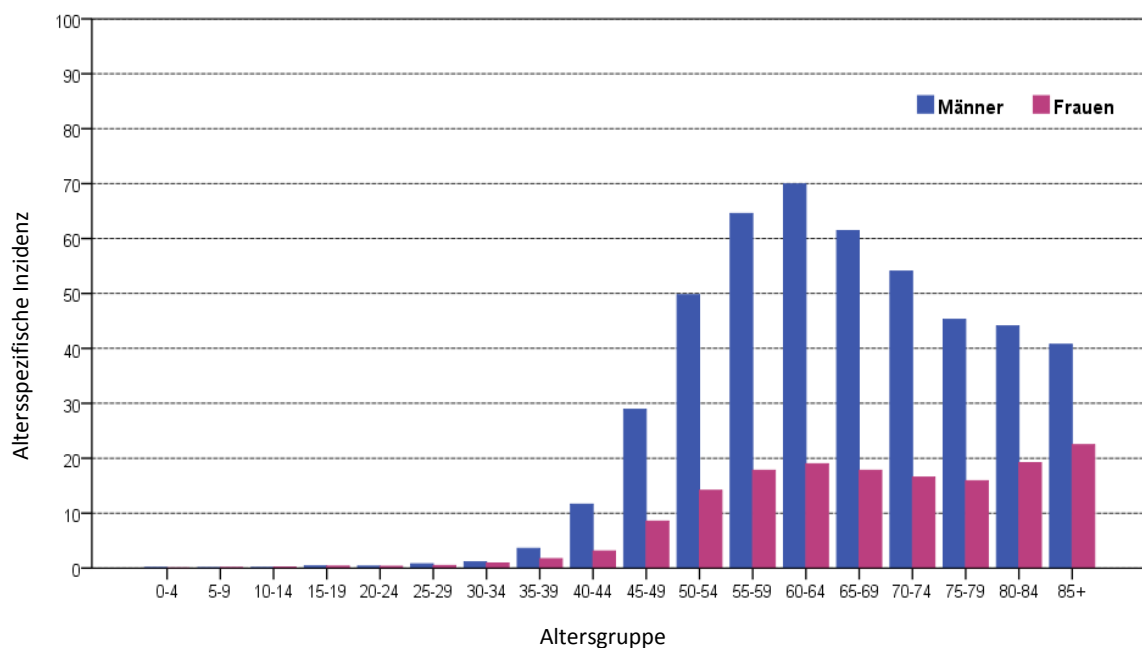


Abbildung 7: Altersspezifische Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Allgemein ersichtlich ist zunächst, dass die oropharyngealen Tumoren als Tumoren des Menschen mittleren (v.a. bei Männern) bis höheren Alters (v.a. bei Frauen) angesehen werden können. So findet sich ein Anstieg der Inzidenz bei beiden Geschlechtern erst ab dem 35. bis 40. Lebensjahr. Die altersspezifische Inzidenz der Männer liegt zudem stets deutlich über der der Frauen. Männer sind ca. 2,5x bis 3x so häufig von dieser Tumorart betroffen wie Frauen.

Charakteristisch sind die Kurvenverläufe beider Geschlechter. So liegt der Altersgipfel der Erkrankten mit ca. 70 pro 100.000 Einwohnern bei den männlichen Patienten eindeutig in der Altersgruppe der 60 bis 64-Jährigen. Die Inzidenz ist bei den unter 50-Jährigen und über 70-Jährigen dabei deutlich geringer und liegt

bei ca. 50-55 pro 100.000 Einwohnern. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit dieser Tumoren bei den Männern dann wieder deutlich ab, so sind in der Altersgruppe der über 85-Jährigen nur noch etwa 40 pro 100.000 Einwohner betroffen.

Bei den Frauen hingegen nimmt die Inzidenz der Tumoren über die Altersgruppen hinweg stets zu. So ist die höchste weibliche Inzidenz von etwas über 20 pro 100.000 Einwohnern in der Altersgruppe der über 85-Jährigen zu finden. Im Vergleich zu den Männern nimmt die Inzidenz also mit dem Lebensalter zu.

Betrachtet man die Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz beider Geschlechter über die einzelnen Jahre von 1996 bis 2010, so ist eindeutig eine Verformung der weiblichen Inzidenzkurve zu erkennen (Abbildungen im Anhang dargestellt). So kann im Zeitraum 1996-1998 nahezu eine Gerade als Modell zur Entwicklung der weiblichen Inzidenz herangezogen werden. Im Laufe des fünfzehnjährigen Beobachtungszeitraumes aber entwickelt sich zunehmend ein Peak, ähnlich dem des männlichen Altersgipfels. Die ehemals lineare Kurve entwickelte zunehmend einen Hochpunkt der mittleren Altersgruppen (55 bis 65-Jährige), wie er im Diagramm der Abbildung 7 erkennbar ist.

5.1.1.3 Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change

Wie eingangs erwähnt, hat die altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren der Männer in Deutschland über den Beobachtungszeitraum hinweg abgenommen (s. Abbildung 5).

Die Inzidenz fällt dabei von 21,00 auf 19,02 pro 100.000 Einwohner ab. Der Abnahmetrend entspricht dabei einer Average Annual Percent Change (im Folgenden abgekürzt als AAPC) von -0,7% (siehe Abbildung 9). Bei einem zugehörigen p-Wert von 0,001 gilt die Abnahme der Inzidenz damit als signifikant.

In Abbildung 8 sind die zeitlichen Entwicklungen der altersstandardisierten Inzidenzen der Untergruppen der oropharyngealen Tumoren für Männer in Deutschland dargestellt. Um Aussagen über die Signifikanz einer Trendentwicklung treffen zu können, sind die zugehörigen Werte der AAPC für die einzelnen Untergruppen in Abbildung 9 veranschaulicht.

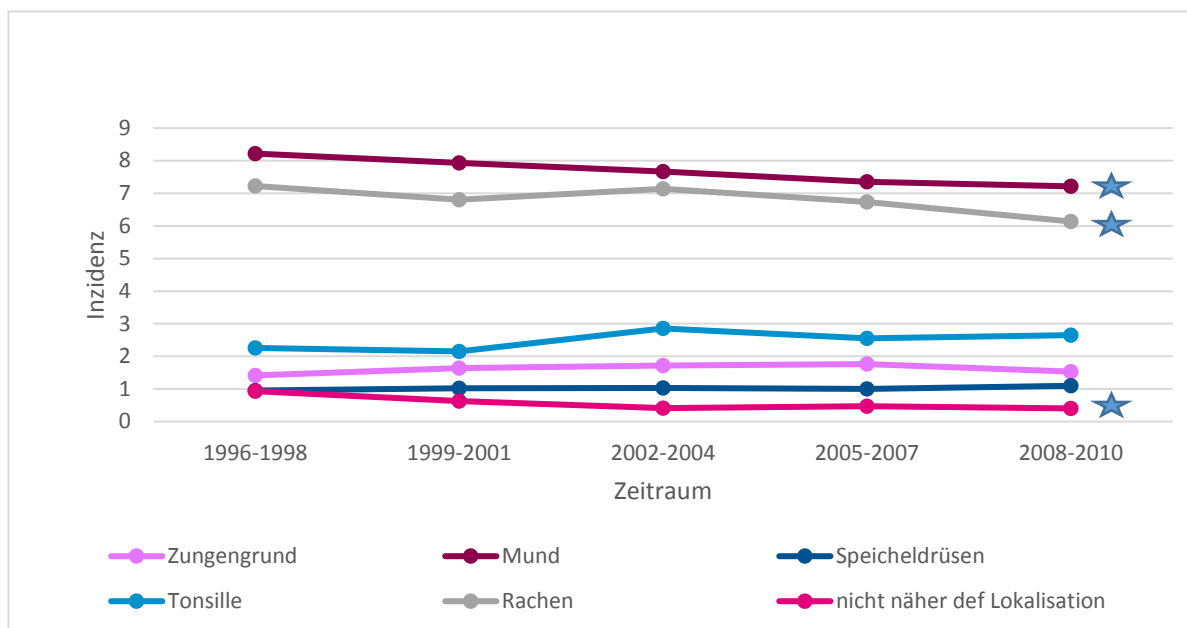


Abbildung 8: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Signifikante Veränderungen der Inzidenzen (siehe Abbildung 8) gibt es auch in einigen Untergruppen. So nimmt die Inzidenz der Gruppe „Mund“ von 8,22 auf 7,21 pro 100.000 Einwohner mit einer AAPC von -1,09% (p-Wert <0,001) ab. Die Inzidenz der Gruppe „Rachen“ fällt von 7,22 auf 6,14 pro 100.000 Einwohner mit einer AAPC von ebenfalls -1,09% (p-Wert 0,003) ab. Die größte AAPC von -6,39% (p-Wert <0,001) verzeichnet die Gruppe der „nicht näher definierten Lokalisationen“. Die Inzidenz dieser Gruppe fällt um mehr als die Hälfte von 0,93 auf 0,40 pro 100.000 Einwohner ab (signifikant). Als mögliche Ursache hierfür kann eine über den Beobachtungszeitraum hinweg stets zunehmende Verbesserung der makroskopischen und mikroskopischen bzw. immunhistochemischen Analyse und Zuordnung der Tumoren genannt werden.

Die weiteren Untergruppen „Tonsille“, „Speicheldrüsen“ und „Zungengrund“ zeigen jeweils eine leichte, jedoch nicht signifikante Zunahme der altersstandardisierten Inzidenzen:

- Tonsille: 2,26 auf 2,65 pro 100.000, AAPC 1,41% (p-Wert 0,06)
- Speicheldrüsen: 0,95 auf 1,10 pro 100.000, AAPC 1,21% (p-Wert 0,232)
- Zungengrund: 1,42 auf 1,53 pro 100.000, AAPC 0,60% (p-Wert 0,338)

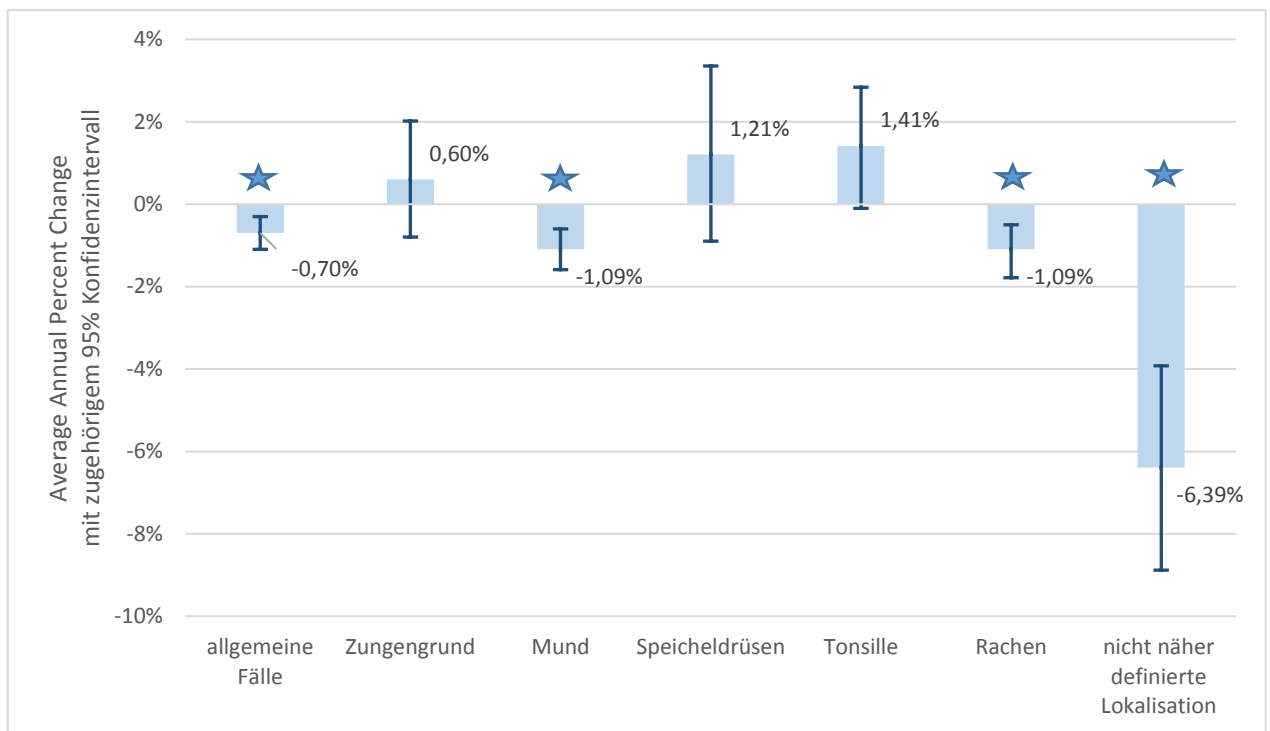


Abbildung 9: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Analog zu den Entwicklungen der altersstandardisierten Inzidenz bei Männern in Deutschland, erfolgt in den Abbildungen 10 und 11 die Darstellung der Inzidenz sowie deren Entwicklung für Frauen in Deutschland über den selben Beobachtungszeitraum hinweg. Insgesamt nimmt die altersstandardisierte Inzidenz der Frauen (s. Abbildung 6) über den Beobachtungszeitraum hinweg konstant zu. So zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz von 5,65 auf 6,38 pro 100.000 Einwohner, welcher einer AAPC von 0,70% (p-Wert 0,095) entspricht. Im Gegensatz zu den Männern ist der Anstieg der Inzidenz nicht signifikant.

Signifikante Veränderungen ergeben sich jedoch bei den beiden Untergruppen „Tonsille“ und „Zungengrund“. So steigt die Inzidenz der Untergruppe „Tonsille“ signifikant von 0,65 auf 0,87 pro 100.000 Einwohner mit einer AAPC von 3,56% (p-Wert 0,003) an. Die Inzidenz der Gruppe „Zungengrund“ zeigt einen signifikanten Anstieg von 0,39 auf 0,43 pro 100.000 (AAPC 2,63%, p-Wert 0,046).

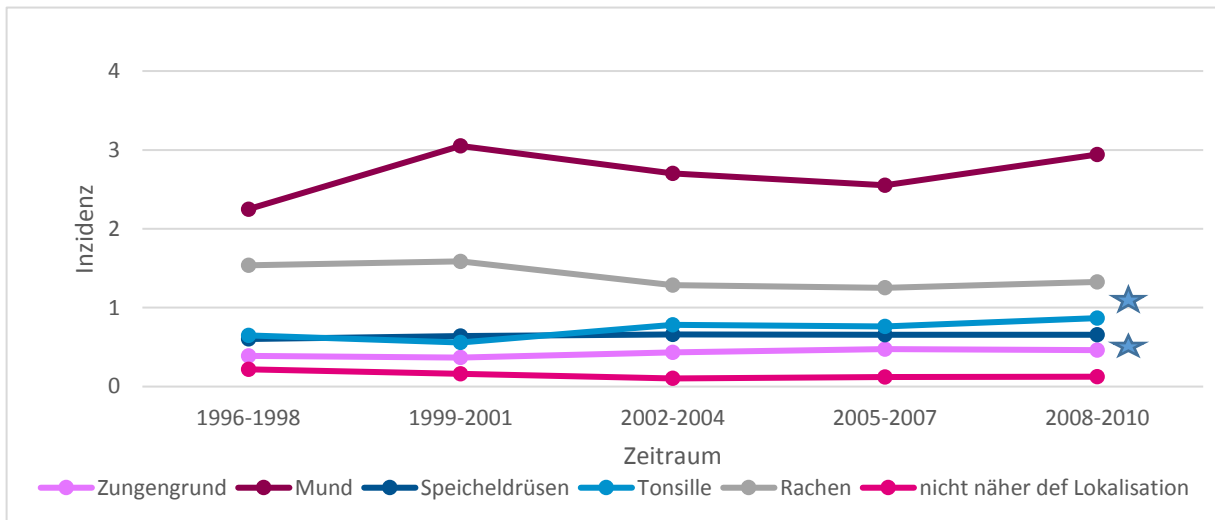


Abbildung 10: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

Von den weiteren Untergruppen verzeichnen „Mund“ und „Speicheldrüsen“ jeweils eine leichte, jedoch nicht signifikante Zunahme der Inzidenz (Mund: 2,25 auf 2,94 pro 100.000, AAPC 1,11% (p-Wert 0,163); Speicheldrüsen: 0,60 auf 0,66 pro 100.000, AAPC 0,90% (p-Wert 0,200)), „Rachen“ und „nicht näher definierte Lokalisationen“ eine leichte, nicht signifikante Abnahme (Rachen: 1,54 auf 1,33 pro 100.000, AAPC -1,09% (p-Wert 0,202); nicht näher def. Lokalisation: 0,22 auf 0,12 pro 100.000, AAPC -3,63% (p-Wert 0,085)).

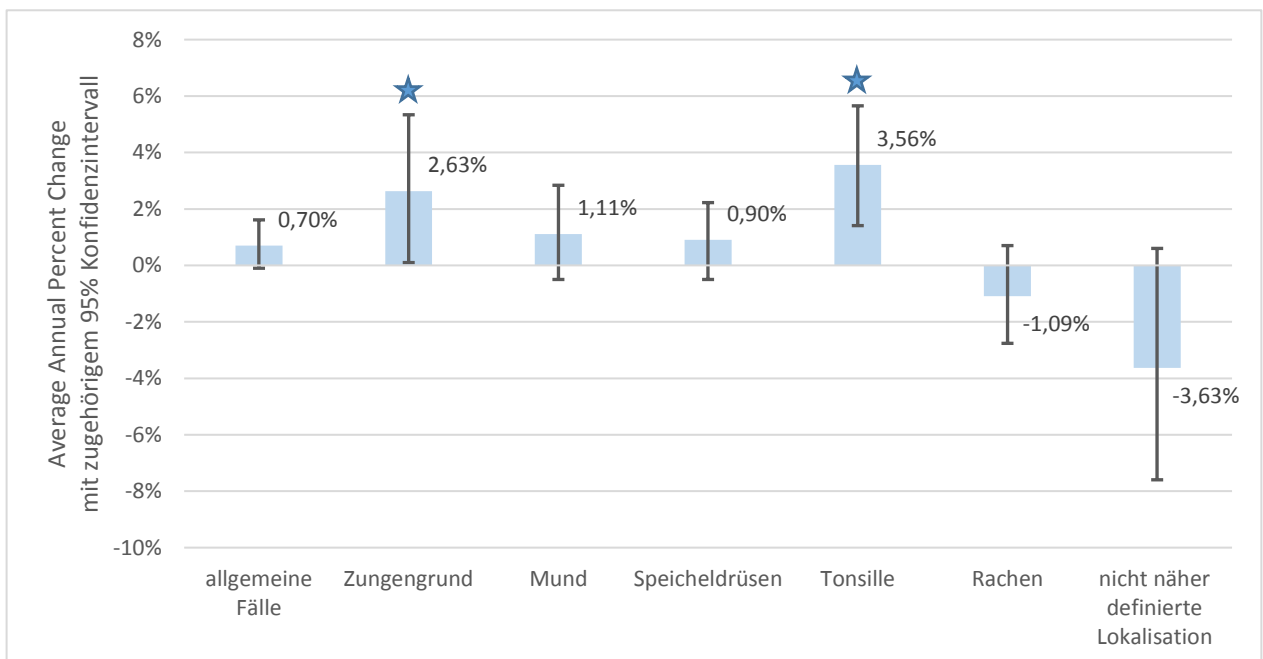


Abbildung 11: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

5.1.1.4 Altersspezifische Inzidenz

In Kapitel 5.1.1.2 wurde bereits auf die Altersverteilung der Kopf-Hals Tumoren geblickt. In Abbildung 12 sind nun die Entwicklungen der altersspezifischen Inzidenz für die drei großen Altersgruppen der Männer in Deutschland dargestellt. So machen die <50-jährigen Männer einen nur geringen Anteil aller Erkrankten aus, wohingegen die meisten Erkrankten in der Altersgruppe der 50-70-Jährigen zu finden sind.

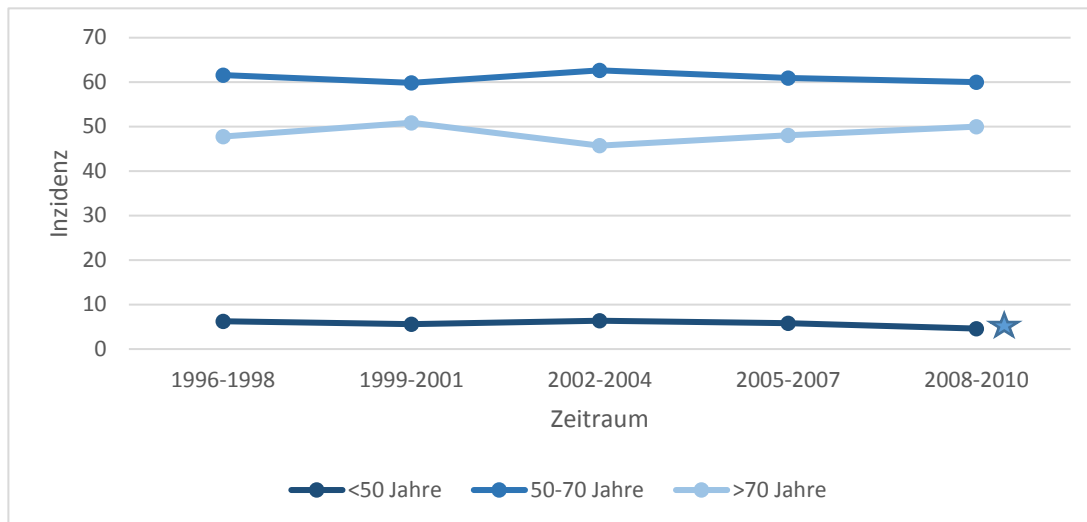


Abbildung 12: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Über den fünfzehnjährigen Zeitraum hinweg, nimmt die Inzidenz der oropharyngealen Tumoren bei den <70-jährigen Männern insgesamt ab. Bei den <50-Jährigen ist sogar eine signifikante Abnahme der Inzidenz von 6,24 (95% KI: 5,64-6,85) auf 4,61 pro 100.000 (95% KI: 4,31-4,90) zu erkennen. In der Altersgruppe der 50-70-Jährigen fällt die Inzidenz minimal, von 61,60 (95% KI: 58,36-64,83) auf 60,04 pro 100.000 (95% KI: 58,32-61,76) ab. Bei den Männern älter 70 Jahre ist im Gegensatz dazu eine leichte Zunahme der altersspezifischen Inzidenz zu erkennen. So steigt der Wert über die Jahre von 47,80 (95% KI: 42,79-52,82) auf 50,03 pro 100.000 (95% KI: 47,72-52,34) an.

Betrachtet man im Vergleich dazu die Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz der Frauen, so wird deutlich, dass sich diese gegensätzlich zum Trend bei den Männern verhält. Wie in Abbildung 13 dargestellt, kommt es bei den über 50 Jahre alten Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz. Die Inzidenz der Gruppe der 50-70-Jährigen, sowie die Gruppe der >70-Jährigen haben jeweils eine signifikante Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen. Bei den 50-70-Jährigen steigt der Wert dabei von 15,40 (95% KI: 13,82-16,99) auf 18,77 pro 100.000 (95% KI: 17,82-19,22), bei den >70-Jährigen von 16,20 (95% KI: 14,15-18,24) auf 19,50 pro 100.000 (95% KI: 18,32-20,68).

Im Gegensatz dazu bleibt die Inzidenz bei den <50-jährigen Frauen über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg nahezu konstant bei 1,77 pro 100.000.

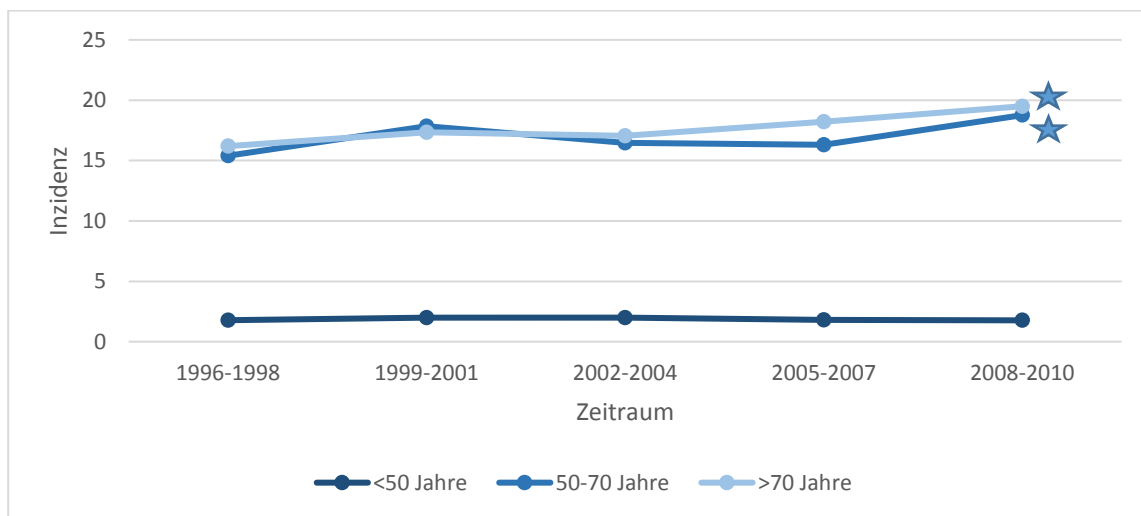


Abbildung 13: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

5.1.2 Potentiell HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome

In Kapitel 5.1.1 wurden zunächst die allgemeinen Entwicklungen der oropharyngealen Tumoren in Deutschland dargelegt und veranschaulicht.

