

C. Wittekind<sup>1</sup> · A. Weber<sup>2</sup> · H. Weidenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup>Klinik für HNO, plastische Operationen, Universitätsklinikum Leipzig

# Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches

**Malignome des Kopf-Hals-Bereiches sind seltene Tumoren, die aber eine große therapeutische Herausforderung darstellen. Trotz multimodaler diagnostischer und therapeutischer Verfahren ist die Prognose in den letzten 20 Jahren nahezu unverändert ungünstig geblieben. Die Karzinomentstehung in diesem Bereich ist als Mehrschrittsequenz der Akkumulation von Veränderungen des Genoms zu verstehen. Wesentliche Risikofaktoren sind Tabak- und Alkoholkonsum. In dieser Arbeit sollen einige Erkenntnisse der letzten Jahre betreffend Risikofaktoren, Karzinomentstehung, Karzinomtypen und Prognosefaktoren diskutiert werden.**

## Definition

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (Mundhöhle, Pharynx, Larynx) sind maligne Tumoren des Oberflächenepithels, die in zahlreichen Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereiches in unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen.

## Häufigkeit und Lokalisation

Nach internationalen Statistiken nehmen die malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region mit etwa 8% den 6. Platz in der Häufigkeit aller Malignome ein. Da in Deutschland bislang ein nationales Krebsregister fehlt, ist man auf die Statistik des Saarlandes angewiesen, des Bundeslandes, welches seit Jahrzehnten kontinuierlich das Vorkommen aller malignen Tumoren erfasst [2]. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern 57,5 Jahre, bei Frauen 63 Jahre. Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei 7:1. Die Inzidenz hat seit den 70er Jahren ständig zugenommen. Eine epidemiologische Studie aus Norwegen zeigte für den Zeitraum von 1953–1992 ebenfalls eine Zunahme der Erkrankungen [20]. Deutschland bewegt sich im Vergleich mit den Erkrankungsraten anderer Länder der EU bei Männern im oberen Drittel, bei Frauen im mittleren Drittel. Die höchste Inzidenz findet man in Europa sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen in Frankreich und die niedrigste in Griechenland [31]. Da in beiden Ländern der Alkohol- und Tabakkonsum etwa gleich ist, ist diese Beobachtung als Hinweis zu werten, dass noch andere Faktoren ätiologisch wirksam werden müssen.

Bezogen auf die Bereiche Mundhöhle, Pharynx und Larynx sind die Karzinome der Mundhöhle am häufigsten, gefolgt von denen des Larynx (Tabelle 1). Dies ergibt sich aus Statistiken aus den USA (s. Tabelle 1) [13, 20, 21]. Eine ähnliche Verteilung findet sich in Westeuropa. Länderweise gibt es deutliche Abweichungen. So lag nach der Auswertung von 1293 Fällen in der Türkei der Befall des Larynx mit 71,1% ungewöhnlich hoch bei einem Geschlechtsverhältnis von 91% bei Männern und 9% bei Frauen [17].

In diesem Zusammenhang sei auf die hohe Inzidenz von lymphoepithelialen Karzinomen (undifferenzierten Karzinomen mit lymphozytärem Stroma; früher: Schmincke-Tumor, ICD-O M 8082/3) in den fernöstlichen Regionen hingewiesen.

## Risikofaktoren und Karzinogenese

Haupttrisikofaktoren für die Entwicklung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind Tabak- und Alkoholkonsum. Hierbei besteht zwischen den beiden Faktoren ein multiplikativer Effekt. Beim Tabakrauch ist weniger das Nikotin, sondern es sind vielmehr im Inhalat vorkommende Nitrosamine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe karzinogen. Der pathogenetische Mechanismus der Einwirkung von Alkohol

---

Prof. Dr. Christian Wittekind  
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum  
Leipzig, Liebigstraße 26, 04103 Leipzig  
E-Mail: witte@medizin.uni-leipzig.de