Um nun mögliche Einflüsse einer HPV-Infektion auf das Vorkommen und Verhalten oropharyngealer Tumoren darstellen zu können, wird im folgenden Kapitel im Detail auf die potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen eingegangen. Als potentiell HPV-assoziierte Tumorlokalisationen werden in der Literatur zum einen die Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ sowie die Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ beschrieben (49) (s. Kapitel 3.2.1). Im Gegensatz zur Auswertung in Kapitel 5.1.1 werden nun ausschließlich die Plattenepithelkarzinome ausgewertet (Gründe hierfür s. Kapitel 4.3.2).

5.1.2.1 Häufigkeit der Tumoren

Wie in Tabelle 4 dargestellt, umfasst die Gruppe der „potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome“ in Deutschland in den Jahren 1996 bis 2010 insgesamt ca. 6600 Fälle. Dies entspricht einem Anteil von etwa 18% aller oropharyngealen Tumoren. Ca. 5100 Erkrankungsfälle fallen dabei auf Männer, ca. 1500 Fälle auf Frauen. Männer sind folglich insgesamt ca. 3,3x so häufig von Tumoren dieser Lokalisationen betroffen wie Frauen (vgl. absolutes Verhältnis M/F).

Gesamtdeutschland (1996-2010)	Gesamt		Männer		Frauen		Verhältnis Männer zu Frauen	
	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	absolut	relativ
potenziell HPV – assoziierte Plattenepithelkarzinome	6662	100%	5105	100%	1557	100%	3,28	-
Tonsille und Waldeyer- Rachenring	4193	63%	3183	62%	1010	65%	3,15	1,0
Zungengrund und Zungengrundtonsille	2469	37%	1922	38%	547	35%	3,51	1,1

Tabelle 4: Fallzahlen der potenziell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Die Verteilung der Fallzahlen auf die beiden Subgruppen ist bei beiden Geschlechtern in etwa gleich (vgl. relatives Verhältnis M/F). So fallen jeweils ca. 2/3 der Fälle auf die Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ und nur etwa 1/3 der Fälle auf die Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“.

5.1.2.2 Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change

Insgesamt betrachtet, nimmt die Inzidenz der „potenziell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome“ über die Zeit hinweg bei beiden Geschlechtern signifikant zu. Bei den Männern in Gesamtdeutschland (s. Kapitel 5, Abbildung 5) steigt die Inzidenz signifikant von 3,02 auf 3,87 pro 100.000 an (AAPC 2,22%, p-Wert 0,008).

Betrachtet man nun die Untergruppen, so ist auch hier in Abbildung 14 ein deutlicher Anstieg der Trendlinie erkennbar. So steigt die altersstandardisierte Inzidenz der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ signifikant von 1,9 auf 2,5 pro 100.000 (AAPC 2,33%, p-Wert 0,016 s. hierzu Abbildung 15). Eine ähnlich starke Zunahme erfährt auch die Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“, die Inzidenz nimmt signifikant von anfänglich 1,1 auf 1,4 pro 100.000 zu (AAPC 2,02%, p-Wert 0,038).

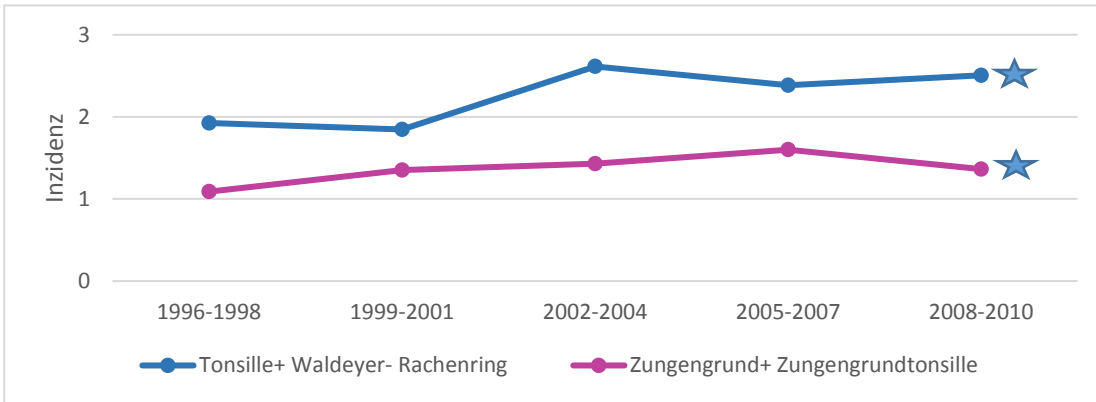


Abbildung 14: Altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome - Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

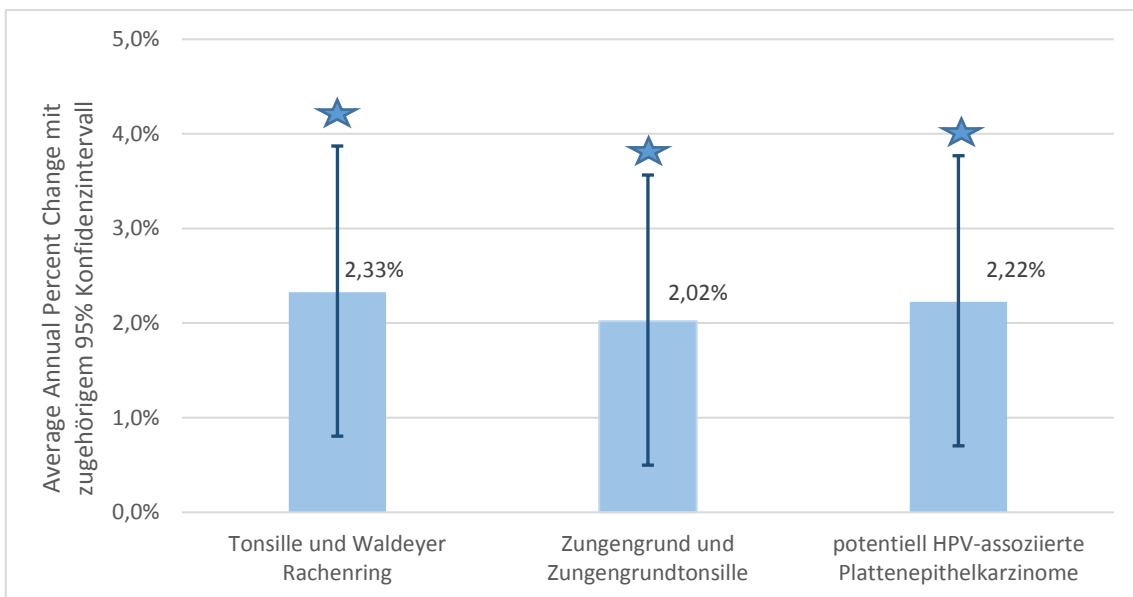


Abbildung 15: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Bei den Frauen ist der Anstieg der Inzidenz bei den potentiell mit HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen im Vergleich zu den Männern noch deutlicher. Insgesamt nimmt die altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome (s. Kapitel 5, Abbildung 5) signifikant von 0,75 auf 1,22 pro 100.000 zu (AAPC 4,60%, p-Wert <0,001). Diese Änderung der Inzidenz über die Zeit, mit nahezu einer Verdopplung der Werte, ist die größte über den Beobachtungszeitraum hinweg gesehene Änderung überhaupt, die in dieser Analyse beobachtet werden kann.

Beide Untergruppen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome haben gleichermaßen eine ebenfalls starke Zunahme der Inzidenzen zu verzeichnen. Wie in den Abbildungen 16 bzw. 17 gezeigt, so steigt in der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ die Inzidenz signifikant von 0,5 auf 0,8 pro 100.000 (AAPC 5,23%, p-Wert <0,001) an, in der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ kommt es ebenfalls zu einem signifikanten Inzidenzanstieg von 0,3 auf 0,4 pro 100.000 (AAPC 4,5%, p-Wert 0,02).

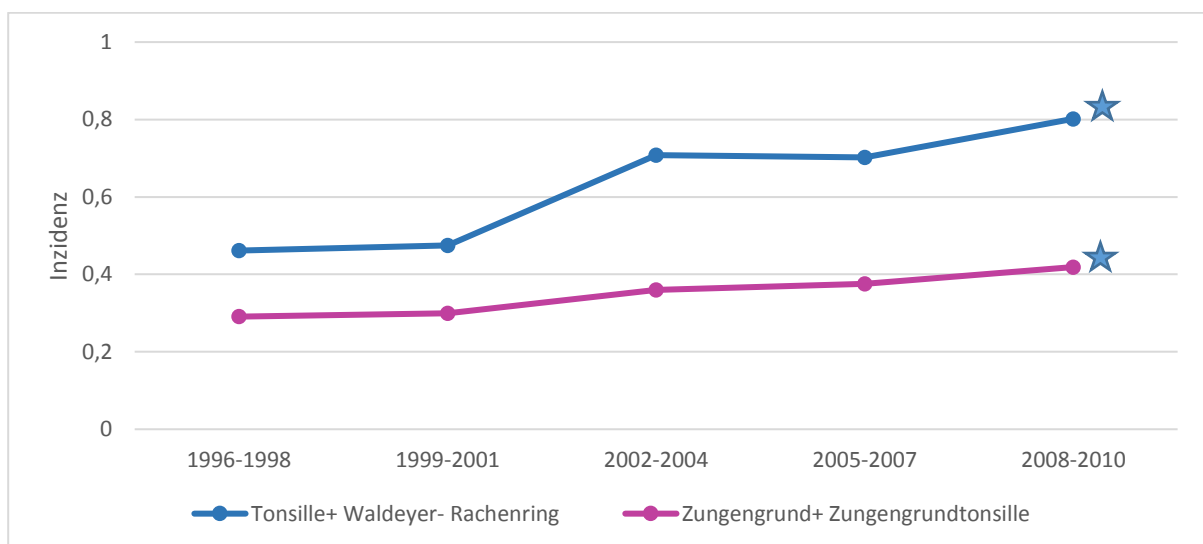


Abbildung 16: Altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

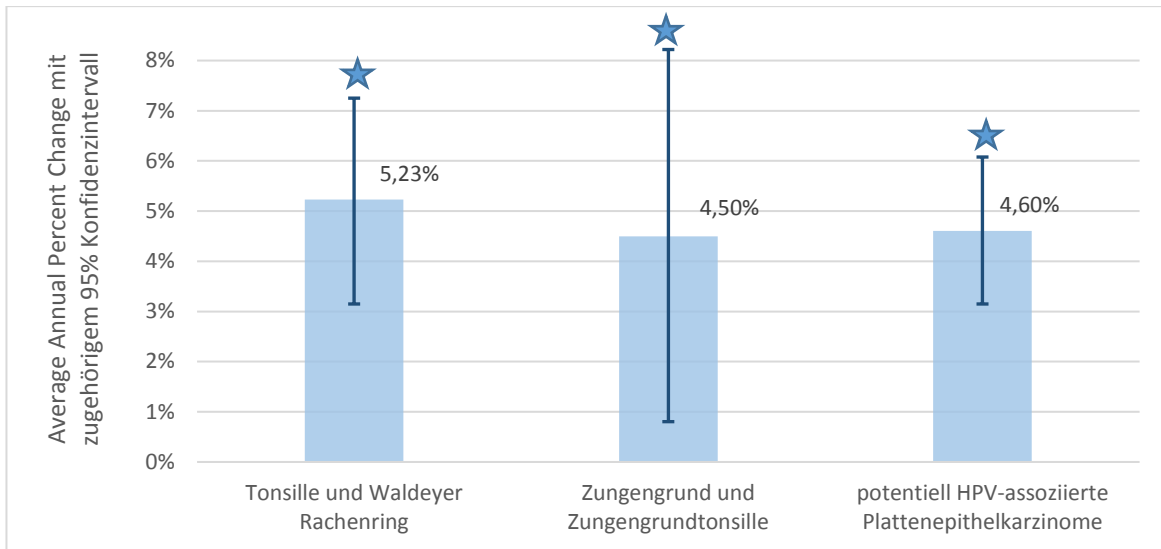


Abbildung 17: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

5.1.2.3 Altersspezifische Inzidenz

Die altersspezifischen Inzidenzen für Männer und Frauen, welche in den Jahren 1996-2010 an potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen erkrankt sind, sind in Abbildung 18 dargestellt.

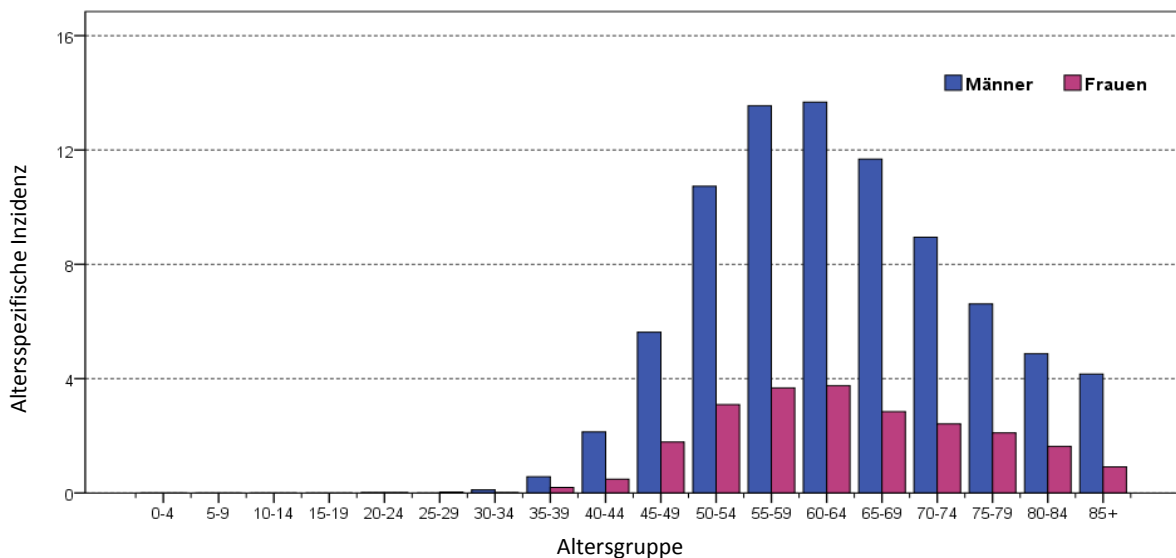


Abbildung 18: Altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Bei alleiniger Betrachtung der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome als Untergruppe der oropharyngealen Tumoren, fällt bei Männern wiederum der Inzidenzgipfel in die Altersgruppe der 60 bis 64-Jährigen. Der Inzidenzgipfel der weiblichen Erkrankten liegt – ganz im Gegensatz zu dem Inzidenzgipfel

bei Betrachtung aller oropharyngealen Tumoren – nicht im hohen Lebensalter, sondern ganz gleich wie bei den Männern bei den 60 bis 64-Jährigen.

Abbildung 19 beschreibt die Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome für Männer in Deutschland im Zeitraum von 1996 bis 2010.

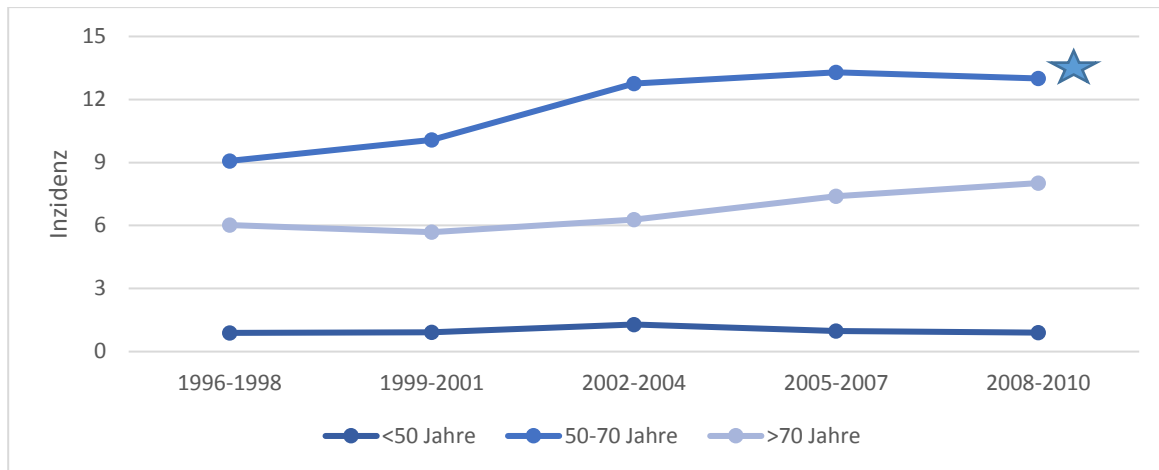


Abbildung 19: Altersspezifische Inzidenz potentiell HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Im Vergleich zur Entwicklung der Inzidenz aller oropharyngealen Tumoren bleibt die Zahl der Erkrankungen bei den unter 50-Jährigen hier nahezu konstant bei 0,89 pro 100.000 und nimmt bei den über 50-Jährigen deutlich zu. So steigt die Inzidenz bei den 50-70-Jährigen sogar signifikant von 9,08 (95% KI: 7,83-10,32) auf 13,00 pro 100.000 (95% KI: 12,20-13,81), bei den >70-Jährigen steigt sie leicht von 6,03 (95% KI: 4,25-7,81) auf 8,02 pro 100.000 (95% KI: 7,09-8,94).

In Abbildung 20 ist entsprechend der Abbildung 19 die altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome für Frauen in Gesamtdeutschland im Beobachtungszeitraum dargestellt.

Ein signifikanter Anstieg der Inzidenz ist bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr erkennbar, darunter nimmt die Inzidenz ab (<50-Jährige: von 0,35 (95% KI: 0,21-0,50) auf 0,26 pro 100.000 (95% KI: 0,19-0,33)). Sowohl bei den 50-70-Jährigen, als auch bei den >70-Jährigen ist eine jeweilige Verdopplung der Inzidenz erkennbar. Die Inzidenz bei den 50-70-Jährigen steigt signifikant von 2,03 (95% KI: 1,46-2,61) auf 4,11 pro 100.000 (95% KI: 3,66-4,55) und die Inzidenz bei den über 70-jährigen weiblichen Erkrankten ebenfalls signifikant von 1,14 (95% KI: 0,60-1,69) auf 2,42 pro 100.000 (95% KI: 2,00-2,84)).

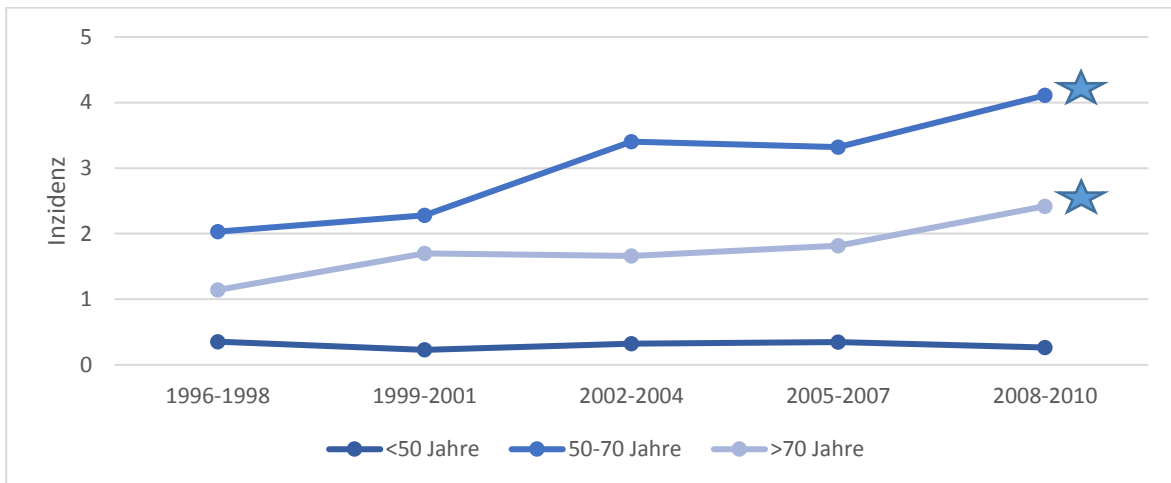


Abbildung 20: Altersspezifische Inzidenz potentiell HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

Im Folgenden sind die altersspezifischen Inzidenzen der beiden Untergruppen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome getrennt für beide Geschlechter dargestellt. Abbildung 21 veranschaulicht die Entwicklungen der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ für Männer in Gesamtdeutschland, Abbildung 22 diejenige bei Frauen.

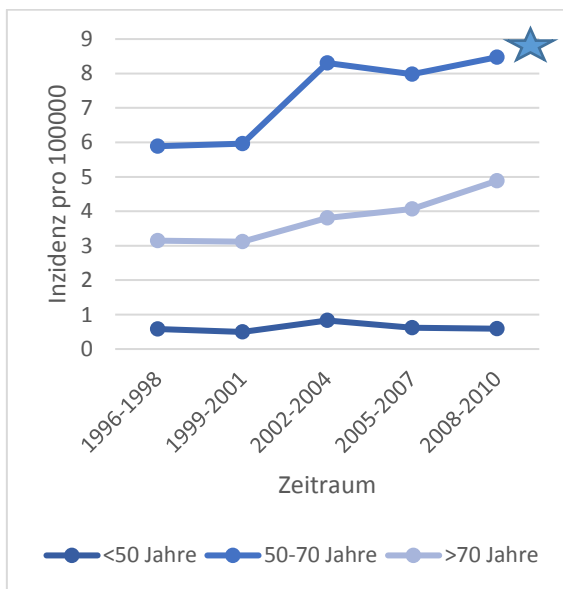


Abbildung 21: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

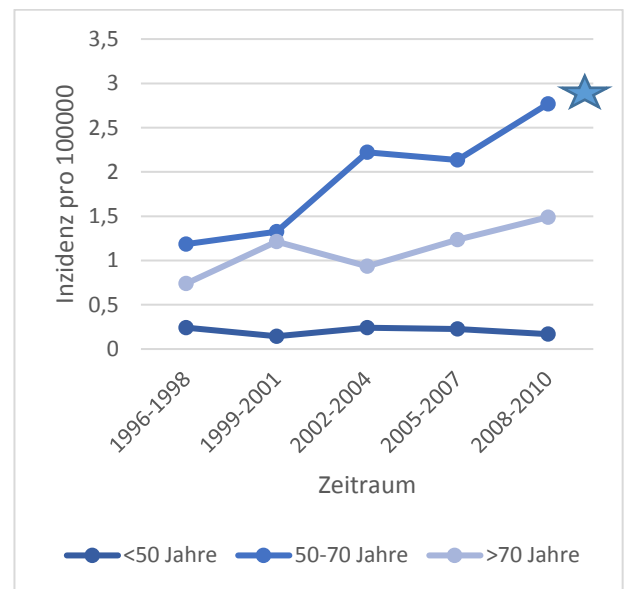


Abbildung 22: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

In dieser Untergruppe ist sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen, die bei Diagnosestellung jeweils älter als 50 Jahre alt waren, eine Zunahme der Inzidenz zu erkennen. Bei beiden Geschlechtern ist diese in der Gruppe der 50-70-Jährigen sogar signifikant (Männer: signifikante Zunahme von 5,9 (95% KI: 4,89-6,89) auf 8,47 pro 100.000 (95% KI: 7,82-9,12); Frauen: signifikante Zunahme von 1,18 (95% KI: 0,75-1,62) auf 2,77 pro 100.000 (95% KI: 2,40-3,13)).

In den Abbildungen 23 und 24, welche die altersspezifische Inzidenz der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ bei Männern und Frauen in Gesamtdeutschland darstellen, ist nur bei den 50-70-jährigen Männern eine signifikante Zunahme der Inzidenz zu erkennen (von 3,19 (95% KI: 2,45-3,92) auf 4,53 pro 100.000 (95% KI: 4,06-5,01)). Die Inzidenz der <50-Jährigen bleibt bei Männern (bei 0,31 pro 100.000) und Frauen dieser Altersgruppe (bei ca. 0,10 pro 100.000) konstant. Bei den über 70-Jährigen kommt es bei beiden Geschlechtern zu einer leichten Zunahme der Inzidenz (Männer: 2,88 (95% KI: 1,65-4,11) auf 3,14 pro 100.000 (95% KI: 4,06-5,01); Frauen: 0,40 (95% KI: 0,08-0,73) auf 0,93 (95% KI: 0,67-1,19)).