**Anzeige**

**Anzeige**

Tabelle 1

**Lokalisation und Häufigkeit von Karzinomen im oberen Aerodigestivtrakt [21]**

Lokalisation	Fallzahl	%		
Larynx	14484	27,7		
Zunge	6745	12,9		
Gingiva, Mundhöhle	5915	11,3	Mundhöhle	38,5%
Lippen	5425	10,4		
Mundboden	4092	7,8	Pharynx	20,7%
Hypopharynx	3492	6,6		
Tonsillen	3419	6,5	Larynx	27,7%
Speicheldrüsen	2931	5,6		
Nasopharynx	1908	3,7		
Nasen, Nasennebenhöhlen	1887	3,6		
Oral/pharyngeal	1081	2,1		
Oropharynx	927	1,8		
Total	52228	100,00		

und Tabak ist nach wie vor nicht vollständig geklärt [28]. Wahrscheinlich läuft der karzinogene Mechanismus letztlich über eine genotoxische Wirkung mittels Intermediärabbauprodukten [18, 29]. Dabei spielen Trinkgewohnheiten (Wein, Bier, Schnaps u. a.), der Destillationsprozess, Ernährungsgewohnheiten sowie die Art und Weise des Tabakkonsums eine nicht genau geklärte Rolle [28]. Neben den oben erwähnten epidemiologischen Daten belegen Mitteilungen über das Auftreten dieser Karzinome bei Patienten mit leerer Alkohol- und Nikotinanamnese, dass diese beiden Faktoren nicht die alleinigen Ursachen sein können [16]. Weitere untergeordnete Risikofaktoren stellen berufliche Noxen wie Umgang mit Farben, Lacken, Lösungsmitteln, Asbest und weiteren Stäuben dar [11]. Des Weiteren wird ein Zusammenhang mit dem Ernährungsverhalten, der Mundhygiene und dem Zahnstatus gesehen. Dies ordnet sich aber sehr häufig dem Profil des Rauchers und Alkoholikers zu.

Ein Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und der Karzinomentstehung im Kopf-Hals-Bereich wird diskutiert. Die Entstehung des nasopharyngealen Karzinoms wird mit einer EBV-Infektion assoziiert [28]. Mehrere Autoren konnten einen Zusammenhang von „High-risk“-HPV-Typen (Human papilloma virus) 16 und 18-Infektionen und Pharynx- sowie Larynxkarzinomen nachweisen [23]. Ebenso wurden aber auch „Low-risk“-Typen 6 und 11 ver-

mehrt in Karzinomen nachgewiesen [25]. Die Bedeutung von Herpesviren und CMV (Zytomegalievirus) für die Karzinogenese wird unterschiedlich beurteilt [9, 19, 32].

In den letzten Jahren wurden einige Arbeiten publiziert, die über genetische Veränderungen bei Kopf-Hals-Karzinomen berichteten. Inwieweit die Translokationen (p13q21) und Deletionen (11q13) auf den Chromosomen 1 (p22), 9 und 11 ursächlich für das Entstehen eines Karzinoms sind oder als Folge der Tumorprogression auftreten, ist noch nicht endgültig geklärt [4, 7, 15, 26]. Auch die Bedeutung der Mikrosatelliteninstabilität für die Entstehung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist nicht klar [12].

Zusammenfassend ist die Entstehung der Plattenepithelkarzinome in diesem Bereich als Mehrschrittsequenz der Akkumulation von genetischen Veränderungen zu verstehen [8]. Die mit der Karzinomentwicklung einhergehende genetische Instabilität korreliert mit Fehlregulationen des Zellzyklus, Mutationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen sowie intra- und extrazellulären Wachstumsfaktor-/Rezeptorkaskaden [26].