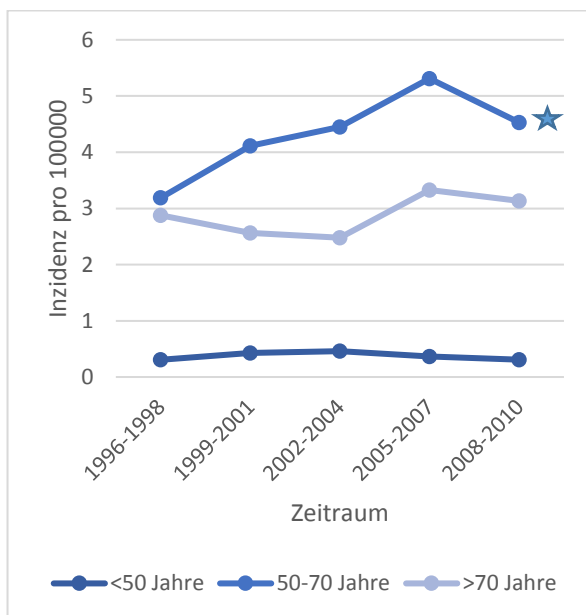


Abbildung 23: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

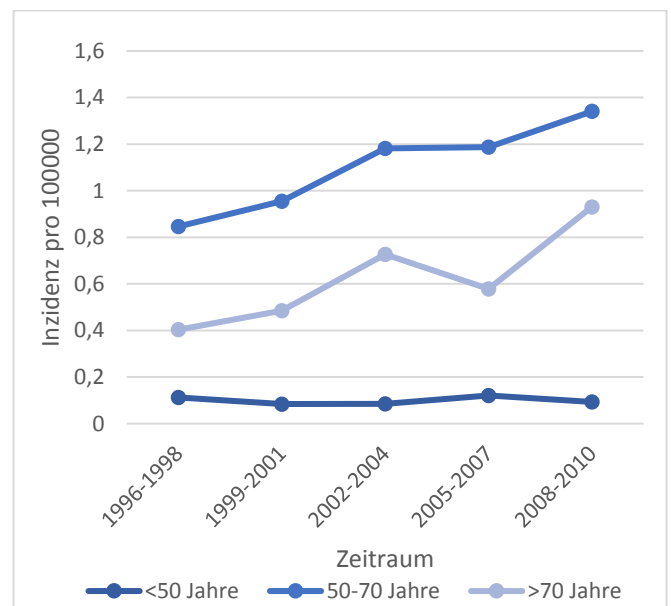


Abbildung 24: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

5.2 Ergebnisse für das Saarland

In Anlehnung an Kapitel 5.1, welches sich mit der Entwicklung der Inzidenz der oropharyngealen Tumoren in Deutschland befasst, werden nun die Ergebnisse der Auswertung der saarländischen Daten dargestellt und erläutert. Das Saarland wird in dieser Auswertung besonders betrachtet, da es zum einen das Bundesland mit der längsten Krebsregistrierung ist und gleichzeitig auch das Ursprungsbundesland dieser Arbeit. Es geht bei der bundeslandbezogenen Auswertung gezielt um die Klärung der Frage, inwieweit sich die gesamtdeutschen und saarländischen Trends gleichen und gegenseitig in ihrer Aussagekraft stärken oder aber widerlegen und dadurch beispielsweise hinsichtlich der Datenqualität zu hinterfragen sind.

Betrachtet man Abbildung 25, welche die Entwicklungen der altersstandardisierten Inzidenz der oropharyngealen Tumoren sowie der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome für Männer im Saarland darstellt, so ist eine signifikante Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz aller oropharyngealen Tumoren bei den Männern im Saarland zu beobachten.

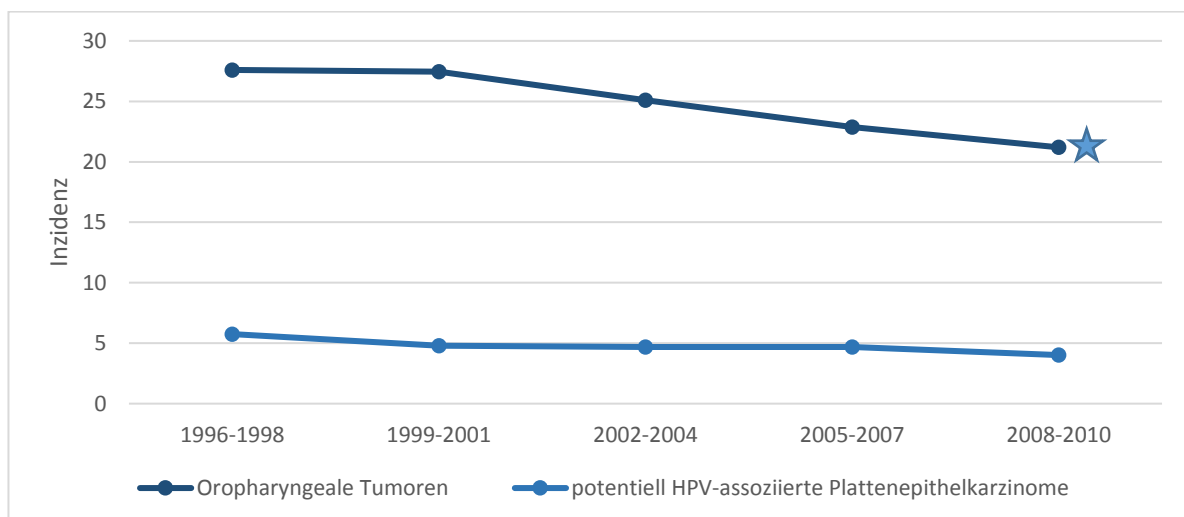


Abbildung 25: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer

Die Inzidenz aller oropharyngealen Tumoren fällt über die Zeit von 1996 bis 2010 signifikant von 27,60 auf 21,20 pro 100.000 ab (AAPC -2,27%, p-Wert <0,001). Dieser Trend gleicht damit dem gesamtdeutschen Trend. In großem Gegensatz zur gesamtdeutschen Entwicklung steht allerdings die Veränderung der altersstandardisierten Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome. So ist im Saarland im Gegensatz zu den gesamtdeutschen Ergebnissen ein eindeutiger Abwärtstrend erkennbar. Die Inzidenz sinkt, allerdings nicht signifikant, von 5,75 auf 4,02 pro 100.000 (AAPC -2,37%, p-Wert 0,059).

Die Trendentwicklungen, bezogen auf die altersstandardisierte Inzidenz, stehen bei Betrachtung der weiblichen saarländischen Bevölkerung im absoluten Gegensatz zu den Ergebnissen, wie sie hier für die männliche Bevölkerung beschrieben werden können. Abbildung 26 veranschaulicht die Entwicklungen der altersstandardisierten Inzidenz aller oropharyngealer Tumoren, sowie der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome für Frauen im Saarland. Die Inzidenz der oropharyngealen Tumoren nimmt insgesamt von 5,59 auf 7,85 pro 100.000 zu (AAPC 1,71%, p-Wert 0,183). Die der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome steigt von 0,79 auf 1,04 pro 100.000 (AAPC 3,25%, p-Wert 0,412). Beide Entwicklungen sind jedoch nicht signifikant.

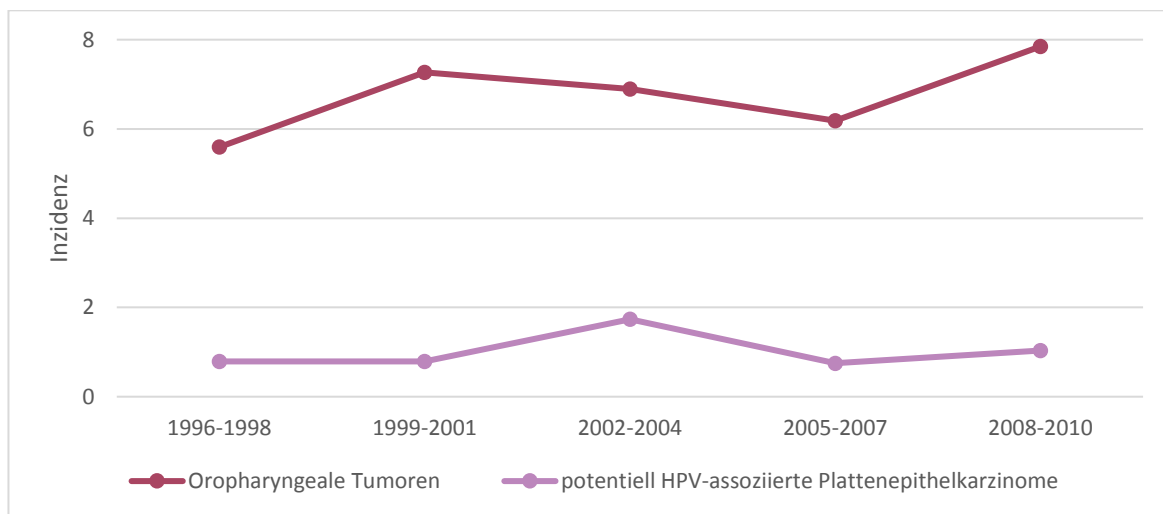


Abbildung 26: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Frauen

5.2.1 Alle oropharyngealen Tumoren

Entsprechend der Auswertungen für Gesamtdeutschland werden auch die Ergebnisse der saarländischen Datenauswertung zunächst für die Gesamtheit der oropharyngealen Tumoren und dann für die Teilmenge der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome dargestellt.

5.2.1.1 Häufigkeit der Tumoren

Betrachtet man den kompletten Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2010, so sind im Saarland, wie in Tabelle 5 dargestellt, insgesamt ca. 3050 Erkrankungsfälle registriert. Dies entspricht einem Anteil von ca. 8,25% aller in diesen 15 Jahren in Deutschland registrierten Erkrankungsfälle.

Saarland (1996-2010)	Gesamt		Männer		Frauen		Verhältnis Männer zu Frauen	
	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	absolut	relativ
allgemeine Fälle	3049	100%	2300	100%	749	100%	3,07	-
Mund	1334	44%	955	42%	379	51%	2,52	0,8
Zungengrund	206	7%	163	7%	43	6%	3,80	1,2
Speicheldrüsen	167	5%	93	4%	74	10%	1,26	0,4
Tonsille	371	12%	303	13%	68	9%	4,46	1,5
Rachen	921	30%	747	32%	174	23%	4,30	1,4
nicht näher definierte Lokalisation	50	2%	39	2%	11	1%	3,55	1,2

Tabelle 5: Fallzahlen der oropharyngealen Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Dabei treten 2300 Fälle bei Männern und nur ca. 750 Fälle bei Frauen auf. Männer sind im Saarland etwa 3,1x so häufig von Tumoren dieser Art betroffen wie Frauen. Bezüglich der Verteilung der Tumoren auf die oben genannten Subgruppen entspricht das Ergebnis hier der Verteilung, wie sie bei den gesamtdeutschen Daten beschrieben wird.

So kann die Mehrzahl der Tumoren den beiden Untergruppen „Mund“ und „Rachen“ zugeordnet werden. Bei den Frauen sind es knapp über 50% aller Fälle, die der Lokalisation „Mund“ zugeordnet werden können, bei den Männern ca. 40%. Knapp ein Drittel aller männlichen Erkrankungsfälle tritt an der Lokalisation „Rachen“ auf, bei den Frauen sind es hier nur 23%. Auffällig ist zudem eine Mehrzahl weiblicher Erkrankungsfälle an der Lokalisation „Speicheldrüsen“, so beträgt hier das relative Verhältnis von Männern zu Frauen 0,4. Bei den Frauen können 10% aller Fälle dieser Lokalisation zugeordnet werden, bei den Männern sind es mit 4% deutlich weniger. Im Gegensatz dazu liegt das relative Verhältnis der Männer zu Frauen an der Lokalisation „Tonsille“ deutlich auf Seite der männlichen Erkrankten. 13% aller Erkrankungsfälle der Männer finden sich hier. Bei den Frauen sind es an dieser Lokalisation nur 9%.

5.2.1.2 Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change

In Abbildung 27 sind die altersstandardisierten Inzidenzen der Untergruppen der oropharyngealen Tumoren für Männer im Saarland dargestellt. Dabei ist bei den Gruppen „Mund“ und „Tonsille“ jeweils eine stärke Abnahme der Inzidenz über die Zeit hinweg zu beobachten, während sich die Inzidenzen der anderen Untergruppen nahezu konstant verhalten. So kommt es in den 15 Jahren der Beobachtung bei der Gruppe „Mund“ zu einer signifikanten Abnahme der Inzidenz von 12,28 auf 8,37 pro 100.000 (AAPC - 3,25%, p-Wert 0,001). Auch die Lokalisation „Tonsille“ hat eine signifikante Abnahme der Inzidenz zu verzeichnen, sie sinkt von 4,33 auf 2,53 pro 100.000 ab (AAPC -3,82%, p-Wert 0,014).

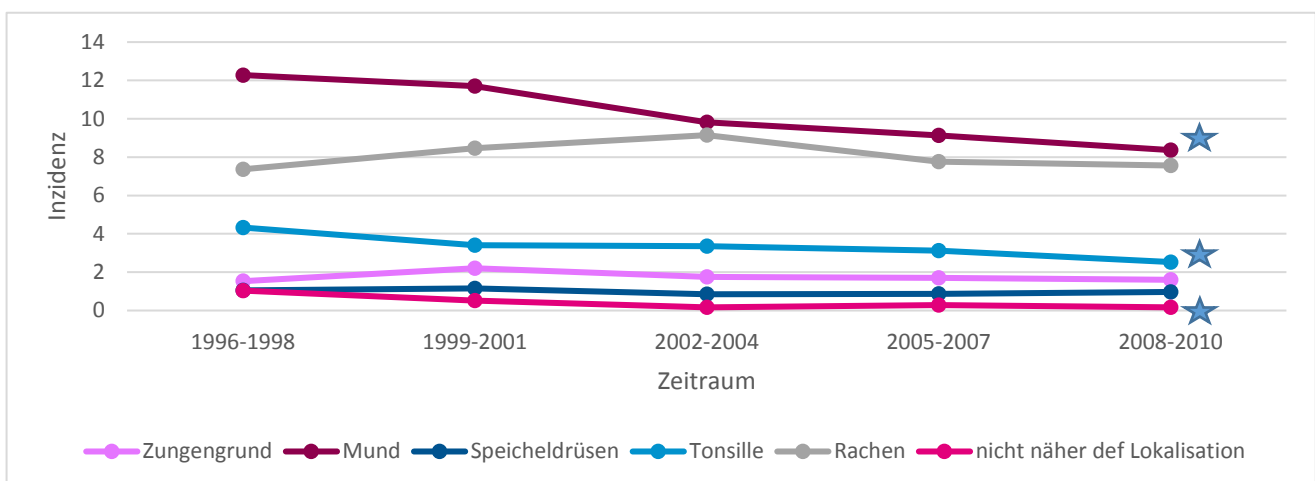


Abbildung 27: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Männer

Die Angaben zur Average Annual Percent Change der jeweils betrachteten Inzidenz sind gesondert in Abbildung 28 dargestellt. Die größte AAPC findet sich in dieser Abbildung in der Gruppe „nicht näher definierte Lokalisation“. Die Inzidenz dieser Gruppe nimmt - über den Beobachtungszeitraum hinweg gesehen - um mehr als 10% ab. Dies kann durchaus als Qualitätsmerkmal angesehen werden. Im Laufe der Datenerfassung können Tumoren immer besser erkannt, analysiert und beschrieben werden und damit eindeutig einer Lokalisation zugeordnet werden.

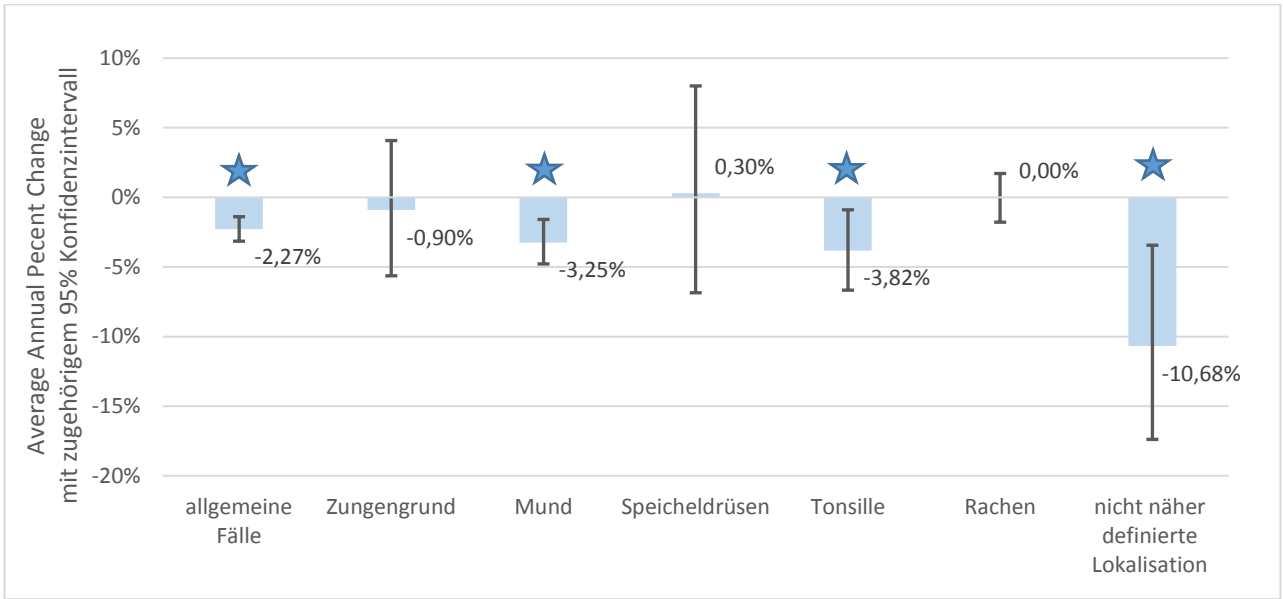


Abbildung 28: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Männer

Die Auswertungen zur Entwicklung bzw. Veränderung der altersstandardisierten Inzidenzen der an Kopf-Hals Tumoren erkrankten Saarländerinnen und die Verteilung der Erkrankungsfälle auf die jeweiligen Untergruppen sind in Abbildung 29 dargestellt. Aufgrund der nur sehr geringen Fallzahlen und einer sich daraus ergebenden minimalen Inzidenz von maximal 4,0 pro 100.000 sind die Werte insgesamt gesehen sehr störanfällig. Daher muss die Interpretation und Ergebnisauslegung der altersstandardisierten Inzidenzen der einzelnen Untergruppen der oropharyngealen Tumoren hier mit besonderer Vorsicht erfolgen.

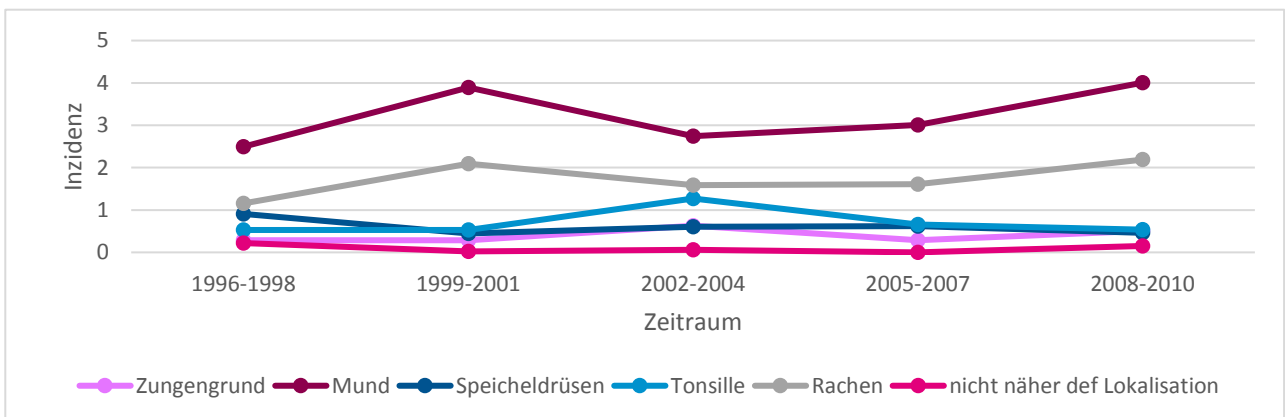


Abbildung 29: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Frauen

In Abbildung 30 sind die durchschnittlichen, jährlichen, prozentualen Änderungen der altersstandardisierten Inzidenz angegeben. Die in diesem Fall sehr großen 95% Konfidenzintervalle der jeweiligen AAPC sprechen insgesamt betrachtet für eine sehr große Streuung der dieser Berechnung zugrundeliegenden Ursprungsdaten. Diese Ungenauigkeiten bezüglich der Berechnungen lassen damit für die altersstandardisierte Inzidenz der weiblichen saarländischen Bevölkerung keine eindeutigen bzw. sicheren Trendaussagen zu.

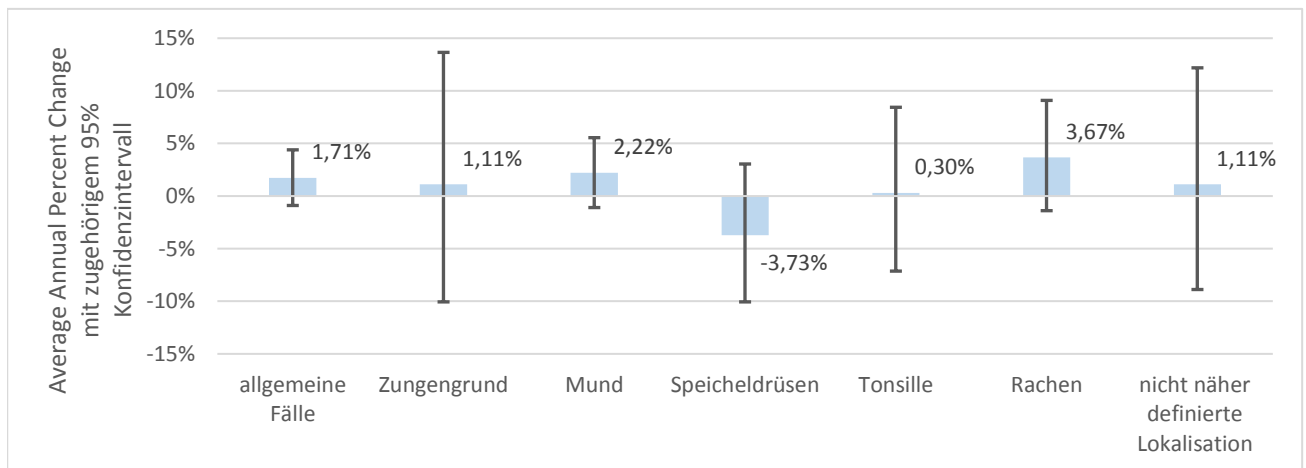


Abbildung 30: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Frauen

5.2.1.3 Altersspezifische Inzidenz

Wie bereits für die gesamtdeutschen Daten ausführlich beschrieben, finden sich auch im Saarland die größten Inzidenzen für diese Tumoren bei den über 50-Jährigen.

Die Veränderungen der altersspezifischen Inzidenz der Männer im Saarland sind in Abbildung 31 zu sehen. Die Entwicklung der Inzidenz der drei verschiedenen Altersgruppen über die Zeit entspricht im Großen und Ganzen dem Bild, welches sich aus der Betrachtung der gesamtdeutschen Daten ergibt. So kommt es hier bei den Männern in allen Altersgruppen zu einer Abnahme der Inzidenz. Bei den unter 50-Jährigen halbiert sich die Inzidenz sogar und fällt signifikant von 10,07 (95% KI: 8,16-11,98) auf 5,47 pro 100.000 ab (95% KI: 3,94-7,00). In den beiden anderen Altersgruppen ist der Abnahmetrend ebenfalls gut sichtbar. So sinkt die Inzidenz bei den 50-70-Jährigen von 79,62 (95% KI: 70,71-88,52) auf 68,83 pro 100.000 (95% KI: 60,77-76,89) und in der Altersgruppe der über 70-Jährigen nimmt sie von 56,35 (95% KI: 43,15-69,55) auf 43,94 pro 100.000 (95% KI: 34,66-53,23) ab.

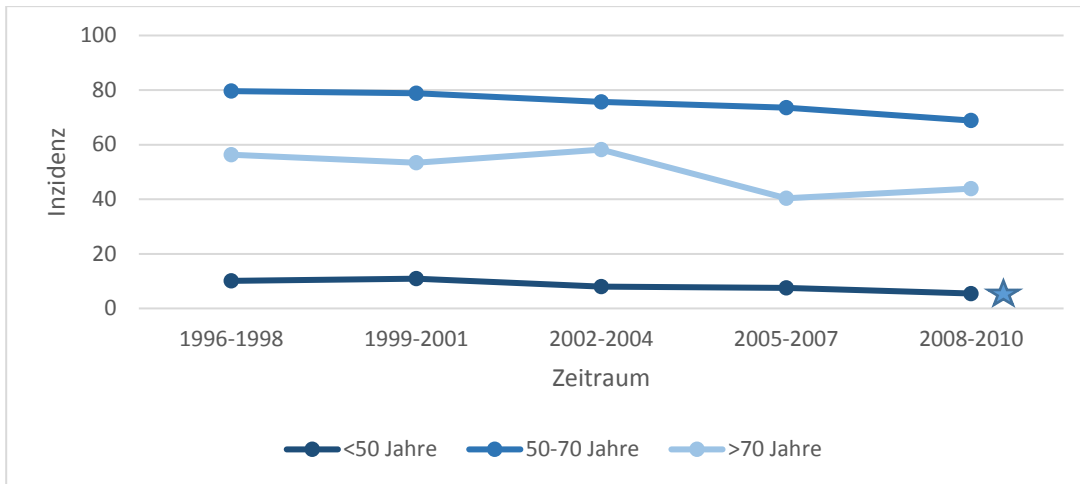


Abbildung 31: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Männer

Auch bei den Frauen im Saarland ist in Abbildung 32 ein Trend ähnlich dem gesamtdeutschen erkennbar. So ist eine deutliche, signifikante Zunahme der Inzidenz aller oropharyngealer Tumoren in der mittleren Altersgruppe bei den 50-70-Jährigen zu verzeichnen. Bei den unter 50-Jährigen und über 70-Jährigen nimmt die Inzidenz hingegen ab (<50-Jährige: Abnahme von 2,67 (95% KI: 1,67-3,68) auf 1,96 pro 100.000 (95% KI: 1,03-2,89); >70-Jährige: Abnahme von 21,27 (95% KI: 15,60-26,94) auf 19,91 pro 100.000 (95% KI: 14,83-24,99)).

In der Altersgruppe der 50-70-jährigen Frauen kommt es sogar zu mehr als einer Verdopplung der Inzidenz – sie steigt in dieser Gruppe signifikant von 11,55 (95% KI: 8,25-14,85) auf 24,47 pro 100.000 (95% KI: 19,72-29,22) an.

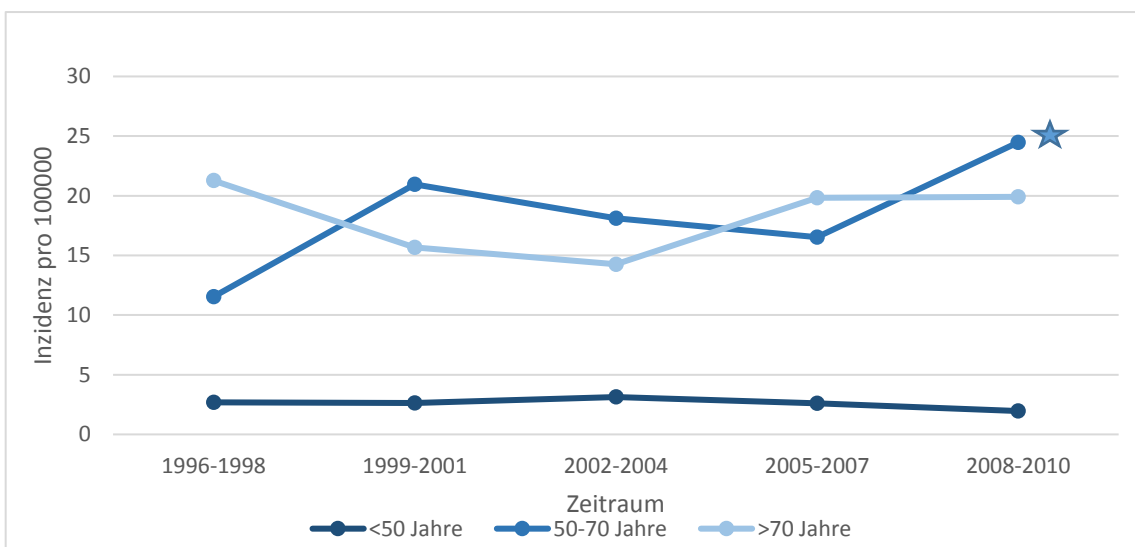


Abbildung 32: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Frauen

5.2.2 Potentiell HPV- assoziierte Plattenepithelkarzinome

Nach Darstellung der Auswertungen zu allen oropharyngealen Tumoren soll nun die kleine Untergruppe der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome im Saarland genauer betrachtet werden.

5.2.2.1 Häufigkeit der Tumoren

Die potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome machen nur einen sehr geringen Anteil aller oropharyngealen Tumoren aus (s. Kapitel 5.1.2.1). Für das Saarland sind die Fallzahlen und die Verteilung dieser auf die beiden großen Untergruppen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome in Tabelle 6 dargestellt.

So machen im Saarland die potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome ca. 17,5% aller oropharyngealen Tumoren aus, was einer Fallzahl von insgesamt 537 Fällen im fünfzehnjährigen Beobachtungszeitraum entspricht. (Vergleiche hierzu Gesamtdeutschland: HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome entsprechen ca. 18% aller oropharyngealen Tumoren).

Saarland (1996-2010)	Gesamt		Männer		Frauen		Verhältnis Männer zu Frauen	
	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent	absolut	relativ
Potentiell HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome	537	100%	436	100%	101	100%	4,32	-
Tonsille und Waldeyer-Rachenring	346	64%	283	65%	63	62%	4,49	1,0
Zungengrund und Zungengrundtonsille	191	36%	153	35%	38	38%	4,03	0,9

Tabelle 6: Fallzahlen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Von den insgesamt knapp 540 Fällen betreffen 436 Fälle die männliche und nur 101 Fälle die weibliche saarländische Bevölkerung. Männer sind also 4x häufiger von Tumoren dieser Art betroffen wie Frauen. Die Verteilung der Fallzahlen auf die beiden Untergruppen „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ und „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ entspricht dem Bild, welches sich aus der Analyse der gesamtdeutschen Daten ergibt. So umfasst die Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ etwa 2/3 aller Fälle (346) und die Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ etwa 1/3 aller Fälle (191). Das relative Verhältnis der Männer zu Frauen ist in beiden Gruppen ausgeglichen.

Für die weitere Auswertung muss die allgemein geringe Anzahl an Fällen im gesamten Beobachtungszeitraum im Saarland beachtet werden. Die Aussagekraft der aus den berechneten Inzidenzen erkennbaren Entwicklungen ist oft eingeschränkt. Eine Interpretation der Ergebnisse im Sinne eindeutiger Trendanalysen ist oftmals nicht sicher möglich.

5.2.2.2 Altersstandardisierte Inzidenz und Average Annual Percent Change

Bereits zu Beginn von Kapitel 5.2 wurde detailliert auf die altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome im Saarland eingegangen. Es zeigt sich dabei in Abbildung 25 eine Abnahme der Inzidenz bei den saarländischen Männern (nicht signifikant) und in Abbildung 26 eine Zunahme der Inzidenz bei den Frauen im Saarland (ebenfalls nicht signifikant).

In den Abbildungen 33 und 35 sind nun die altersstandardisierten Inzidenzen der Untergruppen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome noch einmal detailliert abgebildet.

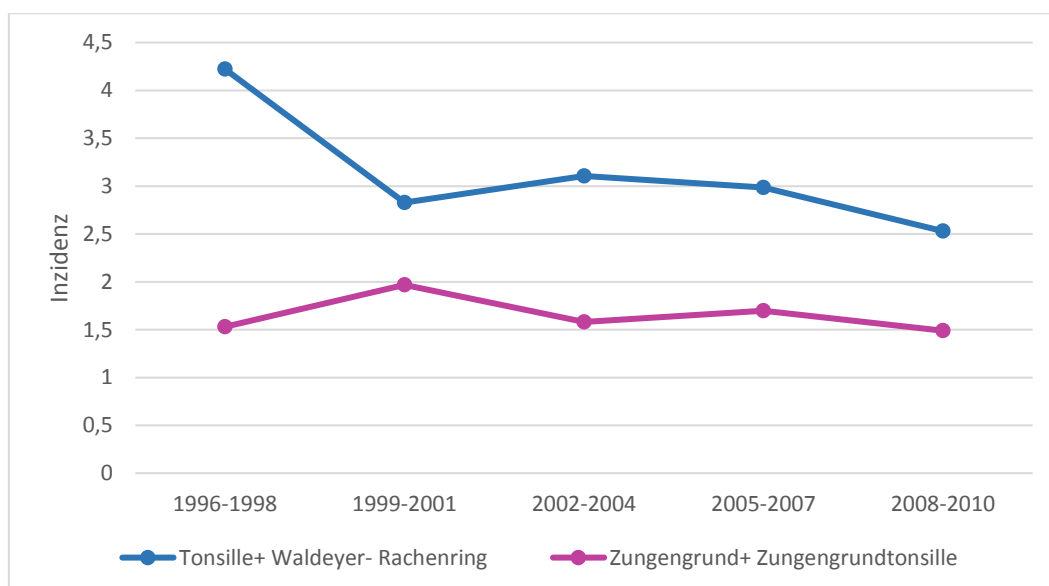


Abbildung 33: Altersstandardisierte Inzidenz potentiell HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer

In Abbildung 33, welche sich auf die Inzidenz der Männer im Saarland bezieht, ist eine deutliche Abnahme der Inzidenz der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ in der Zeit von 1996 bis 2001 zu erkennen. In den Jahren 2001 bis 2010 kommt es nur noch zu geringen Änderungen der Inzidenz. Insgesamt nimmt die Inzidenz in dieser Untergruppe von 4,22 auf 2,53 pro 100.000 ab (AAPC -3,25%, p-Wert 0,059). Die Angaben zur AAPC sind, für die beiden Untergruppen jeweils gesondert, in Abbildung 34 veranschaulicht.

Die Inzidenz der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ bleibt bis auf minimale Schwankungen in einzelnen Zeitabschnitten über den kompletten Beobachtungszeitraum konstant bei 1,5 pro 100.000 (AAPC -1,00%, p-Wert 0,636).

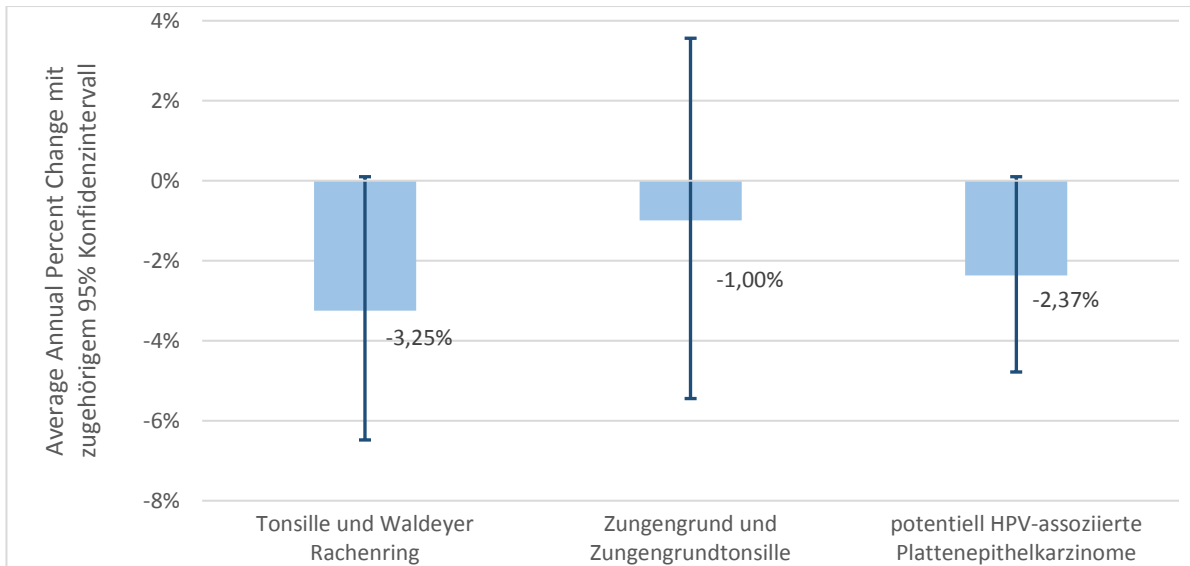


Abbildung 34: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Männer

Betrachtet man die altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome der Frauen im Saarland in Abbildung 26, so ist im Verlauf des fünfzehnjährigen Beobachtungszeitraums eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten. Blickt man allerdings auf die Inzidenzen der beiden Untergruppen (s. hierzu Abbildung 35), so verändern sich diese beiden bis auf einen Peak im Zeitraum 2002-2004 kaum.

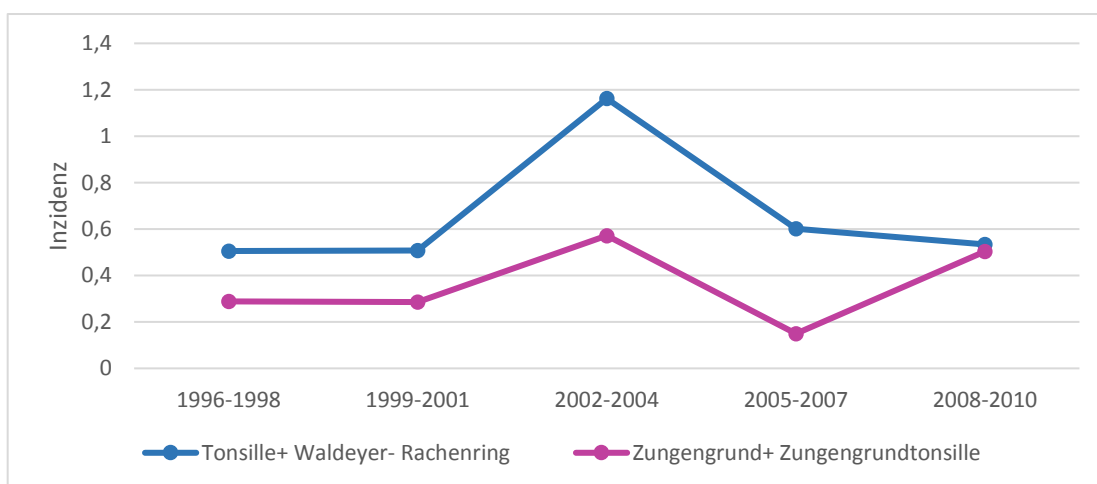


Abbildung 35: Altersstandardisierte Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Frauen

Die Inzidenz der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ bleibt im direkten Vergleich der Jahre 1996 und 2010 unverändert bei ca. 0,5 pro 100.000 (AAPC 0,50%, p-Wert 0,885).

In der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ kommt es zu starken Schwankungen der Inzidenz in den einzelnen Dreijahreszeiträumen. Letztlich steigt die Inzidenz im Vergleich der Jahre 1996 und 2010 von 0,29 auf 0,50 pro 100.000 an (AAPC 2,12%, p-Wert 0,65).

Die Berechnungen der zur altersstandardisierten Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome der Frauen im Saarland gehörigen AAPC sind samt ihren jeweiligen 95% Konfidenzintervallen in Abbildung 36 dargestellt. Die enorm weite Spanne der Konfidenzintervalle ist auch hier wiederum aufgrund der nur sehr geringen Fallzahlgröße als ein Maß für die Ungenauigkeit der errechneten Daten zu werten. Die Aussagekraft bezüglich eindeutig geltender Trendentwicklungen ist dadurch abermals stark eingeschränkt.

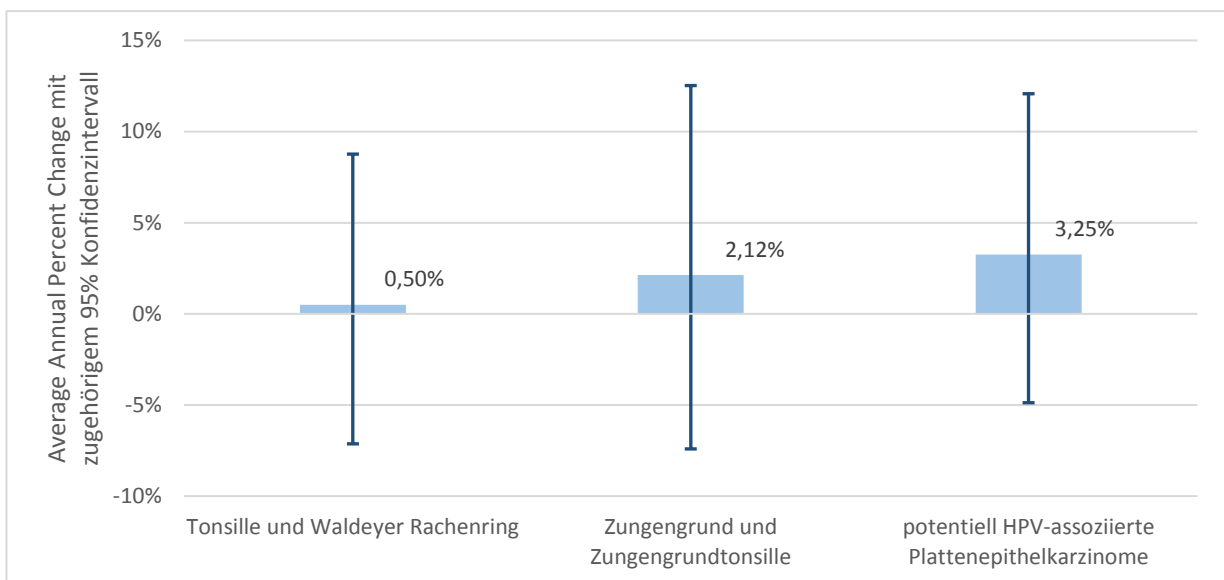


Abbildung 36: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Frauen

5.2.2.3 Altersspezifische Inzidenz

Die Veränderungen der altersspezifischen Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome der Männer im Saarland sind in Abbildung 37 aufgezeichnet. Wird der gesamte Beobachtungszeitraum betrachtet, so fällt eine deutliche, allerdings nicht signifikante Abnahme der Inzidenz in der Altersgruppe der 50-70-Jährigen auf. Die Inzidenz nimmt dabei von 17,12 (95% KI: 12,99-21,25) auf 11,80 pro 100.000 ab (95% KI: 8,46-15,14). Dieser Trend verhält sich damit genau umgekehrt zu demjenigen, der aus den gesamtdeutschen Daten abzuleiten ist.

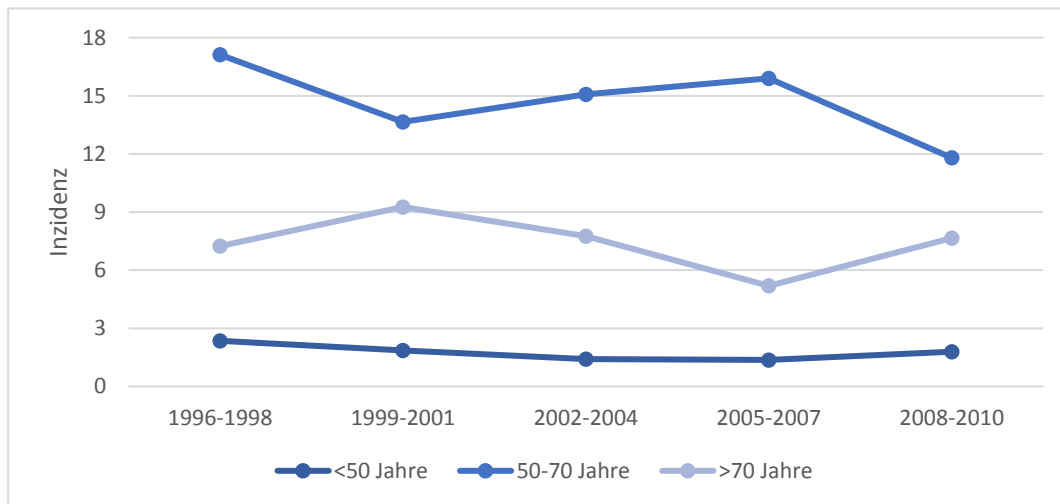


Abbildung 37: Altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer

Bei den unter 50-Jährigen nimmt die Inzidenz über die Zeit hinweg leicht ab, sie sinkt von 2,35 (95% KI: 1,43-3,28) auf 1,79 pro 100.000 ab (95% KI: 0,91-2,66). Bei den über 70-jährigen Männern ist im Gegensatz zu den beiden anderen Altersgruppen ein minimaler Anstieg der Inzidenz von 7,24 (95% KI: 2,51-11,98) auf 7,66 pro 100.000 (95% KI: 3,79-11,54) zu beobachten.

Bei Betrachtung von Abbildung 38, welche die Entwicklung der altersspezifischen Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome der Frauen im Saarland veranschaulicht, fällt ein im Vergleich zu anderen Darstellungen sehr inhomogenes Bild auf. Die Inzidenzen der drei großen Altersgruppen schwanken sehr stark.

Die Inzidenz der Gruppe der unter 50-jährigen Frauen nimmt im direkten Vergleich des Anfangs- und Endjahres des Beobachtungszeitraumes von 0,59 (95% KI: 0,12-1,07) auf 0,23 pro 100.000 ab (95% KI: -0,09-0,55), was etwas mehr als einer Halbierung der Ausgangsinzidenz entspricht. Bei den über 70-Jährigen nimmt sie minimal zu, von 1,18 (95% KI: -0,16-2,52) auf 1,35 pro 100.000 (95% KI: 0,03-2,67).

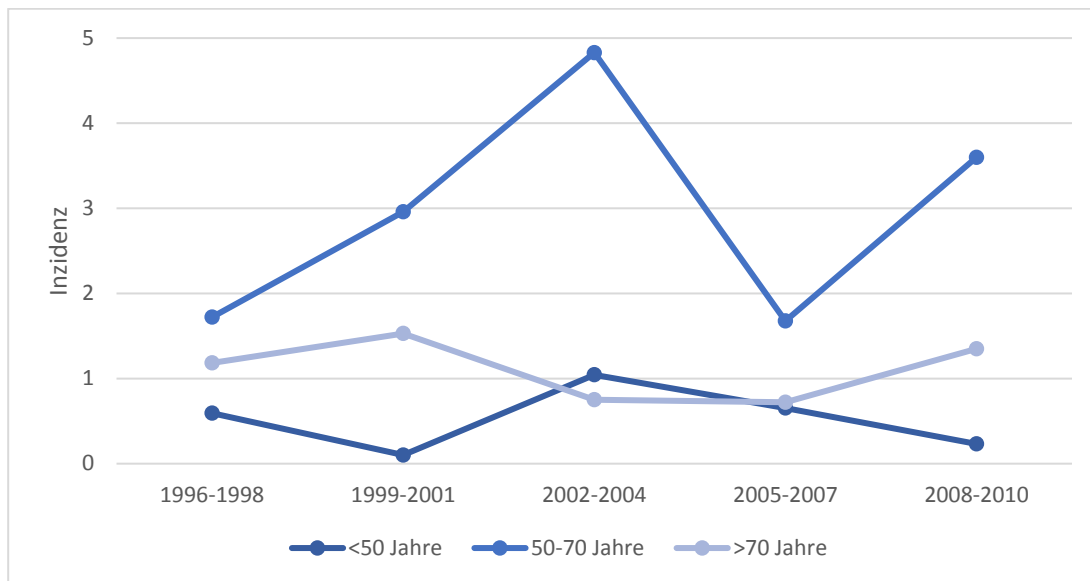


Abbildung 38: Altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Frauen

Die größten Veränderungen über die Zeit zeigen sich bei Betrachtung der Entwicklung der Inzidenz der Altersgruppe der 50-70-Jährigen. So nimmt die Inzidenz von 1996 bis 2010 von 1,72 (95% KI: 0,45-2,99) auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes, nämlich auf 3,60 pro 100.000 (95% KI: 1,78-5,42) zu. Allerdings ist diese Zunahme nicht signifikant.

Wie sich nun die Inzidenzen innerhalb der beiden großen Untergruppen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome im Detail bei Männern und Frauen im Saarland über die Beobachtungszeit hinweg verhalten, ist in den folgenden Abbildungen dargestellt.

Abbildung 39 veranschaulicht die Inzidenzentwicklungen der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ der Männer im Saarland. Es ist hier eine nicht signifikante Abnahme der Inzidenz in allen Altersgruppen ersichtlich. Bei den 50-70-Jährigen ist diese am stärksten, die Inzidenz nimmt von 12,45 (95% KI: 8,93-15,97) auf 8,11 pro 100.000 ab (95% KI: 5,34-10,88). Bei den <50-Jährigen sinkt sie von 1,79 (95% KI: 0,98-2,59) auf einen Wert von 1,12 pro 100.000 (95% KI: 0,42-1,81). Die Gruppe der über 70-jährigen Männer hat eine Abnahme der Inzidenz von 4,83 (95% KI: 0,97-8,69) auf 3,07 pro 100.000 (95% KI: 0,61-5,52) zu verzeichnen.