### Vorstufen und Feldkanzerisierung

Die Entwicklung der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches verläuft über mehrere Vorstufen, von de-

nen einzelne in Form morphologisch definierter Veränderungen besser bekannt sind. Präkanzeröse Bedingungen sind klinische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko der Krebsentstehung verbunden sind. Dazu gehören die sideropenische Dysphagie (Plummer-Vinson-Syndrom), die Syphilis und einzelne Formen des Lichen [Übersicht bei 27, 36]. Präkanzeröse Läsionen sind histologische definierte Veränderungen, die im Vergleich zum normalen Epithel ein höheres Risiko der malignen Entartung zeigen. In diesem Zusammenhang taucht häufig der Begriff „Leukoplakie“ auf, der allerdings ein klinischer Terminus ist. Dieser klinische Begriff muss durch eine Biopsie exakt definiert werden. Bei der histologischen Untersuchung der Leukoplakien ist vom Pathologen eine epitheliale Hyperplasie gegen eine Dysplasie abzugrenzen, ggf. der Dysplasiegrad anzugeben und Stellung zu nehmen, ob eine maligne Transformation vorliegt. Folgende histologische Veränderungen können zur Diagnose einer Dysplasie beitragen:

- Verlust der Polarität der Basalzellen,
- veränderte Kern-Plasma-Relation,
- vermehrte Anzahl von Mitosen,
- atypische Mitosen,
- Vorkommen von Mitosen in der oberen Hälfte des Epithels,
- zelluläre und nukleäre Pleomorphie,
- Verlust der Zelladhäsion.

Kommen vermehrt Atypien und atypische Mitosen hinzu, wird ein Carcinoma in situ diagnostiziert [3, 27].

Aus der Beobachtung, dass in der Umgebung von Kopf-Hals-Karzinomen häufig präkanzeröse Läsionen oder weitere Karzinomherde nachzuweisen sind, wurde der Begriff „Feldkanzerisierung“ entwickelt [31]. Die Autoren Slaughter et al. konnten bei 11,2% der Patienten weitere Karzinomherde finden. Es ist davon auszugehen, dass dieser Prozentsatz von synchronen und v. a. metachronen Karzinomen noch höher liegt. Der Begriff „Feldkanzerisierung“ reflektiert die These, dass bei exogener Einwirkung von Karzinogenen und gleichen endogenen Faktoren der Schleimhautepithelzellen, Karzinome nicht nur an einer, sondern an verschiedenen exponierten Stellen der oberen Luft- und Speisewege auftreten können [24, 37].

Tabelle 2

**Typen des Plattenepithelkarzinoms**

Histologischer Typ	Häufigkeit	ICD-O-Nr.	Besonderheiten
Plattenepithelkarzinom	86%	8070/3	Lokal wachsend, gut differenziert, verhornend, selten Metastasen
Verruköses Karzinom		8051/3	
Carcinoma cuniculatum		8054/3	
Basaloides Plattenepithelkarzinom		8083/3	Schlechte Prognose
Spindelzelliges (sarkomatoides) Plattenepithelkarzinom		8074/3	Häufig nach Bestrahlung Monophasisch/biphasisch
Neuroendokrine Karzinome			
Adenokarzinome		8140/3	
Mukoepidermoidkarzinome		8430/3	
Adenoid-zystische Karzinome		8200/3	
Polymorph „Low-grade“-Adenokarzinom			

## Karzinomtypen

Etwa 90% der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome. Die Plattenepithelkarzinome teilt man in verhornende und nicht-verhornende ein. Je höher der Malignitätsgrad, desto weniger sind noch Zeichen der Verhornung in den Karzinomen nachzuweisen. Varianten des Plattenepithelkarzinoms sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Generell sollte die Klassifikation der Karzinome nach den Vorgaben der WHO erfolgen [39]

## Grading

Das histologische Grading von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches wird durchgeführt, um Anhaltspunkte für die Aggressivität zu gewinnen. In dieses Grading, das ursprünglich von Broders 1941 [5] vorgeschlagen wurde, gehen das Ausmaß der Verhornung, die zelluläre und nukleäre Pleomorphie und die mitotische Aktivität ein. Nach der UICC-TNM-Klassifikation [34] werden 4 verschiedene Grade unterschieden:

- G1 gut differenziert,
- G2 mäßig differenziert.
- G3 schlecht differenziert.
- G4 undifferenziert.