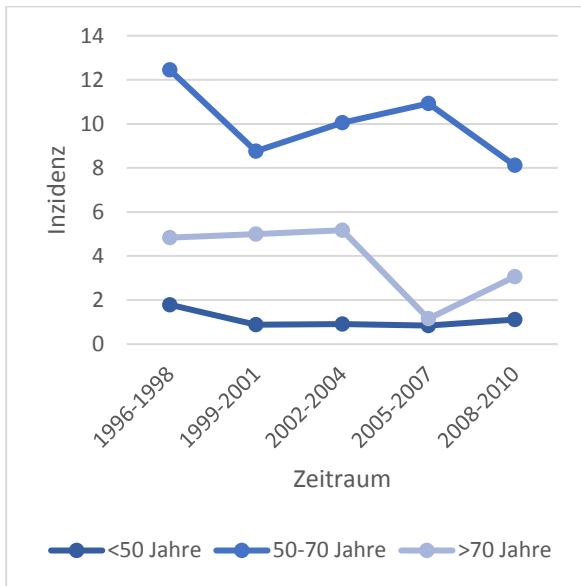


Abbildung 39: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ – Saarland – 1996-2010 – Männer

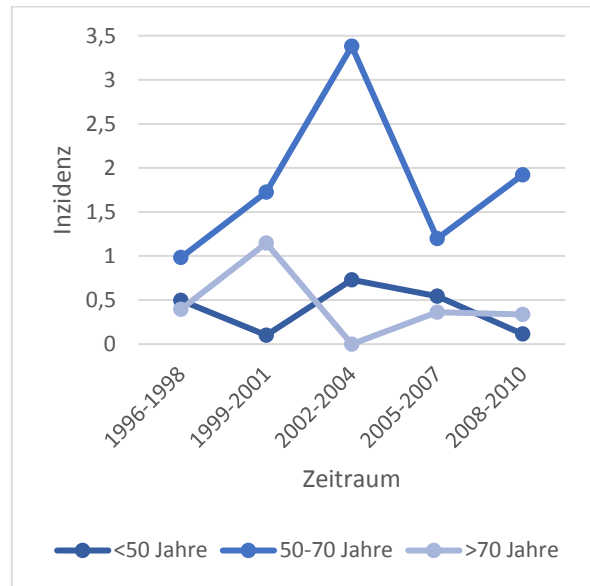


Abbildung 40: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ – Saarland – 1996-2010 – Frauen

Die Auswertung der altersspezifischen Inzidenz der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ erbringt für die Frauen im Saarland (s. Abbildung 40) ein identisches Bild zu dem, wie es bereits für die gesamte Gruppe aller potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome beschrieben werden kann. Bei den 50-70-jährigen Frauen kommt es zu einer leichten, nicht signifikanten Zunahme der Inzidenz von 0,98 (95% KI: 0,02-1,95) auf 1,91 pro 100.000 (95% KI: 0,59-3,25), bei den Frauen, die bei Tumorerstdiagnose jünger waren als 50 Jahre, hingegen zu einer leichten Abnahme. Die Inzidenz sinkt von 0,50 (95% KI: 0,06-0,93) auf 0,11 pro 100.000 (95% KI: -0,11-0,34). Die Inzidenz der Gruppe der über 70-Jährigen bleibt über die Zeit gesehen konstant bei etwa 0,35 pro 100.000.

In Anlehnung an die beiden zuletzt genannten Abbildungen, stellen Abbildung 41 und 42 die Ergebnisse der Auswertung der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ dar.

Bei den Männern im Saarland (s. Abbildung 41) ist im Gegensatz zur Entwicklung der entsprechenden Werte in Gesamtdeutschland bei den 50-70-Jährigen keine Zunahme, sondern eine Abnahme der altersspezifischen Inzidenz zu erkennen. So fällt die Zahl der Neuerkrankungen bei den saarländischen Männern von 4,67 (95% KI: 2,51-6,82) auf 3,69 pro 100.000 ab (95% KI: 1,82-5,55). Die anderen Altersgruppen hingegen haben einen kleinen Anstieg der Inzidenzwerte zu verzeichnen. Bei den über 70-Jährigen nimmt die Inzidenz deutlich zu. Sie steigt von 2,41 (95% KI: -0,32-5,15) auf beinahe das Doppelte, das heißt 4,60 pro 100.000 an (95% KI: 1,59-7,60). Bei den unter 50-jährigen Saarländern verändert sich die Inzidenz hingegen nur minimal, sie steigt von 0,56 (95% KI: 0,11-1,02) auf 0,67 pro 100.000 (95% KI: 0,13-1,21).

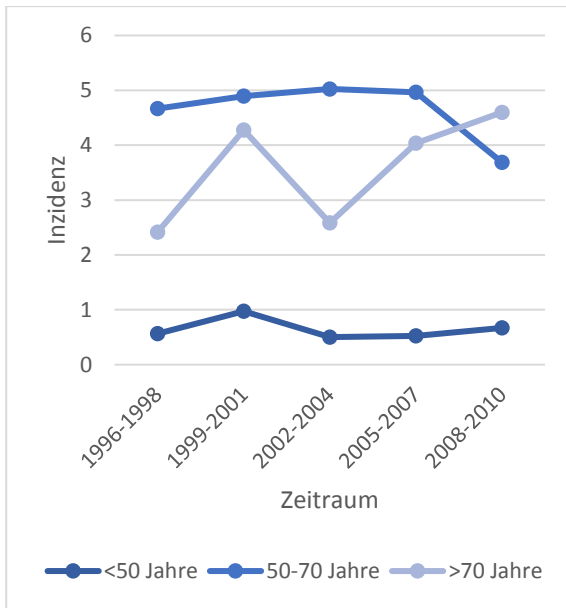


Abbildung 41: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Saarland – 1996-2010 – Männer

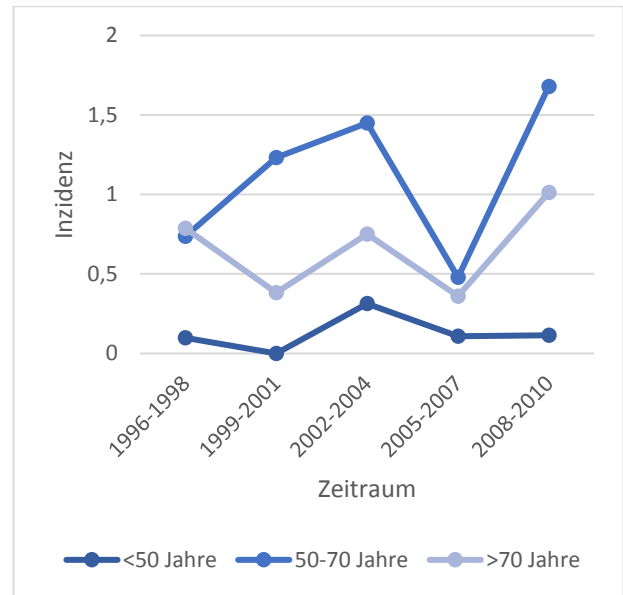


Abbildung 42: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Saarland – 1996-2010 – Frauen

Abbildung 42 stellt die Entwicklungen der altersspezifischen Inzidenz der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ für Frauen im Saarland dar. Wie schon in den vorherigen Kapiteln angesprochen, ist es aufgrund der minimalen Anzahl an Erkrankungsfällen innerhalb der weiblichen, saarländischen Bevölkerung auch in diesem Falle sehr schwierig, eine sichere Aussage bezüglich etwaiger Trendentwicklungen oder gar Trendwenden zu formulieren.

Auffällig ist hier in jedem Falle ein starker „Kurvenknick“ in der Zeit 2005-2007. In allen Altersgruppen kommt es in dieser Beobachtungsphase zu einer starken Abnahme der Inzidenz. Bis zum abrupten Abfall der Inzidenz in diesem Zeitraum kann die Entwicklung der Inzidenz bei den 50-70-Jährigen als leicht ansteigende Gerade beschrieben werden. Bereits im Folgezeitraum kehrt die Inzidenz bereits sprunghaft wieder auf die – sich aus der Betrachtung der vorherigen Zahlenwerte ergebende - Trendlinie zurück. Die Inzidenz bei den 50-70-Jährigen nimmt über die gesamte Zeit (mit Ausnahme des Einbruchs) stetig von 0,74 (95% KI: -0,10-1,57) auf 1,68 pro 100.000 zu (95% KI: 0,44-2,92).

Die Inzidenz der Gruppe der unter 50-Jährigen bleibt bis auf leichte Schwankungen bei Werten um 0,10 pro 100.000 konstant. Bei den über 70-Jährigen ist eine minimale Zunahme der Inzidenz von 0,79 (95% KI: -0,3-1,88) auf Werte um 1,01 pro 100.000 (95% KI: -0,13-2,16) erkennbar.

Damit spiegeln die Daten der weiblichen saarländischen Bevölkerung im Großen und Ganzen den Trend der Inzidenz dieser Beobachtungsgruppe in Gesamtdeutschland wider. Allerdings müssen die, wie eingangs erwähnten sehr geringen Fallzahlen, auf welche sich die Auswertung stützt, bei solchen Aussagen stets mitberücksichtigt werden. So kann bereits die Registrierung eines Krankheitsfalles bei Frauen im Saarland im Jahr mehr bzw. weniger eine große Veränderung der Inzidenz bewirken.

5.3 Sterbefälle und Mortalität in den Bundesländern und Gesamtdeutschland

Die Mortalität der oropharyngealen Tumoren ist in Abbildung 43 für den gesamten, fünfzehnjährigen Beobachtungszeitraum nach Geschlechtern (blau: Männer; pink: Frauen) getrennt in den einzelnen 5-Jahres-Altersgruppen dargestellt.

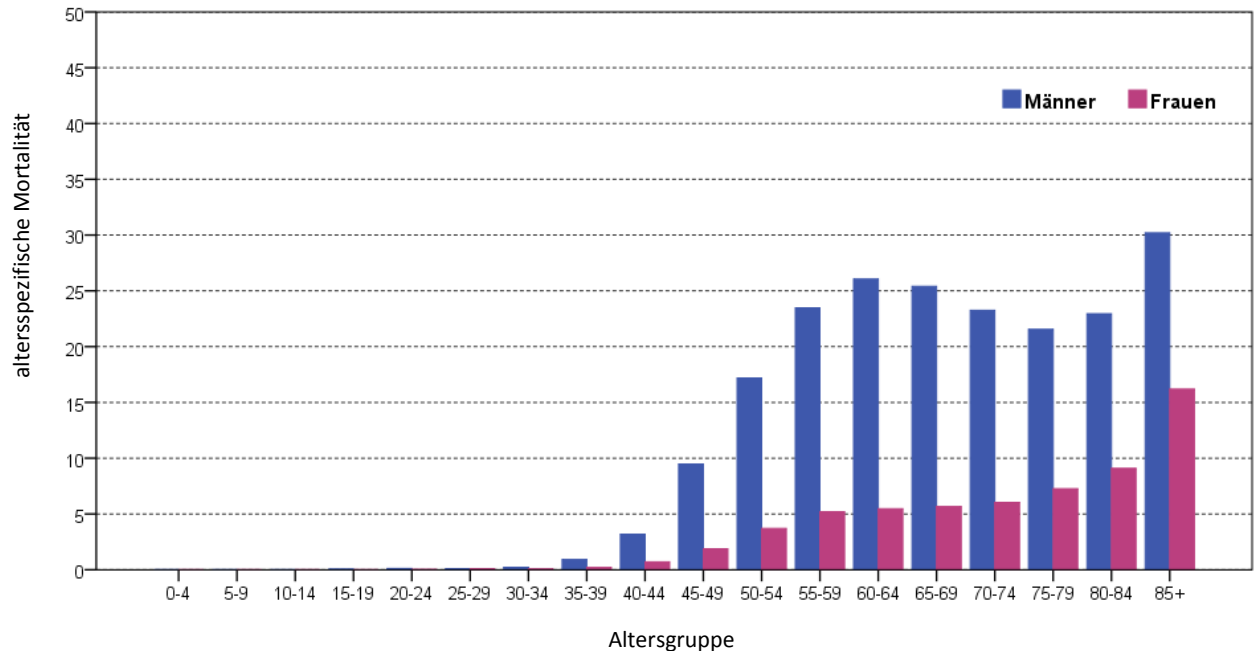


Abbildung 43: Altersspezifische Mortalität oropharyngealer Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen

Die Mortalität bei Männern in Deutschland ist dabei in der Altersgruppe der über 85-Jährigen mit Abstand am größten. So verstarben in dieser Altersgruppe im Zeitraum 1996 bis 2010 rund 30 an Kopf-Hals Tumoren erkrankte Männer pro 100.000 Einwohner. Ein zweiter Gipfel der Mortalitätskurve findet sich bei den 60-64-jährigen Männern. In dieser Altersgruppe mit der gleichzeitig höchsten Inzidenz der Kopf-Hals Tumoren bei Männern in Deutschland verstarben ca. 26 Erkrankte pro 100.000 Einwohner. Generell ist zu sagen, dass die Mortalität ähnlich wie auch die Inzidenz der oropharyngealen Tumoren bei den Männern in Deutschland etwa ab dem 40. Lebensjahr deutlich ansteigt und zwei Höhepunkte erreicht. Einmal in der Mitte der 6. Lebensdekade und dann im hohen Alter bei den über 85-Jährigen.

Bei der weiblichen Bevölkerung in Deutschland nimmt die Mortalität ab dem 40. Lebensjahr relativ konstant zu. Mit Erreichen des 80. Lebensjahres kommt es noch einmal zu einer starken Zunahme der Mortalität, bevor diese den Höhepunkt dann in der Altersgruppe der über 85-jährigen Frauen erreicht. Die Mortalität liegt in dieser Altersgruppe bei ca. 16 pro 100.000.

Abbildung 44 stellt das Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität (jeweils altersstandardisiert) der oropharyngealen Tumoren bei Männern in Deutschland dar. Deutlich erkennbar ist dabei, dass sich das Verhältnis dieser beiden Kennzahlen in allen hier ausgewerteten Bundesländern etwa gleich verhält. So entspricht die Mortalität der Kopf-Hals Tumoren bei den Männern in Gesamtdeutschland stets etwas mehr als einem Drittel der Inzidenz dieser Tumoren. Nur in Schleswig-Holstein ist die Mortalität etwas geringer.

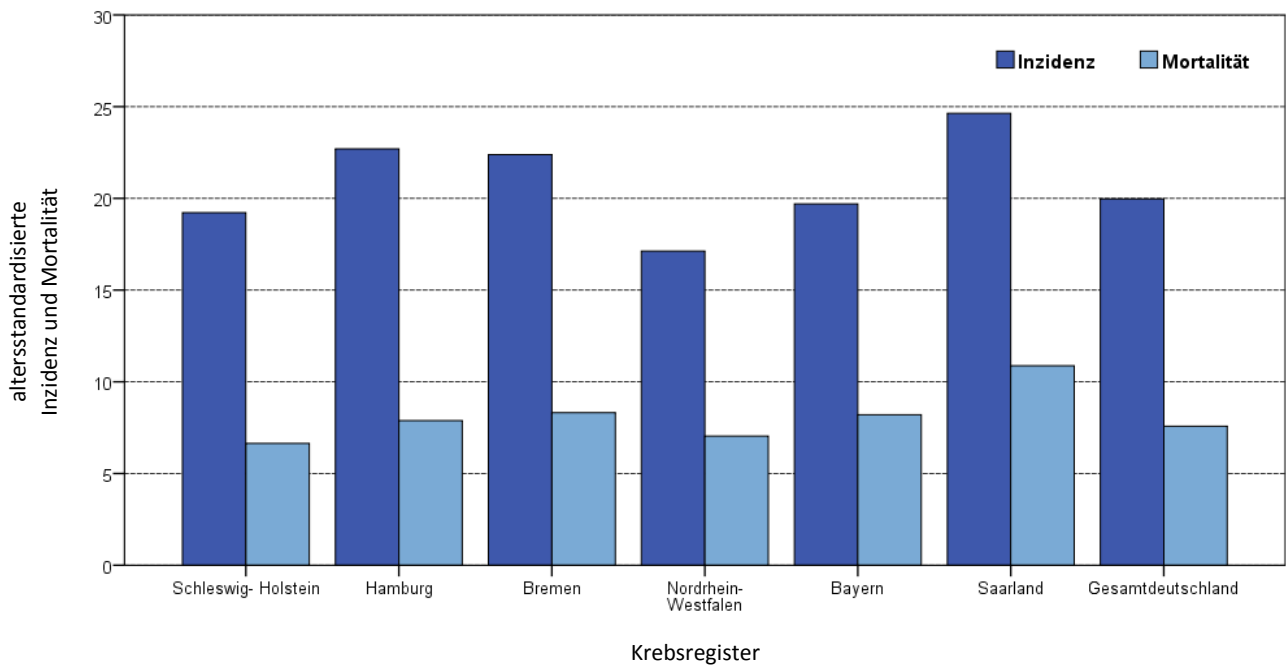


Abbildung 44: Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität oropharyngealer Tumoren – Bundesländer und Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer

Betrachtet man im Vergleich zu den Männern Abbildung 45, welche sich aus der Analyse der weiblichen Erkrankungs- und Sterbefälle ergibt, so zeigt sich ein nahezu identisches Bild. Auch hier kann das Verhältnis von Inzidenz zu Mortalität (jeweils altersstandardisiert) in den verschiedenen Bundesländern als ausgeglichen beschrieben werden. So entspricht hier die Mortalität jeweils knapp einem Drittel der zugehörigen Inzidenz. Einzige Ausnahmen stellen die Bundesländer Nordrhein-Westfalen und das Saarland dar, hier liegt die Mortalität etwas über einem Drittel der Inzidenz.

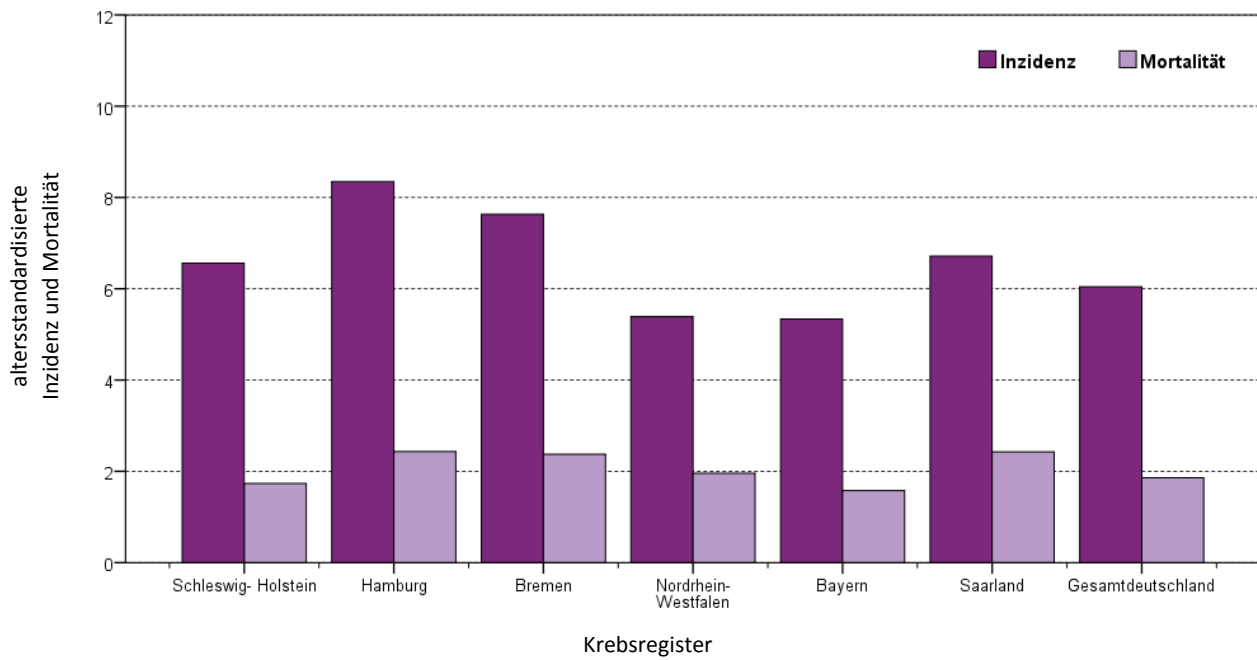


Abbildung 45: Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität oropharyngealer Tumoren – Bundesländer und Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen

Eine mögliche Schlussfolgerung, die sich aus dem Vergleich des Verhältnisses von Inzidenz zu Mortalität ergibt, ist die Aussage über eine in gesamt Deutschland gleichermaßen vorhandene, flächendeckend als gleichwertig anzusehende Versorgungs- und Therapiegrundlage der an Kopf-Hals Tumoren erkrankten Patienten.

6. Diskussion

Nach der detaillierten Darstellung der einzelnen Ergebnisse werden im Folgenden die gesamtdeutschen Daten direkt mit denjenigen aus dem Saarland verglichen und es wird diskutiert, ob die saarländischen Daten, welche aus dem Krebsregister mit der längsten vollständigen Registrierung stammen, den gesamtdeutschen Trend bestätigen können. Gleichfalls wird der nationale Vergleich mit einer Studie aus Thüringen angestellt. Ein weiteres Ziel ist es, die Ergebnisse der hier vorliegenden Auswertung mit Daten internationaler Studien zu vergleichen, um dann im nächsten Schritt Gemeinsamkeiten und Unterschiede erkennen und darstellen zu können. So sollen mögliche Konsequenzen für den zukünftigen Umgang mit an dieser Tumorentität Erkrankten sowie etwaige Möglichkeiten hinsichtlich neuer Präventionsmaßnahmen, die sich aus diesen Erkenntnissen ergeben können, herausgearbeitet und zusammengefasst werden.

6.1 Kernaussagen für Deutschland und Vergleich mit dem Saarland

Betrachtet man die altersstandardisierte Inzidenz aller oropharyngealen Tumoren in Gesamtdeutschland, so zeigen sich mitunter grundlegende Unterschiede bei den betrachteten Gruppen. Die Inzidenz nimmt sowohl bei den Männern (Altersgipfel 60-64 Jahre) in Deutschland als auch bei den saarländischen Männern über den gesamten Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2010 signifikant ab. Werden hingegen nur die potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome an den Lokalisationen „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ beziehungsweise „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ untersucht, so ist bei Männern (Altersgipfel 60-64 Jahre) und Frauen (Altersgipfel 60-64 Jahre, im Vergleich zur Altersgruppe der über 85-Jährigen bei Betrachtung aller oropharyngealen Tumoren) in Deutschland jeweils eine signifikante Zunahme der Inzidenz auszumachen.

Neben der Analyse der altersstandardisierten Inzidenzen geht es bei der Datenauswertung auch darum, ob und inwiefern es in den letzten Jahren zu einem Wandel der Altersstruktur der an dieser Tumorart erkrankten Patientinnen und Patienten kam. Dies hängt vor allen Dingen mit der Klärung der Frage zusammen, ob es eine grundsätzliche Veränderung in der Bevölkerung hinsichtlich einer verstärkten Exposition bestimmter Altersgruppen gegenüber bisher noch unbekanntem Risikofaktoren oder sonstigen Einflüssen gibt, die die Entstehung solcher Tumoren begünstigen können bzw. erst ermöglichen und fördern. Ein Schwerpunkt liegt bei den Auswertungen dieser Arbeit daher auf der Beschreibung und Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer Infektion mit humanen Papillomviren im Bereich des Oropharynx und dem möglicherweise gehäuftem Auftreten spezieller oropharyngealer Tumoren an sogenannten HPV-assoziierten Tumorlokalisationen (Tonsille und Waldeyer-Rachenring und Zungengrund und Zungengrundtonsille).

Hinsichtlich der veränderten Altersstruktur der Tumorpatienten kann beispielsweise gezeigt werden, dass es bei den unter 50-jährigen Männern in Deutschland und im Saarland insgesamt zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit der oropharyngealen Tumoren kommt. Bei den Saarländern kommt es in der Beobachtungszeit sogar zu einer Halbierung der altersspezifischen Inzidenz. Im Unterschied dazu steigen die Inzidenzen aller oropharyngealen Tumoren bei Frauen, welche älter als 50 Jahre sind, sowohl in Deutschland als auch im Saarland signifikant an. In der Altersgruppe der 50-70-jährigen Saarländerinnen kommt es sogar zu einer Verdopplung der Inzidenz.

In der Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome findet sich in der Altersgruppe der 50-70-Jährigen Männer in Deutschland eine signifikant zunehmende Inzidenz über die Zeit. Dies spiegelt sich auch in den beiden Untergruppen wider – sowohl die Inzidenz in der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ als auch die Inzidenz der Gruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ steigt bei den 50-70-jährigen Männern in Deutschland signifikant an.

Bei Betrachtung der Entwicklung der Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome bei Frauen in Deutschland fällt bei den über 50-Jährigen im Verlauf des 15-jährigen Beobachtungszeitraumes ebenfalls eine signifikante Zunahme der Inzidenz auf. Die Inzidenz nimmt hier in der Altersgruppe der 50-70-Jährigen und in der über 70-Jährigen signifikant zu, es kommt jeweils zu einer Verdopplung des Ausgangswertes. Auch in der Gruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ ist bei den 50-70-jährigen Frauen in Deutschland eine signifikante Zunahme der Inzidenz zu beobachten.

Widersprüchliche beziehungsweise im Gegensatz zueinander stehende Ergebnisse des Vergleichs der deutschen mit den saarländischen Daten ergeben sich bei Betrachtung der Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenzen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome bei den Männern. Entgegen der eben beschriebenen signifikanten Zunahme der Inzidenz bei den Männern in Deutschland ist im Saarland ein Abwärtstrend (nicht-signifikant) erkennbar. Auch die altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome bei Männern im Saarland verzeichnet einen deutlichen, jedoch nicht-signifikanten Rückgang. Besonders ausgeprägt ist dieser in der Altersgruppe der 50-70-Jährigen. Entgegen dem gesamtdeutschen Trend fällt die Inzidenz über die Zeit der Beobachtung auch in den beiden Untergruppen „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ und „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ stets ab (jeweils nicht-signifikant).

Im Gegensatz zu den Männern sind die Fallzahlen, auf welche sich die Auswertung für Frauen im Saarland hier stützt, insgesamt zu gering, um sichere Aussagen über eine Trendentwicklung treffen zu können.

Die Entwicklungen der altersspezifischen Inzidenz der oropharyngealen Tumoren bei Männern und Frauen in Gesamtdeutschland – wie sie in Abbildung 7 und in den Diagrammen im Anhang dargestellt sind – lassen mitunter Rückschlüsse auf die Exposition der einzelnen Altersgruppen gegenüber verschiedenen

Risikofaktoren zu. Die unterschiedlichen Kurvenverläufe in den Anfangsjahren des Beobachtungszeitraumes erlauben Rückschlüsse auf möglicherweise geschlechterbezogene Risikofaktoren. Der in jugendlichem Alter begonnene, langjährig fortgeführte Konsum von Tabak und Alkohol und die kumulative Wirkung dieser Noxen über die Jahre hinweg können beispielsweise als Ursache für den Inzidenzgipfel der Männer in der Altersgruppe der ca. 60-65-Jährigen angesehen werden (72). Bei Frauen hingegen könnte das gehäufte Auftreten der Tumoren in hohem Alter eher als Alterserscheinung gewertet werden. Innerhalb der weiblichen Bevölkerung konnte in den letzten Jahrzehnten jedoch ein verändertes Konsumverhalten hinsichtlich Tabak und Alkohol beobachtet werden (73). Die Verschiebung des Inzidenzgefells hin zu jüngerem Alter bei Erstdiagnose könnte aufgrund der 20-30-jährigen Latenzzeit bis zum Auftreten noxenbedingter Karzinome daher mitunter gut auf die Auswirkungen des Lebenswandels junger Frauen zurückgeführt werden.

Eine mögliche Schlussfolgerung der Vergleiche des Verhältnisses von Inzidenz zu Mortalität ist die Aussage über eine in gesamt Deutschland gewährleistete und flächendeckend als gleichwertig anzusehende Versorgung und Therapie der an Kopf-Hals Tumoren erkrankten Patientinnen und Patienten. Um dieser Aussage allerdings weitere Grundlage zu verschaffen und um dieser detaillierter nachgehen zu können, wäre eine weitere, sich anschließende Stufe der Datenauswertung hinsichtlich der Häufigkeit, mit der unterschiedliche Therapieansätze jeweils zur Anwendung kommen, wünschenswert. Leider ist es jedoch aufgrund großer Lücken im Bereich der Dokumentation der verschiedenen, im Einzelfall angewandten Therapien nicht möglich, eine vergleichende Analyse dieser durchzuführen. Gerade auch dem Zusammenhang zwischen dem individuell für den Patienten ausgewählten Therapieansatz und dem Überleben des an einem Kopf-Hals Tumoren erkrankten Patienten kann leider aufgrund mangelnder Daten nicht weiter nachgegangen werden.

6.2 Nationaler Vergleich der Daten mit einer Studie aus Thüringen

Abgesehen von den in dieser Arbeit ausgewerteten Ergebnissen sind zum Thema „Epidemiologie der Kopf-Hals Tumoren in Deutschland“ aktuell nur wenige Daten verfügbar. Neben der regelmäßig von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und dem Robert Koch-Institut gemeinsam veröffentlichten, aktuellen Auswertung der Krebsregisterdatensätze in „Krebs in Deutschland“ liegen im nationalen Bereich nur die Ergebnisse zweier Studien aus Thüringen zu dieser gezielten Fragestellung vor.

Beruhend auf den Daten bevölkerungsbezogener Krebsregister in Thüringen befasst sich die Studie der Arbeitsgruppe um Guntinas-Lichius mit den Veränderungen des Auftretens, der Behandlungsregime und dem Überleben der an Kopf-Hals Tumoren Erkrankten in Thüringen (74). Für den Beobachtungszeitraum

von 1996 bis 2011 wurden insgesamt 6291 Fälle registriert (davon 5089 Fälle bei Männern, 1202 bei Frauen). Für die bevölkerungsbezogene Studie konnten davon ca. 88%, sprich 5511 Fälle ausgewertet werden, welche auf Tumoren (entsprechend der „International Classification of Disease for Oncology“ ICD-0) der Lippe, der Mundhöhle, des Pharynx (Naso-, Oro-, Hypo-), des Larynx, der Speicheldrüsen und der Nase samt den Nasennebenhöhlen zurückzuführen waren. (74) Beim Vergleich der thüringischen Daten mit denjenigen dieser Arbeit und auch den Ergebnissen aus „Krebs in Deutschland“ ist zu beachten, dass darin jeweils die Lokalisationen Larynx und Nase samt Nasennebenhöhlen ausgeschlossen und nur die Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (entsprechend der ICD-10: C00-C14) analysiert wurden.

Die thüringische Studie von Guntinas-Lichius et al. beschreibt für den Beobachtungszeitraum 1996-2011 eine signifikante Zunahme der rohen (nicht altersbezogenen) Inzidenz von 13,77 auf 20,39 pro 100.000 Einwohner (Relatives Risiko (RR): 1,34, 95% Konfidenzintervall (95% KI) = 1,25-1,45). Bei Männern stieg die rohe Inzidenz in der Zeit von 1996 bis 2011 von 23,04 auf 32,99 pro 100.000 (RR: 1,31, 95% KI = 1,21-1,42), bei Frauen von 5,00 auf 8,10 pro 100.000 (RR: 1,43, 95% KI = 1,27-1,62). (74)

Im Falle der geschlechterbezogenen Auswertungen finden sich in dieser Studie keine Angaben zur Signifikanz der beobachteten Entwicklungen. Die Vergleichbarkeit der thüringischen Studie mit den Daten der hier vorliegenden Arbeit ist aufgrund der Analyse der rohen Inzidenzen im Vergleich zu den hier ausgewerteten altersstandardisierten und altersspezifischen Inzidenzen erheblich eingeschränkt.

Die altersstandardisierte Inzidenz für Männer und Frauen gemeinsam betrachtet nahm in Thüringen insgesamt von 13,35 auf 15,50 pro 100.000 Bewohner zu (74). Im Gegensatz dazu nahm die altersstandardisierte Inzidenz für Männer und Frauen in Deutschland und im Saarland jeweils ab. In Gesamtdeutschland fiel die für Männer und Frauen gemeinsam berechnete Inzidenz von 26,65 auf 25,40, im Saarland von 33,19 auf 29,05 pro 100.000 Bewohner ab. In wie weit sich allerdings der in Deutschland und im Saarland gleichermaßen beobachtbare Trend der signifikanten Abnahme der Inzidenz bei den Männern und der nicht-signifikanten Zunahme der Inzidenz bei Frauen eventuell auch aus den Daten aus Thüringen herausarbeiten ließe ist unklar. Auch da die Einteilung der Subgruppen sehr unterschiedlich ist, ist ein genauer Vergleich der saarländischen und gesamtdeutschen Daten mit den aus Thüringen stammenden sehr schwierig.

Sowohl die Zunahme der rohen als auch die der altersstandardisierten Inzidenz werden laut Guntinas-Lichius et al. bei beiden Geschlechtern von einer signifikanten Zunahme der Inzidenz der Tumoren im Bereich des Oropharynx und der Mundhöhle bestimmt. Bei Tumoren des Oropharynx stieg die altersstandardisierte Inzidenz von 3,17 auf 4,68 pro 100.000 Bewohner, bei den Tumoren der Mundhöhle nahm sie von 3,33 auf 4,49 pro 100.000 Einwohner zu. (74).

In der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich im Gegensatz dazu bei Männern in Gesamtdeutschland signifikante Abnahmen der Inzidenzen in den beiden Gruppen „Rachen“ (umfasst Lokalisationen Oropharynx (ohne Zungengrund und Tonsille), Naso-, Hypopharynx und Recessus piriformis) und „Mund“ (hier zusammengesetzt aus den Lokalisationen Lippe, Zunge, Zahnfleisch, Mundboden, Gaumen und nicht näher bezeichneten Teilen des Mundes). Auch bei saarländischen Männern kam es unter anderem zu einer signifikanten Abnahme der Inzidenz der Gruppe „Mund“. Die Daten aus Thüringen weisen damit genau entgegengesetzte Trends auf, wie sie für das Saarland und Deutschland beschrieben werden konnten. Bei Frauen in Deutschland konnten für die Lokalisationen „Zungengrund“ und „Tonsille“, welche streng definitionsgemäß dem Oropharynx zuzuordnen sind, signifikante Zunahmen der altersstandardisierten Inzidenzen beobachtet werden. Dieser Trend gleicht damit demjenigen in Thüringen, welcher allerdings für beide Geschlechter gemeinsam beschrieben wird.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Auswertungen für Deutschland und das Saarland erfolgte bei der thüringischen Datenanalyse keine Unterscheidung zwischen potentiell HPV-assoziierten und eher als unabhängig von einer HPV-Infektion anzusehenden Tumoren. Dafür wurden die thüringischen Daten hinsichtlich der Prognose des Überlebens der Patienten sowie der angewandten Therapien untersucht.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten lag in Thüringen bei 49,1%, nach 10 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 34,1% (74). In „Krebs in Deutschland“ finden sich für den Zeitraum 2011-2012 dazu vergleichbare Werte. So wird das Gesamtüberleben für Männer in Deutschland nach 5 Jahren mit ca. 43%, nach 10 Jahren mit ca. 29% angegeben. Bei Frauen liegen die Werte höher. Nach 5 Jahren liegt das Gesamtüberleben bei Frauen in Deutschland bei ca. 55%, nach 10 Jahren bei ca. 40%. (1) Als negative Risikofaktoren für die Überlebensprognose wurden in einer ebenfalls thüringischen Studien die Faktoren männliches Geschlecht, Alter >65 Jahre, nicht operative Therapie und TNM-Stadium ermittelt (24).

6.3 Vergleich mit Daten und Ergebnissen internationaler Studien

Wie in Kapitel 3.3 bereits erwähnt, können in den letzten Jahren einige grundlegende Veränderungen im Hinblick auf das Vorkommen und die Verteilung der Kopf-Hals Tumoren und das Überleben der an diesen Tumoren erkrankten Patienten auf internationaler Ebene beobachtet werden. Um nun Trends, wie sie in der hier vorliegenden Arbeit für Deutschland beschrieben werden, korrekt bewerten und einordnen zu können, sollen diese mit den Ergebnissen internationaler Studien verglichen werden.

6.3.1 Vergleichsstudien anderer Länder

Um die gesamtdeutschen Datenauswertungen im internationalen Kontext vergleichen zu können, wurden gezielt sechs, mit der hier vorliegenden Analyse vergleichbare, epidemiologische Studien aus fünf Ländern

ausgewählt. Neben zwei Studien aus Europa werden im Folgenden Studienergebnisse aus den USA, Kanada und Australien vorgestellt. Zudem erfolgt die Bewertung der Vergleichbarkeit der Studien sowie ihrer Ergebnisse untereinander.

6.3.2 Vergleichbarkeit der Studien

Grundsätzlich handelt es sich bei den vorliegenden Studien um epidemiologische Arbeiten, wobei die Daten jeweils aus den nationalen Krebsregistern stammen. Der Beobachtungszeitraum der Studien variiert und erstreckt sich insgesamt von 1978 bis 2012 und überdeckt daher den für Deutschland ausgewerteten Zeitraum von 1996 bis 2010.

Wie auch in der hier vorliegenden Arbeit liegen in den internationalen Datensätzen größtenteils keine Angaben zum HPV-Status der Tumoren vor. Die Einteilung in Gruppen erfolgte daher nach Angaben zu denjenigen Lokalisationen, welche in der Literatur gehäuft mit HPV-positiven Tumoren in Verbindung gebracht werden. Als Beispiel sei hier die „Classification of Ryerson et al.“ aus dem Jahre 2008 zu erwähnen, welche auch der hier vorliegenden Studie als Orientierung gilt. (49)

Unterschiede der Studien liegen in der genauen Auswahl der Tumoren hinsichtlich der ICD Kodierungen und der Morphologie (s. Kapitel 6.3.3), sowie deren Einteilung in unterschiedliche Subgruppen.

Um – bei der Vielfalt der unterschiedlichen Studiendesigns – überhaupt eine aussagekräftige Datengrundlage für den Vergleich der deutschen Daten mit den Ergebnissen internationaler Studien zu erhalten, wurden folgende Hauptaspekte für den Vergleich herangezogen:

1. Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenzen aller oropharyngealen Tumoren versus Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenzen der potentiell HPV-assoziierten Tumoren.
2. Geschlechterspezifischer Vergleich dieser beiden erstgenannten Gruppen bei Männern und Frauen.

Ein internationaler Vergleich über die Entwicklung der Altersstruktur ist – aufgrund der jeweils unterschiedlich gehandhabten, studienspezifischen Einteilung und Zusammenfassung der Altersstufen in unterschiedliche Altersgruppen – nicht aussagekräftig möglich und sinnvoll. Die Ergebnisse der altersspezifischen Auswertung aus Deutschland können daher nur in einzelnen Aspekten den Daten jeweils eines anderen Landes gegenübergestellt und mit diesem verglichen werden.

6.3.3 Kernaussagen und Schlussfolgerungen der Studien

Studie aus Dänemark

In der dänische Studie von Blomberg et al. wurden für den Zeitraum von 1978-2007 alle Kopf-Hals Tumoren, welche nach ICD 10 den Lokalisationen C00-C14 und C30+32 zuzuordnen sind, ausgewertet (49). Dabei ist ein deutlicher Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzen bei beiden Geschlechtern zu beobachten. Bei Männern nahm die altersstandardisierte Inzidenz der an Kopf-Hals Tumoren Erkrankten mit einer jährlichen Steigerung um 0,4% (AAPC) von 13,32 (1978-1982) auf 18,84 (2003-2007) pro 100.000 Bewohner zu. Vor allen Dingen bei den <60-Jährigen war dieser Trend ausgeprägt zu beobachten. Damit stehen die dänischen Daten genau im Widerspruch zu den deutschen Ergebnissen, welche bei den <50-jährigen Männern eine signifikante Abnahme der Inzidenz beschreiben.

Bei den dänischen Frauen stieg die altersstandardisierte Inzidenz mit 1,3% (AAPC) pro Jahr ebenfalls deutlich an, von 4,0 (1978-1982) auf 6,75 (2003-2007) Erkrankte pro 100.000 Bewohner. Im Vergleich mit Deutschland muss hierbei beachtet werden, dass bei den Dänen auch die Lokalisationen C30 (bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres) und C32 (bösartige Neubildung des Larynx) mit in die Berechnungen eingingen.

Zudem erfolgte in der dänischen Arbeit die gesonderte Auswertung der Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Assoziation zu humanen Papillomviren. Die Einteilung erfolgte dabei in drei Gruppen:

- a) HPV-assoziierte Tumoren (ICD 10: C09, C14.2, C01.9, C02.4, C02.8, C10.2, C10.8, C10.9, C14.0, C14.8),
- b) Potentiell HPV-assoziierte Tumoren (ICD 10: C02.0, C02.1, C02.3, C02.9, C03, C04, C05.0, C06, C32, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C10.0),
- c) Potentiell HPV-unabhängige Tumoren.

Für die bessere Vergleichbarkeit mit den Daten aus Deutschland wurden die beiden Gruppen der HPV-assoziierten Tumoren und die der potentiell HPV-assoziierten Tumoren zusammengefasst (vgl. Tabelle 7). Insgesamt betrachtet haben die mit humanen Papillomviren in Verbindung stehenden Plattenepithelkarzinome in Dänemark sowohl bei Männern als auch bei Frauen stark zugenommen. Vor allen Dingen bei den <60-Jährigen war eine starke Zunahme der Plattenepithelkarzinome der Tonsille und des Waldeyer-Rachenrings (bei Männern signifikant, bei Frauen nicht signifikant) zu beobachten. Bei Männern stieg die altersstandardisierte Inzidenz bei HPV-assoziierten Tumoren jährlich um 4,4% (AAPC) an, bei den potentiell HPV-assoziierten Tumoren um 0,7% (AAPC). Bei den Frauen nahm die

altersstandardisierte Inzidenz der HPV-assoziierten Tumoren jährlich um 4,1% (AAPC) und bei den potentiell HPV-assoziierten Tumoren um 0,9% (AAPC) pro Jahr zu. (49)

Studie aus den USA

Ryerson et al. vergleichen in ihrer Studie die geschlechterspezifischen, altersstandardisierten Inzidenzen der Plattenepithelkarzinome an potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen mit denjenigen an HPV-unabhängigen Lokalisationen (75). Eine allgemeine Aussage darüber zu treffen, wie sich die Inzidenz aller Kopf-Hals Tumoren im Beobachtungszeitraum 1998 bis 2003 insgesamt in den USA verändert hat, ist mit den in der Studie vorliegenden Daten nicht möglich.

Als potentiell HPV-assoziierte Tumorlokalisationen werden in der Studie die folgenden Lokalisationen beschrieben:

- a) Tonsille und Waldeyer-Rachenring,
- b) Zungengrund und Zungengrundtonsille,
- c) andere Bereiche des Oropharynx.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Gruppengröße der drei genannten Gruppen lassen sich allgemeine Aussagen zur Entwicklung der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome in den USA treffen. Bei Männern zeigte sich für den Zeitraum 1998-2003 insgesamt eine Zunahme der altersstandardisierten Inzidenz (AAPC: a) 3,7%, b) 3,2%, c) -2,9%, wobei Gruppen a) und b) gleich groß, c) umfasst nur ca. 1/3 der Fallzahlen von a)). Bei Frauen blieb die altersstandardisierte Inzidenz insgesamt betrachtet konstant (AAPC: a) 0,1%, b) 1,4%, c) -2,8%, wobei alle Gruppen nahezu gleichgroße Fallzahlen umfassen).

Das in der amerikanischen Analyse der potentiell HPV-assoziierten invasiven oropharyngealen Tumoren und Tumoren der Mundhöhle beschriebene, konstante Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen wird mit 3:1 beschrieben und entspricht damit dem Ergebnis der gesamtdeutschen Auswertung. Eine altersspezifische Auswertung der Daten erfolgte in der vorliegenden amerikanischen Studie nur für 10-Jahres Altersgruppen und nicht geschlechterspezifisch, wodurch leider keine Vergleichsmöglichkeit mit den deutschen Ergebnissen gegeben ist. (75)

Studie aus Kanada

Die kanadische Studie von Johnson-Obaseki et al., welche sich mit der Epidemiologie der Kopf-Hals Tumoren (hier nach Definition der „International Classification of Diseases for Oncology, Second/Third

Edition“) in Kanada im Zeitraum von 1992 bis 2007 befasst, lässt leider ebenfalls keine allgemeine Aussage über die Entwicklung der Häufigkeit, mit der Kopf-Hals Tumoren in ihrer Gesamtheit über den kompletten Beobachtungszeitraum hinweg auftraten, zu (72).

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für drei große Gruppen, welche sich nicht für eine allgemeine Aussage zusammenfassen lassen:

- a) hochwahrscheinlich HPV-assoziierte Lokalisationen (=Oropharynx), (ICD-O-2/3: C019, C024, C051, C052, C090-103, C108-109, C140, C142)
- b) moderat HPV-assoziierte Lokalisationen (=Mundhöhle), (ICD-O-2/3: C003-004, C020-023, C029-031, C039-041, C049-050, C059-062, C069)
- c) HPV-unabhängige Lokalisationen (ICD-O-2/3: C110-139, C300, C310-329).

Um dennoch eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Auswertungen für Deutschland zu erreichen, wurden die beiden Gruppen, welche HPV-assoziierte Tumorlokalisationen beschreiben, zusammengefasst. Bei kanadischen Männern lässt sich dadurch insgesamt eine Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz der HPV-assoziierten Tumoren feststellen (AAPC: a) 1,5%, b) -2,1% (Gruppengröße nahezu identisch)). Bei Frauen kann eine Zunahme der altersstandardisierten Inzidenz der HPV-assoziierten Tumoren beschrieben werden (AAPC: a) 0,8%, b) -0,4% (Gruppengröße nahezu identisch)).

Bezüglich der Altersstruktur der Erkrankten ist in Kanada ein deutlicher Wandel erkennbar. In der Gruppe der hochwahrscheinlich HPV-assoziierten Tumorlokalisationen fällt das Alter bei Erstdiagnose bei beiden Geschlechtern über den Beobachtungszeitraum hinweg signifikant ab. Männer erkranken insgesamt ca. 3,68 Jahre früher, Frauen ca. 3,52 Jahre früher. Im Gegensatz dazu steigt der Altersmedian bei Erstdiagnose in der Gruppe der moderat HPV-assoziierten Tumorlokalisationen bei beiden Geschlechtern an.

Bei den Tumoren, die keinen Bezug zu HPV zu haben scheinen, nahm das Patientenalter bei Erstdiagnose bei beiden Geschlechtern sogar signifikant zu. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose stieg bei den Kanadiern um ca. 1,92 Jahre, bei den Frauen um ca. 2,08 Jahre. (72)

In der vorliegenden Studie für Deutschland erfolgten keine Auswertungen zur Entwicklung der Altersstruktur bei Tumorerstdiagnose. Lediglich konnte gezeigt werden, dass der Altersgipfel der Inzidenz in der Gruppe aller oropharyngealer Tumoren und der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome bei Männern in Deutschland stets in der gleichen Altersgruppe, sprich bei den 60-64-Jährigen zu finden ist und sich nur bei den Frauen unterscheidet. Bei Frauen liegt der Altersgipfel in

der Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Tumoren bei 60-64 Jahren, in der Gruppe aller oropharyngealen Tumoren in der Altersgruppe der über 85-Jährigen.

Studie aus Frankreich

Die Studie von Jéhannin-Ligier et al. aus Frankreich beschreibt die Entwicklung der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereichs im Zeitraum von 1980 bis 2012 (52). Bei Männern kam es in dieser Zeit dabei insgesamt zu einer Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz, bei Frauen zu einer Zunahme.

Die allgemeinen Aussagen leiten sich aus den Analysen ab, wie sie für die beiden unten genannten Gruppen jeweils erstellt worden sind:

- a) Potentiell HPV-assoziierte Tumoren (ICD-O-3 (vgl. (72))): C01.9, C02.4, C09, C10, C14.2) und
- b) HPV-unabhängige Tumoren (ICD-O-3: C00, C02, C03, C04, C05, C06, C12, C13, C14, C32).

In der Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Tumoren kam es bei den Franzosen zu einer Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz von insgesamt 11,9 (1980) auf 6,2 pro 100.000 Bewohner (2012) mit einer AAPC von -2,0%. Bei den Französinnen stieg die altersstandardisierte Inzidenz in dieser Gruppe von 0,6 (1980) auf 1,6 pro 100.000 (2012) mit einer AAPC von 3,0% an.

In der Gruppe der HPV-unabhängigen Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereichs kam es bei Männern ebenfalls zu einer Abnahme und bei Frauen zu einer Zunahme der Inzidenzen. Die altersstandardisierte Inzidenz der Franzosen fiel von 37,6 (1980) auf 14,3 pro 100.000 (2012) (AAPC -3,0%). Bei Frauen stieg sie mit einer AAPC von 1,4% insgesamt von 1,9 (1980) auf 2,9 pro 100.000 (2012) an.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg nahm in Frankreich auch stets der Anteil der HPV-assoziierten Tumoren an allen Kopf-Hals Tumoren deutlich zu. Waren bei Männern anfänglich ca. 23,7% der Tumoren einer HPV-Infektion zuzuschreiben, waren es 2012 bereits ca. 29,5%. Bei Frauen stieg der Anteil der HPV-assoziierten Tumoren von ca. 22,9% über die knapp 30 Jahre auf insgesamt ca. 31,4% an.

Bei Betrachtung der Altersstruktur der Patienten fällt bei Männern in Frankreich allgemein auf, dass das Erkrankungsalter über die Zeit hinweg zu höherem Alter hin verlagert wird. Das Erkrankungsalter bei Frauen verändert sich hingegen nicht. (52)

Studien aus Australien

Auch australische Studien beschreiben einen deutlichen Wandel bezüglich des Auftretens der Kopf-Hals Tumoren.

Laut der Studie von Hocking et al., welche für den Zeitraum von 1982 bis 2005 die Entwicklung der Kopf-Hals Tumoren in Australien beschreibt, kommt es bei beiden Geschlechtern zu einer signifikanten Zunahme der potentiell HPV-assoziierten Tumoren und zu einer Abnahme der Häufigkeit, mit der Kopf-Hals Tumoren insgesamt auftreten (76). In der Studie werden die Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereichs in zwei große Gruppen unterteilt und gesondert ausgewertet:

- a) Potentiell HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome (Tonsille, Zungengrund, Zungengrundtonsille, andere Lokalisationen des Oropharynx),
- b) Vergleichsgruppe.

Während die altersstandardisierte Inzidenz der Männer in der Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Tumoren signifikant von 3,02 (1982-1987) auf 3,88 pro 100.000 (2000-2005) mit einer AAPC von 1,42% zunahm, kam es gleichzeitig in der männlichen Vergleichsgruppe zu einer Abnahme der Inzidenz von 13,5 (1982-1987) auf 9,75 pro 100.000 (2000-2005) mit einer AAPC von -1,69%. Auch bei Frauen in Australien nahm die Inzidenz in der Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals Bereichs signifikant von 0,88 (1982-1987) auf 1,02 pro 100.000 (2000-2005) mit einer AAPC von 1,04% zu, während die Inzidenz in der Vergleichsgruppe von 3,12 (1982-1987) auf 2,89 pro 100.000 (2000-2005) mit einer AAPC von -0,39% abfiel.

Das Alter bei Erstdiagnose bei Männern hat in der Gruppe der Tumoren, welche mit einer HPV-Infektion assoziiert sind, leicht abgenommen. In der männlichen Vergleichsgruppe und bei Frauen insgesamt stieg das Alter tendenziell an. (76)

Die Tatsache, dass eine HPV-Infektion mit einem hohen Karzinomrisiko verknüpft ist, wird deutlich, wenn der Anteil der HPV-abhängigen Tumoren im Vergleich zur Gesamtheit betrachtet wird. Laut einer ebenfalls aus Australien stammenden Studie von Hong et al. liegt der Anteil der HPV-positiven Plattenepithelkarzinome im Zeitraum 1987-1995 bei ca. 20% (77). Rund 20 Jahre später hat sich dieser Anteil nahezu verdreifacht und liegt bei ca. 63,5% (Zeitraum 2006-2010). So wird in dieser Studie auch beschrieben, dass HPV-positive Tumoren im Vergleich zu den von HPV-unabhängigen Tumoren gehäuft bei Nichtrauchern und nicht regelmäßig Alkohol trinkenden Personen diagnostiziert werden können. Auch haben die in der Studie ausgewerteten HPV-assoziierten Tumoren im Vergleich zu den HPV-unabhängigen eine deutlich bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Diese bezieht sich zum einen auf eine

bessere lokale Kontrollierbarkeit der Tumoren durch die Therapie, sowie auch auf ein verbessertes rückfallfreies Überleben der Patienten nach Abschluss der Therapie. (77)

Wie bereits angesprochen konnten die Daten aus Deutschland – aufgrund mangelnder Dokumentationen in den ursprünglichen Datensätzen der Krebsregister – nicht hinsichtlich des Überlebens oder der Häufigkeit, mit der unterschiedliche Therapieansätze zur Anwendung kamen, ausgewertet werden. Ein Vergleich der international zu dieser Fragestellung veröffentlichten Daten mit Deutschland ist leider nicht möglich. Auch ein Vergleich mit den in „Krebs in Deutschland“ veröffentlichten Daten zum Gesamtüberleben, der an oropharyngealen Tumoren erkrankten Patienten ist nur eingeschränkt möglich. In „Krebs in Deutschland“ wird beispielsweise nicht zwischen potentiell HPV-assoziierten Tumoren und HPV-unabhängigen bzw. –negativen unterschieden.

6.3.4 Vergleich der internationalen Studien mit Deutschland und dem Saarland

Tabelle 7 gibt nach Darstellung der einzelnen Studien einen Überblick über die beiden Hauptaspekte, auf welche sich der Vergleich der deutschen Daten mit denjenigen internationaler Studien zum Thema Kopf-Hals Tumoren stützt. Die altersstandardisierten Inzidenzen der Länder Deutschland, Dänemark, USA, Kanada, Frankreich und Australien werden in den Gruppen „Kopf-Hals Tumoren“ und der zugehörigen Untergruppe der „potentiell HPV-assoziierten Tumoren“ nach Geschlechtern getrennt einander gegenübergestellt. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die Gruppen in den jeweiligen Studien mitunter unterschiedlich definiert sind (vgl. Kapitel 6.3.3). Aussagen zur Signifikanz der jeweils beobachteten Trends in den verschiedenen Ländern können – aufgrund der unterschiedlich gewählten Herangehensweisen der Datenauswertungen beziehungsweise aufgrund deutlich divergierender Fallzahlgrößen, auf welche sich die Inzidenzen jeweils beziehen – nicht sinnvoll verglichen und dargestellt werden. Tabelle 7 kann daher nur einen allgemeinen Überblick darüber liefern, wie sich die Inzidenzen in den Beobachtungszeiträumen allgemein verhalten haben.

Für den abschließenden, internationalen Datenvergleich werden vier Hauptaspekte herangezogen:

- 1) Alle Kopf-Hals Tumoren versus potentiell HPV-assoziierte Tumoren,
- 2) Geschlechterspezifischer Vergleich: Männer versus Frauen.

Land	Kopf-Hals Tumoren *			HPV-assoziierte Tumoren *		
	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt
Deutschland	↓	↑	↓	↑	↑	↑
Saarland	↓	↑	↓	↓	↑	↓
Dänemark	↑	↑	↑	↑	↑	↑
USA	n.a.	n.a.	n.a.	↑	→	↑
Kanada	n.a.	n.a.	n.a.	↓	↑	n.a.
Frankreich	↓	↑	n.a.	↓	↑	n.a.
Australien	↓	↓	↓	↑	↑	↑

* zur Definition der jeweils eingeschlossenen Tumorlokalisationen s. Kapitel 6.3.3
↑/↓/→ = Zunahme der Inzidenz / Abnahme der Inzidenz / Inzidenz gleichbleibend
n.a. = nicht auswertbar, da hierzu keine Aussagen in der Studie getroffen werden (s. Kapitel 6.3.3)

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse der gesamtdeutschen Auswertung mit Ergebnissen internationaler Studien zum Thema Epidemiologie der Kopf-Hals Tumoren unter Berücksichtigung der möglichen Assoziation mit humanen Papillomviren (49) (52) (75) (72) (76)

Am besten lassen sich die Daten aus Deutschland mit den Ergebnissen aus Dänemark, Frankreich und Australien vergleichen.

Sowohl bei Männern in Deutschland als auch bei Männern in Australien zeigte sich eine Abnahme der altersstandardisierten Inzidenz aller Kopf-Hals Tumoren und eine Zunahme der Inzidenz der potentiell HPV-assoziierten Tumoren über die Zeit. In diesen Aspekten gleichen sich die deutschen und australischen Daten exakt.

Bei Frauen finden sich die größten Überschneidungen der Daten aus Deutschland mit denjenigen aus Dänemark. Sowohl bei deutschen als auch bei dänischen Frauen kam es beide Male, sprich bei den Kopf-Hals Tumoren insgesamt und in der Gruppe der potentiell HPV-assoziierten Tumoren, zu einem deutlichen Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzen.

Interessant ist zudem der Aspekt, dass die saarländischen Daten bezogen auf die Entwicklungen der Häufigkeit, mit der Kopf-Hals Tumoren insgesamt und auch an potentiell HPV-assoziierten Lokalisationen auftreten, stärker den französischen Daten gleichen als den deutschen. Während sich die saarländischen Daten bei der Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziiierter Tumoren bei Männern gegensätzlich zu den Entwicklungen in Gesamtdeutschland verhalten, gleichen sie den französischen Daten in allen auswertbaren Aspekten. Besondere Bedeutung könnte diese Beobachtung vor allen Dingen dadurch erlangen, dass das Saarland zum einen durch die enge Nachbarschaft zu Frankreich und zum anderen durch markante Ereignisse der deutsch-französischen Geschichte mitunter stark vom französischen Lebensstil geprägt ist. Inwieweit dieser Aspekt der Lebensweise in der Exposition

gegenüber verschiedener Risikofaktoren für die Entstehung der Kopf-Hals Tumoren eine Rolle spielt, kann jedoch mit dieser Art der Studie nur vermutet, jedoch nicht abschließend geklärt werden.

Ein weltweit sehr homogener Trend ergibt sich bei Betrachtung der Entwicklungen der altersstandardisierten Inzidenzen der HPV-assoziierten Tumoren bei Frauen. Mit Ausnahme der Daten aus den USA kann weltweit eine Zunahme dieser Art der Tumoren bei Frauen beobachtet werden. Bei Männern ist dies nicht der Fall. Während es in Dänemark, den USA, Australien und Deutschland zu einer Zunahme der Inzidenz bei den potentiell HPV-assoziierten Tumoren bei Männern kam, sank die Inzidenz hier gleichzeitig in Frankreich und Kanada ab. Auf welche unterschiedlichen, möglicherweise individuell vom Patienten abhängigen Voraussetzungen diese Entwicklungen nun im Detail gründen, lässt sich aus den vorgestellten Studien nicht ableiten. Dazu wären umfangreichere Datensätze zu den jeweils erkrankten Patienten insgesamt von Nöten.

Der Vergleich mit internationalen Studien verdeutlicht also, dass es mitunter große, länderspezifische Unterschiede gibt, was die Entwicklungen der Kopf-Hals Tumoren anbelangt und unterstreicht den Bedarf weiterer, größer, nationaler Studien, die zusätzlich auch gezielt auf individuelle Risikoprofile der einzelnen Patienten eingehen und es dadurch ermöglichen, die Veränderungen im Auftreten dieser Tumoren in Zukunft besser verstehen und einordnen zu können.

Gerade auch unter dem Aspekt, dass HPV-positive Tumoren insgesamt mit einer besseren Überlebenschance einhergehen (72) (77) (78), ist es in Zukunft umso wichtiger, die Tumoren auf ihren HPV-Status hin zu testen, um zusätzliche, neuere und gezieltere Behandlungsmethoden einsetzen zu können. Auch sollten die Möglichkeiten etwaiger Präventionsmaßnahmen intensiv diskutiert werden.

6.4 Ausblick

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit den Entwicklungen der Inzidenz oropharyngealer Tumoren in Deutschland. Abgesehen davon, dass diese Arbeit wichtige Aussagen zu Trendentwicklungen bezogen auf die Inzidenz der Kopf-Hals Tumoren in Deutschland ermöglicht und Daten aus Deutschland mit denen internationaler Studien vergleicht, kann die Arbeit auch als Grundlage für weitere Analysen angesehen werden. So ergeben sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen durchaus weitere Fragestellungen, welche die Weiterentwicklung dieser Arbeit erstrebenswert machen.

6.4.1 Interessante, weiterführende Fragestellungen

Um beispielsweise genauere Trendanalysen für HPV-assoziierte Tumoren zu ermöglichen, sind genaue Kenntnisse über den HPV-Status der Tumoren unabdingbar. Bisher beruft sich die Einteilung der Gruppe

der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome nur auf Erkenntnisse einzelner Studien, die an bestimmten Lokalisationen einen großen Anteil HPV-positiv getesteter Tumoren ausmachen. Für sichere Aussagen hinsichtlich des Einflusses einer HPV-Infektion auf die Entwicklung oropharyngealer Tumoren muss daher die Frage geklärt werden, wie viele der hier ausgewerteten Tumoren tatsächlich HPV-positiv sind. Am Universitätsklinikum des Saarlandes werden daher bereits prospektiv Kopf-Hals Tumoren auf ihren HPV-Status hin untersucht.

Einhergehend mit der Klärung des HPV-Status geht es um die Etablierung sicherer Nachweismethoden (s. auch Kapitel 6.4.2). Der Nachweis, dass Karzinome durch humane Papillomviren getrieben sind, ist bisher nicht leicht. So ist der Nachweis von HPV16-DNA als Marker für eine HPV-Infektion nur bedingt aussagekräftig. Wichmann et al. beschrieben dazu, dass zwar HPV16-DNA vorhanden sein kann, das HPV-Virus aber wiederum inaktiv vorliegen kann beziehungsweise nicht an der Karzinogenese beteiligt sein muss. Erst der zusätzliche Nachweis von HPV-RNA – als Goldstandard gilt derzeit der Nachweis von E6/E7 mRNA Transkripten (79) – belegt demnach eine aktive Infektion mit humanen Papillomviren. Tumoren, welche positiv auf HPV-DNA und HPV-RNA bzw. den Surrogatmarker p16 getestet werden können, unterscheiden sich sowohl auf molekularer Ebene als auch in klinischer Sicht deutlich von HPV-negativen. (80)

Schließlich hat die Kenntnis des HPV-Status der Tumoren Auswirkungen auf die Wahl des geeigneten Therapieverfahrens. So erlaubt der Nachweis bestimmter viraler Proteine beziehungsweise Antigene im Tumor zielgerichtete und damit in der Gesamttoxizität verminderte Behandlungsansätze. Möglicherweise könnte die im Vergleich zu den HPV-unabhängigen Tumoren bessere Prognose bei HPV-positiven Tumoren dadurch zusätzlich verbessert werden.

Wenn es um die Prognoseverbesserung der an diesen Tumoren erkrankten Patienten geht, spielt auch die frühzeitige Diagnostik eine große Rolle. Aufgrund mangelnder Symptome in der Frühphase werden viele Kopf-Hals Tumoren erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt. Maßnahmen zur Früherkennung bzw. Vorsorge wären in Zukunft wünschenswert.

6.4.2 Ansätze zur Früherkennung und mögliche Präventionsmaßnahmen

Im Sinne der Prävention und Reduktion HPV-induzierter oropharyngealer Tumoren spielt die gezielte Aufklärung hinsichtlich der Übertragung von HPV-Infektionen eine entscheidende Rolle. So gelten Oralsexpraktiken und häufig wechselnde Geschlechtspartner mit als Hauptauslöser für orale HPV-Infektionen (81).

Auch ergibt sich die Frage nach einer möglichen Früherkennung, wie sie beispielsweise beim ebenfalls durch humane Papillomviren induzierten Zervixkarzinom angewandt wird. Könnten im Falle der oropharyngealen, HPV-assoziierten Tumoren auch Abstriche wegweisend und sinnvoll sein, wenn es um die rechtzeitige Erkennung entartender Mundschleimhaut geht? Linxweiler et al. beschreiben dazu einen Ansatz, wobei der Nachweis einer HPV-Infektion auf der zytologischen Analyse eines Abstrichpräparats (ähnlich dem PAP-Abstrich in der Diagnostik des Zervixkarzinoms) beruht (71). Mit Hilfe einer orientierenden PCR zum Nachweis von HPV-DNA und dem sich anschließenden gleichzeitigen Nachweis von p16INK4a (Nachweis einer latenten HPV-Infektion) und der Bestimmung von Ki67 (Marker für Höhe der Zellteilungsrate, vor allem bei Infektion mit HR HP-Viren erhöht) kann eine Vorhersage über die Schwere der vorliegenden HPV-Infektion getroffen werden (HPV-DNA positiv, p16INK4a/Ki67 negativ: oberflächliche Kontamination; HPV-DNA positiv, p16INK4a positiv/Ki67 negativ: latente Infektion; HPV-DNA positiv, p16INK4a/Ki67 positiv: Infektion mit Hochrisiko-HPV und Gefahr für Entstehung einer intraepithelialen Neoplasie). Mit den daraus ableitbaren, genauen Kenntnissen über die Ausprägung einer HPV-Infektion lassen sich wichtige Entscheidungen hinsichtlich des individuellen Therapieansatzes treffen, was wiederum die Prognose des Erkrankten positiv beeinflussen kann. Limitationen für diese Art der Diagnostik ergeben sich aus der Tatsache, dass Kopf-Hals Tumoren erst spät makroskopisch auffällig werden und daher Abstriche zu frühen Zeitpunkten falsch negativ sein können. (71)

Zugleich sollte aber auch eine Überdiagnostik vermieden werden, wenn es um die rechtzeitige Erkennung möglicherweise karzinogener HPV-Infektionen geht. Laut der Studie von Gillison et al., welche sich unter anderem mit dem Nachweis von HPV 16 E6 Antikörpern im Serum der Patienten als mögliche Screeningmethode befasst, müssten aktuell ca. 10.500 Personen gescreent werden, um einen Tumor zu entdecken (81).

Abgesehen von Früherkennungsmaßnahmen wird in Zukunft auch die Frage um das Aussprechen einer generellen Impfempfehlung von großer Bedeutung sein. Im Falle der Prävention des Zervixkarzinoms kommt der HPV-Impfung eine immense Bedeutung zu. Das Auftreten von höhergradigen CIN-Läsionen konnte durch die Einführung der HPV-Impfung deutlich reduziert werden. Auch konnte eine Kreuzimmunität vor anderen, nicht direkt geimpften HPV-Typen beobachtet werden. (82) Aktuell wird der Nutzen der Impfung vor extrazervikalen, sprich vaginalen, penilen oder analen HPV-Infektionen als sehr hoch angesehen (50).

In Deutschland besteht seit 2007 eine generelle Impfempfehlung für Mädchen zwischen dem vollendeten 9. und 14. Lebensjahr für die HPV-Impfung (zuvor lag das Mindestalter bei 12 Jahren). Neben dem quadrivalenten Impfstoff (HPV 16, 18, 6, 11) ist seit Juli 2017 auch der nonavalente Impfstoff (HPV 16, 18,

6, 11, 31, 33, 45, 52, 58) von der Ständigen Impfkommission STIKO zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs empfohlen. (83)

In Österreich werden seit dem Sommer 2016 im Rahmen des nationalen Impfplans bereits Mädchen und Jungen zwischen dem vollendeten 9. und 12. Lebensjahr mit dem nonavalenten Impfstoff geimpft (84).

Auch in den USA und Australien werden Jungs und Männer bereits gegen HPV geimpft. In den USA gilt eine generelle Impfempfehlung für alle Kinder zwischen 11 und 12 Jahren (85). In Australien sieht der bestehende, nationale Impfplan die Impfung für Mädchen (seit 2007) und Jungen (seit 2013) im Alter von 12-13 Jahren vor (86). Ab 2018 soll auch in Australien der nonavalente Impfstoff den bisher verwendeten quadrivalenten Impfstoff ersetzen. (87) Die Impfquote ist dabei in Australien insgesamt sehr hoch und liegt teils über 80%. In der Nachbeobachtungsphase kann neben einer Reduktion des Auftretens genitaler Warzen bei geimpften jungen Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren auch ein Rückgang der Peniswarzen bei nichtgeimpften jungen, heterosexuellen Männern beobachtet werden. Dieser Aspekt kann laut der Studie von Ali et al. auf die Etablierung einer Herdenimmunität zurückgeführt werden (88).

In Anlehnung an die Erfahrungen aus Australien zur Reduktion genitaler Warzen bei jungen, HPV-geimpften Erwachsenen, gilt es nun, die Impfempfehlungen auch in Deutschland zu überdenken und gegebenenfalls anzupassen. Lediglich die Sächsische Impfkommission (SIKO) hat bereits für Sachsen eine Erweiterung der HPV-Impfindikation für Jungen und junge Männer ausgesprochen (89).

Die Etablierung der flächendeckenden HPV-Impfung auch bei Jungen und eine damit verbundene Erweiterung der Impfindikation wären ein großer erster Schritt zur Verhinderung bzw. Reduktion des Risikos, wenn es um das Auftreten HPV-induzierter Tumoren im Kopf-Hals Bereich geht.

7. Literaturverzeichnis

1. Dr. Kaatsch, Peter, Dr. Caspritz, Sandra und Baras, Nadia. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. [Hrsg.] Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin : s.n., 2015. S. 8-29.
2. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile. [Online] [Zitat vom: 16. September 2017.]
3. Heermann, R., et al. Kompendium Internistische Onkologie. *Standards in Diagnostik und Therapie*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2006, S. 3342-3381.
4. Kroll, T., Sharma, S. und Ahrens, K. Risikofaktor HPV. *HNO-Nachrichten*. 2017, Bd. 47, 1, S. 35-38.
5. Hiddemann, W. und Bartram, C. *Die Onkologie*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2010. S.1301-1333.
6. www.icd-code.de/icd/code/ICD-10-GM-2014.html. [Online] 21. Oktober 2014.
7. Lenarz, Thomas und Boenninghaus, Hans-Georg. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Heidelberg : Springer Medizin, 2012. S. 256-262.
8. Prabhu, P.R. und Pillai, M.R. Human Papillomaviruses and Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck Region. [Buchverf.] Kuriakose M. *Contemporary Oral Oncology*. s.l. : Springer Verlag, 2017, S. 77-101.
9. Farah, C.S. und Jessri, M. Aetiology of Oral Cavity Cancer. [Buchverf.] Kuriakose M. *Contemporary Oral Oncology*. s.l. : Springer Verlag, 2017.
10. Slaughter, D.P. und Southwick,, H.W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953, Bd. 6, 5, S. 963-968.
11. Diaz Pardo, D.A. und Reis, I. Head and neck second primary cancer rates in the human papillomavirus era: A population-based analysis. *Internationale Journal of radiation Oncology*. 2014, Bd. 38, S1, S. 873-883.
12. Näsman, Anders, Attner, Per und Hammarstedt, Lalle. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral induced carcinoma? *International Journal of Cancer*. 2009, 125, S. 362-366.

13. Annertz, Karin, Anderson, Harald und Björklund, Anders. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special refernce to young adults. *International Journal of Cancer*. 2002, 101, S. 95-99.
14. Collen, Timothy D., Winterhalder, Ralph und Diebold, Joachim. HPV bei Hals- Nasen-Ohren-Tumoren. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*. 2011, 01, S. 18-23.
15. Syrjänen, K., Syrjänen, S. und Lamber, M. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomaviruses (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *International Journal of Oral Surgery*. 1983, Bd. 12, 6, S. 418-424.
16. Jemal, A. und Bray, F. Global Cancer Statistics, 2012. *CA CANCER J CLIN*. 2015, Bd. 65, 2, S. 87-108.
17. Taberna, M. und Inglehart, R. Significant Changes in Sexual Behavior After a Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Oral Cancer. *Cancer*. 2017, Bd. 123, 7, S. 1156-1165.
18. Chancellor, J., Ioannides, S. und Elwood, J. Oral and oropharyngeal cancr and the role of sexual behaviour: a systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2017, Bd. 45, 1, S. 20-34.
19. Tribius, Silke und Hoffmann, Markus. Human Papilloma Virus Infection in Head and Neck Cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013, Bd. 110, 11, S. 184-190.
20. Agraval, Nishant, Frederick, Mitchell und Pickering, Curtis. Exome Sequencing of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Reveals Inactivating Mutations in NOTCH 11. *Science*. 2011, Bd. 333, 6046, S. 1154-1157.
21. Kerr, D., et al. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford : Oxford University Press, 2016. S. 329-364.
22. Reich, M., Leemans, C.R. und Bernier, J. Best practices in the management of the psycho-oncologic aspects of head and neck cancer patients: recommendations from the European Head and Neck Cancer Society Make Sense Campaign. *Annals of Oncology*. 2014, Bd. 25, 11, S. 2115-2124.
23. Dietz, A. und Lordick, F. Update Skills in Head and Neck Surgery and Oncology 2015. *HNO*. 2015, Bd. 63, 12, S. 880-881.
24. Guntinas-Lichius, Orlando, Wendt, Thomas und Buentzel, Jens. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010, Bd. 136, 50, S. 1157-1164.
25. Tribius, S. und Petersen, C. Induktionschemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen - contra. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014, Bd. 139, 41, S. 2081.

26. Vermorken, J.B., Psyrri, A. und Mesia, R. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Annals of Oncology*. 2014, Bd. 25, 4, S. 801-807.
27. Haddad, R. und Shin, D. Recent Advances in Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2008, Bd. 359, 11, S. 1143-1154.
28. Reuschenbach, M., Wagner, S. und Würdemann, N. Humane Papillomviren bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion. Relevanz für Prognose, Therapie und Prophylaxe. *HNO*. 2016, Bd. 64, 7, S. 450-459.
29. Ang, K.K., Harris, J. und Wheeler, R. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010, Bd. 363, 1, S. 24-35.
30. Fakhry, C., Westra, W. und Li, S. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008, Bd. 100, 4, S. 261-269.
31. Knodler, M., Zakarneh, A. und Zimmermann, U. Effects of human papillomavirus (HPV) and other potential risk factors on survival in patients with oropharyngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011, Bd. 29, 15, S. 5577.
32.
https://pave.niaid.nih.gov/#search/search_database/kw?dbNamespace=Genomes&includeNR=false&refCloneOnly=false&sort=Locus%20ID&sortType=true&page=600&start=1&text=hpv&showTable=1&
[Online] [Zitat vom: 13. Januar 2018.]
33. http://www.nordicehealth.se/hpvcenter/reference_clones/. [Online] [Zitat vom: 10. Januar 2018.]
34. Bernard, H.-U., zur Hausen, H. und de Villiers, E.-M. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004, Bd. 324, 1, S. 17-27.
35. Assmann, G. und Sotlar, K. HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinogenese. *Der Pathologe*. 2011, Bd. 32, 5, S. 391-398.
36. Bzhalava, D., Eklund, C. und Dillner, J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 2015, Bd. 476, (2015), S. 341-344.
37. Bzhalava, D., Guan, P. und Franceschi, S. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013, Bd. 445, (2013), S. 224-231.

38. <https://ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/factsheet>. [Online] [Zitat vom: 16. Juli 2017.]
39. Egawa, N., Egawa, K. und Griffin, H. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015, Bd. 7, 7, S. 3863-3890.
40. Maschmeyer, G., Badakhshi, H. und Jungehülsing, M. HPV-assoziierte Kopf-Hals-Tumoren. *best practice onkologie*. 2017, Bd. 12, 3, S. 130-136.
41. Mollenhauer, M., Assmann, G. und Zengel, P. HPV assoziierte oropharyngeale Karzinome. *Der Onkologe*. 2014, Bd. 20, 6, S. 599-614.
42. Kayser, F., Böttger, E. und Zinkernagel, R. *Medizinische Mikrobiologie*. Zürich : Thieme, 2014. S. 421-422, 484-485.
43. Nasmyth, Kim. A prize for proliferation. *Cell*. 2001, Bd. 107, 6, S. 689-701.
44. Hanahan, D. und Weinberg, R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011, Bd. 144, 5, S. 646-674.
45. Münger, K. und Howley, P. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Research*. 2002, Bd. 89, 2, S. 213-228.
46. Wise-Draper, T. und Wells, S. Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. *Frontiers in Bioscience*. 2008, Bd. 13, 1, S. 1003-1017.
47. Woodman, C.B., Collins, S. und Winter, H. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001, Bd. 357, 9271, S. 1831-1836.
48. Karim-Kos, Henrike, et al. Recent trends of Cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *European Journal of Cancer*. 2008, Bd. 44, 10, S. 1345-1389.
49. Blomberg, Maria, et al. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *International Journal of Cancer*. 2011, Bd. 129, 3, S. 733-741.
50. Chaturvedi, Anil, Engels, Eric und Pfeiffer, Ruth. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2011, Bd. 29, 32, S. 4294-4301.
51. Näsman, Anders, Attner, Per und Hammarstedt, Lalle. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? *International Journal of Cancer*. 2009, Bd. 125, 2, S. 362-366.

52. Jéhannin-Ligier, K., Belot, A. und Guizard, A.-V. Incidence trends for potentially human papillomavirus-related and -unrelated head and neck cancers in France using population-based cancer registries data: 1980-2012. *International Journal of Cancer*. 2017, Bd. 140, 9, S. 2032-2039.
53. Abogunrin, S., Di Tanna, G. und Keeping, S. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014, Bd. 14, 968, S. 1-13.
54. Cerezo, L., de la Torre, A. und Hervás, A. Oropharyngeal cancer related to Human Papilloma Virus: incidence and prognosis in Madrid, Spain. *Clinical and Translational Oncology*. 2014, Bd. 16, 3, S. 301-306.
55. Dahlstrom, Kristina, Calzada, Gabriel und Hanby, Jennifer. An Evolution in Demographics, Treatment, and Outcomes of Oropharyngeal Cancer at a Major Cancer Center. *Cancer*. 2013, Bd. 119, 1, S. 81-89.
56. <http://www.duden.de/node/681659/revisions/1389421/view>. [Online] 30. Juni 2017.
57. Bonita, Ruth, Beaglehole, Robert und Kjellström, Tord. *Einführung in die Epidemiologie*. s.l. : Huber Verlag, 2013. S. 17-22,37-60,109-117,179-188.
58. <http://www.gbe-bund.de/glossar/Epidemiologie.html>. [Online] 30. Juni 2017.
59. Porta, Miquel. *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford : Oxford University Press, 2008.
60. Dr. Kaatsch, Peter, Dr. Caspritz, Sandra und Baras, Nadia. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. [Hrsg.] Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin : s.n., 2013. S. 6-15.
61. Jensen, O.M., Parkin, D.M. und MacLennan, R. *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1991. S. 126-158.
62. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/unterschiede_epi_klin_reg.html. [Online] 21. April 2016.
63. <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html>. [Online] 28. April 2016.
64. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr.53*. Bundesanzeiger Verlag. Bonn : s.n., 2009. Artikel 5.
65. Fell, Barbara, Stegmaier, Christa und Holleczeck, Bernd. Krebsregistrierung in Deutschland im Wandel - Aufbau der klinischen Krebsregistrierung im Saarland - Teil 1. *Saarländisches Ärzteblatt*. 2015, 09, S. 14-15.

66. Weber, Barbara, Fell, Barbara und Stegmaier, Christa. Krebsregistrierung in Deutschland im Wandel - Aufbau der klinischen Krebsregistrierung im Saarland - Teil 2. *Saarländisches Ärzteblatt*. 2016, 01, S. 23-25.
67. Herold, Gerd. *Innere Medizin 2014*. Köln : s.n., 2014. S. 109.
68. <https://www.stepmap.de/landkarte/6-total-leer-1238141.png>. [Online] [Zitat vom: 04. April 2016.] zusätzlich eigenständig bearbeitet.
69. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/>. [Online] [Zitat vom: 29. April 2016.]
70. Preuss, S.F., Klussmann, J.-P. und Semrau, R. Aktuelles zu HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen. *HNO*. 2011, Bd. 59, 10, S. 1031-1038.
71. Linxweiler, M., Bochen, F. und Wemmert, S. Combination of p16INK4a/Ki67 immunocytology and hpv polymerase chain reaction for the noninvasive analysis of HPV involvement in head and neck cancer. *Cancer Cytopathology*. 2015, Bd. 123, 4, S. 219-229.
72. Johnson-Obaseki, Stephanie, McDonald , James und Rourke, Ryan. Head and Neck Cancer in Canada: Trends 1992 to 2007. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2012, Bd. 147, 1, S. 74-78.
73. Wilsnack, R., Vogeltanz, N. und Wilsnack, S. Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: cross-cultural patterns. *Addiction*. 2000, Bd. 95, 2, S. 251-265.
74. Guntinas-Lichius, O., Wendt, T. und Kornetzky, N. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: A population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncology*. 2014, Bd. 50, 12, S. 1157-1164.
75. Ryerson, A. Blythe, Peters, Edward und Coughlin, Steven. Burden of Potentially Human Papillomavirus-associated Cancers of the Oropharynx and Oral Cavity in the US, 1998-2003. *American Cancer Society*. 2008, Bd. 113, S10, S. 2901-2909.
76. Hocking, JS, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *British Journal of Cancer*. 2011, Bd. 104, 5, S. 886-891.
77. Hong, A., et al. Rising prevalence of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in Australia over the last 2 decades. *Head and Neck*. 2015, Bd. 38, 5, S. 743-750.
78. Hammarstedt, Lalle, Lindquist, David und Dahlstrand, Hanna. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *International Journal of Cancer*. 2006, Bd. 119, 11, S. 2620-2623.

79. Holzinger, D., Schmitt, M. und Dyckhoff, G. Viral RNA Patterns and High Viral Load Reliably Define Oropharynx Carcinomas with Active HPV16 Involvement. *Cancer Research*. 2012, Bd. 72, 19, S. 4993-5003.
80. Wichmann, G., Pawlita, M. und Hess, J. The role of HPV RNA transcription, immune response-related gene expression and disruptive TP53 mutations in diagnostic and prognostic profiling of head and neck cancer. *International Journal of Cancer*. 2015, Bd. 137, 12, S. 2846-2857.
81. Gillison, M., Chaturvedi, A. und Anderson, W. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, Bd. 33, 29, S. 3235-3242.
82. Bosch, F.X., Paavonen, J. und Naud, P. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*. 2009, Bd. 374, 9686, S. 301-314.
83. <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv-adressen.php>. [Online] [Zitat vom: 09. Januar 2018.]
84. https://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/HPV_Impfung. [Online] [Zitat vom: 09. Januar 2018.]
85. <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/teen/hpv-indepth-color.pdf>. [Online] [Zitat vom: 09. Januar 2018.]
86. Brotherton, J., Liu, B. und Donovan, B. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in young Australian woman is higher than previously estimated: independent estimates from a nationally representative mobile phone survey. *Vaccine*. 2013, Bd. 32, 5, S. 592-597.
87. <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-6#4-6-4>. [Online] [Zitat vom: 09. Januar 2018.]
88. Ali, H., Guy, R. und Wand, H. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infectious diseases*. 2013, Bd. 13, 140, S. 1-6.
89. <https://m.aerzteblatt.de/news/thema-12183-2-69265.htm>. [Online] [Zitat vom: 09. Januar 2018.]
91. Wallace, N. und Galloway, D. Novel Functions of the Human Papillomavirus E6 Oncoproteins. *Annual Review of Virology*. 2015, Bd. 2, 1, S. 403-423.
92. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature*. 2002, Bd. 2, 5, S. 342-350.

93. Herrero, R., Castellsagué, X. und Pawlita, M. Human Papillomavirus and Oral Cancer: International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003, Bd. 95, 23, S. 1772-1783.

8. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

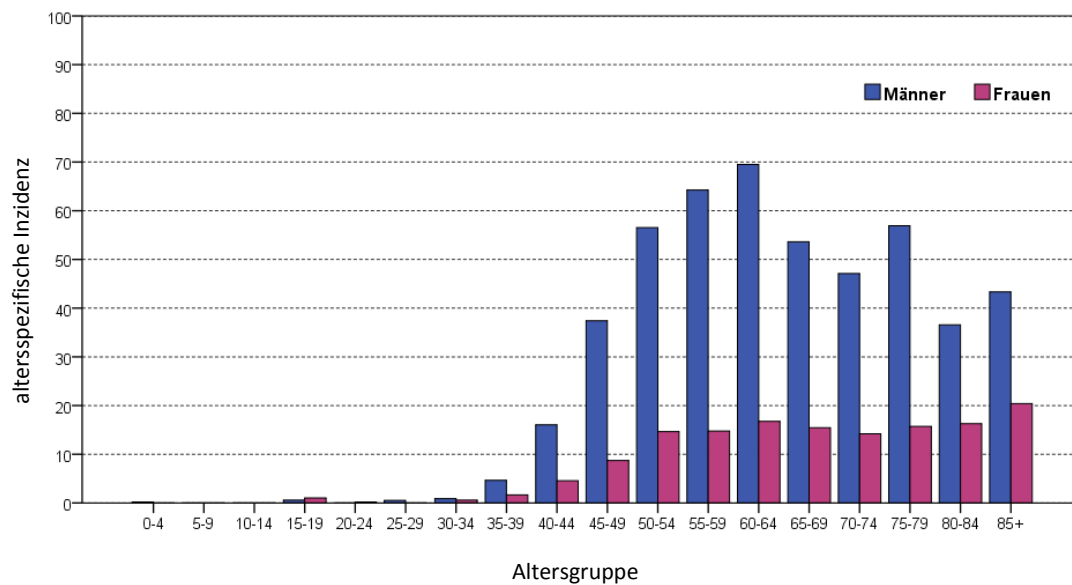
Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (2)	6
Abbildung 2: Entwicklung der Anzahl bekannter HPV-Typen beruhend auf den Angaben des International Human Papillomavirus Reference Center (Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden) (33)	12
Abbildung 3: Einteilung der HPV-Typen nach Egawa et al. (39).....	13
Abbildung 4: Übersicht der repräsentativen Bundesländer.....	28
Abbildung 5: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	32
Abbildung 6: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	33
Abbildung 7: Altersspezifische Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen.....	35
Abbildung 8: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	37
Abbildung 9: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	38
Abbildung 10: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	39
Abbildung 11: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	39
Abbildung 12: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	40
Abbildung 13: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen.....	41
Abbildung 14: Altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome - Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	43
Abbildung 15: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer	43
Abbildung 16: Altersstandardisierte Inzidenz der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	44
Abbildung 17: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen.....	45
Abbildung 18: Altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen	45
Abbildung 19: Altersspezifische Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	46
Abbildung 20: Altersspezifische Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	47
Abbildung 21: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring" – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	47
Abbildung 22: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring" – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	47

Abbildung 23: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer.....	48
Abbildung 24: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen	48
Abbildung 25: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer	49
Abbildung 26: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren und der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	50
Abbildung 27: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Männer	52
Abbildung 28: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Männer	53
Abbildung 29: Altersstandardisierte Inzidenz der oropharyngealen Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	53
Abbildung 30: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz oropharyngealer Tumoren mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	54
Abbildung 31: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Männer	55
Abbildung 32: Altersspezifische Inzidenz oropharyngealer Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Frauen	55
Abbildung 33: Altersstandardisierte Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer	57
Abbildung 34: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Männer	58
Abbildung 35: Altersstandardisierte Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	58
Abbildung 36: Average Annual Percent Change der altersstandardisierten Inzidenz potentiell HPV-assoziierter Plattenepithelkarzinome mit 95% Konfidenzintervall – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	59
Abbildung 37: Altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer	60
Abbildung 38: Altersspezifische Inzidenz der potentiell HPV-assozierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	61
Abbildung 39: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ – Saarland – 1996-2010 – Männer	62
Abbildung 40: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Tonsille und Waldeyer-Rachenring“ – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	62
Abbildung 41: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Saarland – 1996-2010 – Männer	63
Abbildung 42: Altersspezifische Inzidenz der Untergruppe „Zungengrund und Zungengrundtonsille“ – Saarland – 1996-2010 – Frauen.....	63
Abbildung 43: Altersspezifische Mortalität oropharyngealer Tumoren – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen.....	65
Abbildung 44: Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität oropharyngealer Tumoren – Bundesländer und Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer	66
Abbildung 45: Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität oropharyngealer Tumoren – Bundesländer und Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Frauen.....	67

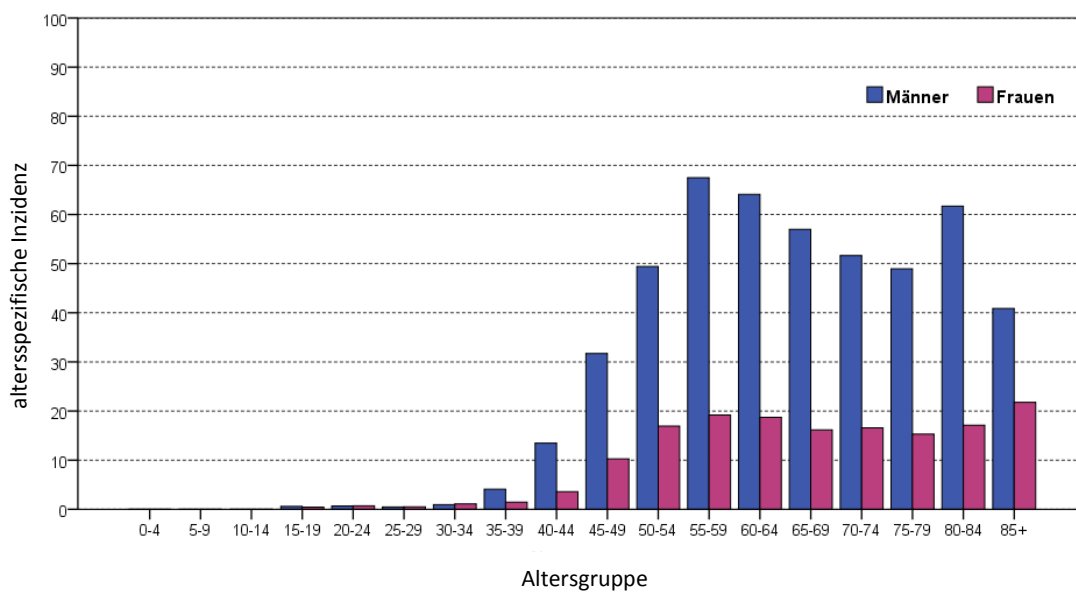
<i>Tabelle 1: Einteilung aller oropharyngealer Tumoren</i>	29
Tabelle 2: Einteilung der potentiell HPV-assoziierten Tumorlokalisationen.....	31
Tabelle 3: Fallzahlen der oropharyngealen Tumoren aus Datensatz des Robert Koch-Instituts Stand September 2014 – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen.....	34
Tabelle 4: Fallzahlen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Gesamtdeutschland – 1996-2010 – Männer und Frauen	42
Tabelle 5: Fallzahlen der oropharyngealen Tumoren – Saarland – 1996-2010 – Männer und Frauen	51
Tabelle 6: Fallzahlen der potentiell HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome – Saarland – 1996-2010 – Männer und Frauen.....	56
Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse der gesamtdeutschen Auswertung mit Ergebnissen internationaler Studien zum Thema Epidemiologie der Kopf-Hals Tumoren unter Berücksichtigung der möglichen Assoziation mit humanen Papillomviren (49) (52) (75) (72) (76)	80

9. Anhang

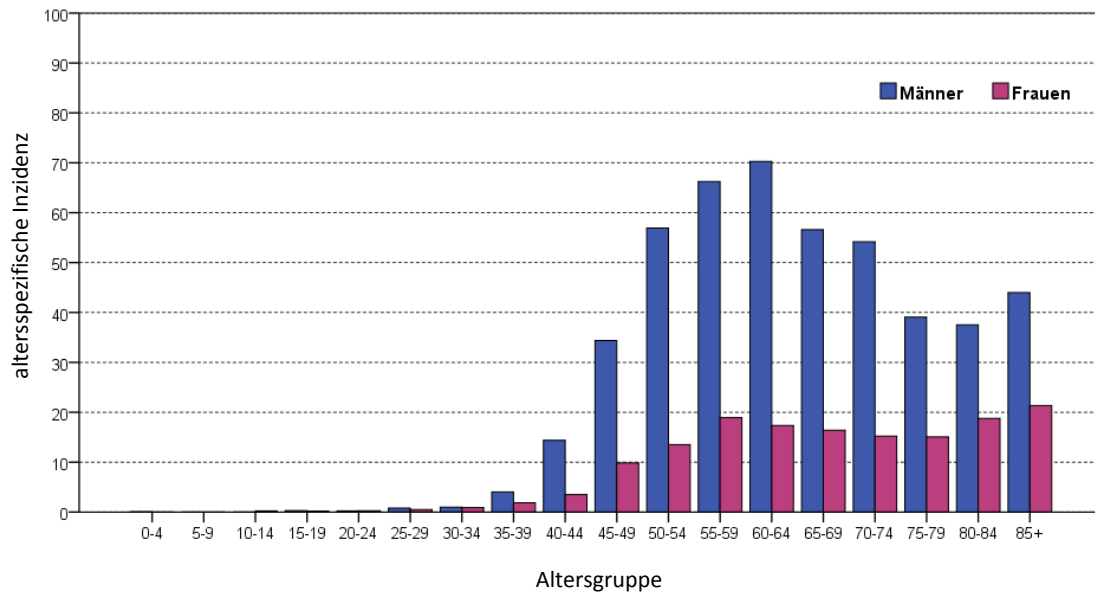
Altersspezifische Inzidenz der oropharyngealen Tumoren der einzelnen 3-Jahres-Zeiträume – Gesamtdeutschland – Männer und Frauen (vgl. Kapitel 5.1.1.2)



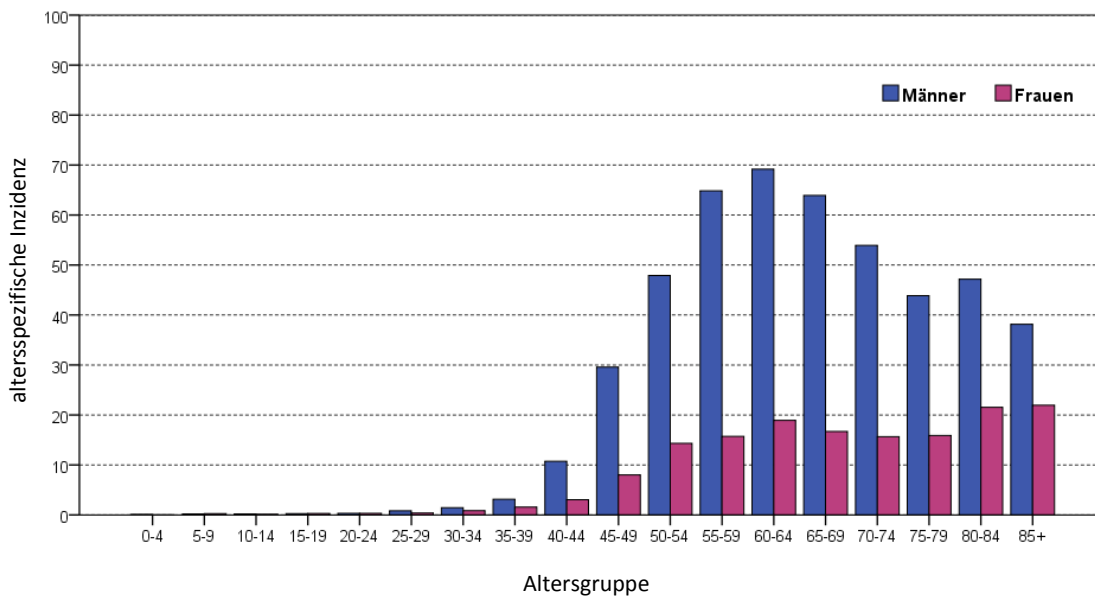
Zeitraum 1996-1998



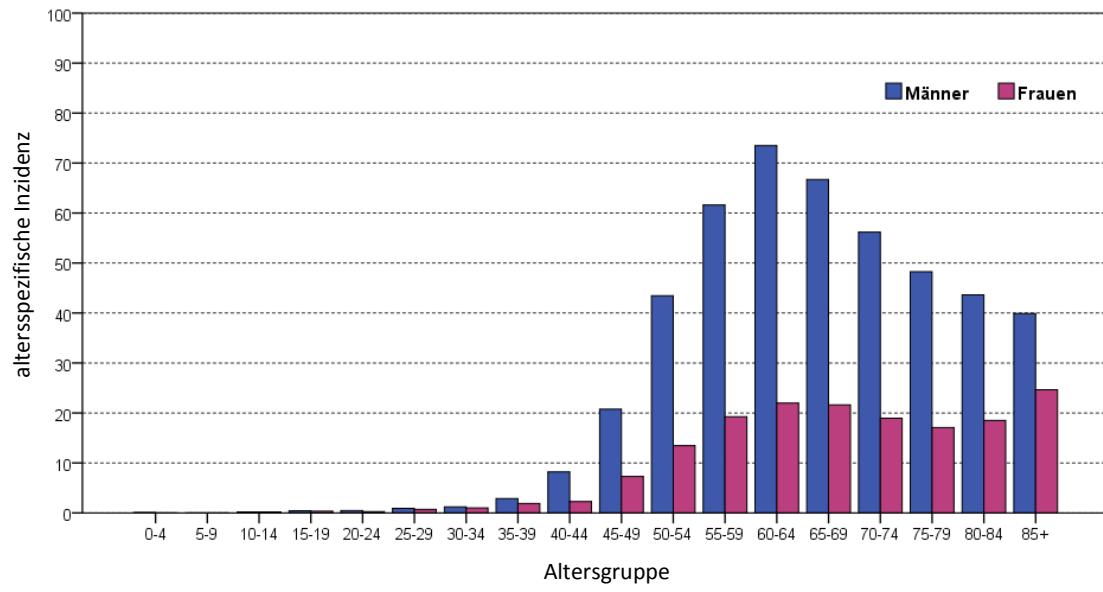
Zeitraum 1999-2001



Zeitraum 2002-2004



Zeitraum 2005-2007



Zeitraum 2008-2010

Danke!

Für die Ermöglichung und Betreuung dieser Arbeit möchte ich mich an erster Stelle bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Sigrun Smola (Institut für Virologie der Universität des Saarlandes (Homburg)) und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Jürgen Rissland (Institut für Virologie der Universität des Saarlandes (Homburg)) bedanken. Sie haben es mir ermöglicht diese Arbeit zu beginnen und fertigstellen zu können. Vielen Dank!

Dank der Bemühungen und des Einsatzes von Herrn Dr. Bernd Holleczeck vom saarländischen Krebsregister in Saarbrücken konnte ich in dieser Arbeit auf die gesamtdeutschen Datensätze zurückgreifen. Neben der Bereitstellung der Daten war mir Herr Dr. Bernd Holleczeck auch hinsichtlich der Festlegung der statistischen Verfahren zur Aufbereitung und Auswertung der Datensätze behilflich.

Kleine Hilfestellungen im Umgang mit dem Statistikprogramm SPSS (welches mir freundlicherweise durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes (Homburg) zur Verfügung gestellt wurde) erhielt ich anfangs von Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes (Homburg)).

Mit einem ganz besonderen Dankeschön möchte ich auch meiner Familie Danke sagen! Stets offene und interessierte Ohren zum Zuhören, Diskussionen über Vorgehensweisen und Lösungsstrategien, hilfreiche Ratschläge und die immerwährende Unterstützung haben mich stets ermutigt weiter zu machen und mir in Phasen des Zweifels den Rücken gestärkt. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

Erklärung an Eides statt

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der hier angegebenen Personen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Bezüglich der statistischen Auswertungen und Methodik erhielt ich Unterstützung durch Herrn Dr. Bernd Holleczek (Stellvertretender Leiter des saarländischen Krebsregisters und Leiter der Registerstelle (Saarbrücken)) und Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes (Homburg)).

Die aus anderen Quellen stammenden oder indirekt übernommenen Daten und Darstellungen sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Reutlingen, den _____

Julia Oppermann