Es sind eine ganze Reihe von anderen Grading-Verfahren entwickelt worden, von denen sich aber keines international durchgesetzt hat. Beachtenswert ist

ein Scoring-System [1, 6], das für den Grad der Verhornung, Kernpolymorphie, Zahl der Mitosen, die Art der Invasion und das Ausmaß der lymphoplasmazellulären Infiltration im angrenzenden Stroma jeweils 1–4 Punkte vergibt.

## Ausbreitung

Es besteht eine enge Korrelation zwischen Größe des Primärtumors und der Invasion von Nachbarstrukturen. Allerdings gibt es Unterschiede zwischen den Karzinomen der einzelnen Regionen von Mundhöhle, Pharynx und Larynx. Durch die vorgegebenen anatomischen Bedingungen und den unterschiedlichen Lymphabflussbahnen können sich sehr verschiedene Ausbreitungswege ergeben. Nachbarstrukturen für die einzelnen Regionen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Immer wieder wurde postuliert, dass die Art der Invasion pro-

gnostische Bedeutung habe. Es wurde zwischen einer plumpen, breitbasigen Infiltration und einer fingerförmigen Infiltration mit schlecht zu definierenden Randstrukturen unterschieden, letztere mit schlechterer Prognose. Es gibt Hinweise, dass neben der Tumorgroße auch die Tumordicke eine prognostische Rolle spielt [14]. Letztere Kriterien sind aber bisher nicht in eine neue Tumorklassifikation eingegangen. Auch die prognostische Bedeutung folgender Veränderungen ist bisher noch nicht ausreichend untersucht:

- Ausmaß und Lokalisation einer Dysplasie in benachbarten Epithelien,
- Invasion von Lymphgefäßen oder Venen,
- Invasion von Perineuralscheiden,
- Infiltrationstiefe,
- Art und Dichte des entzündlichen Infiltrat im tumornahen Stroma,
- Abstand vom Resektionsrand.

Die regionären Lymphknoten der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches sind die Halslymphknoten. Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen in anderen Regionen wird als Fernmetastasierung klassifiziert [34]. Für die Kategorisierung der Lymphknotenmetastasen spielen die Größe der Metastase(n) (nicht die des befallenen Lymphknotens!), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (solitär vs. multipel) und das Ausmaß des Seitenbefalls eine Rolle. Empfehlenswert ist eine Angabe zu den Leveln, aus denen Lymphknoten untersucht wurden und befallen waren [35].

Fernmetastasen der Kopf-Hals-Karzinome finden sich überwiegend in der Lunge und Pleura, seltener in der Leber.

Tabelle 3

**Ausbreitung von Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches [34]**

Lokalisation des Primärtumors	Beispiele für Nachbarstrukturen
Lippe	Kortikaler Knochen, N. alveolaris inferior, Mundhöhlenboden, Halshaut
Mundhöhle	Kortikaler Knochen, Skelettmuskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut
Pharynx	Unterkiefer, harter Gaumen, Skelettmuskulatur der Zunge, Fossa infratemporalis, Hypopharynx, Weichteile des Halses, Schilddrüse, Ösophagus
Larynx	Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse, Ösophagus, Hypopharynx

## Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Pathologen

Eine Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Pathologen ist von wesentlicher Bedeutung für eine optimale Diagnostik. Wesentlich für den Pathologen sind exakte klinische Angaben. Hierzu gehören neben den anamnestischen Daten und paraklinischen Befunden Informationen über das makroskopische Erscheinungsbild. Dies gilt in besonderem Maße für Gewebeproben, die lediglich einen Durchmesser von wenigen Millimetern aufweisen. Bei größeren destrukturierenden Prozessen sollten auch Angaben über die Ergebnisse bildgebender Verfahren beigefügt werden. Weiterhin sind vorangegangene Behandlungsmaßnahmen (z. B. Chemotherapie/Radiotherapie) von Bedeutung. Wenn vonseiten der Klinik fotografische Dokumentationen vorliegen, sollten diese zur Verfügung stehen. Große Tumorsektionspräparate sowie Neck-Dissection-Präparate sollten auf Korkplatten aufgespannt und an den zur Orientierung notwendigen Stellen markiert werden. Probleme können sich insbesondere bei der Beurteilung von Randschnitten ergeben, wenn diese mittels Laser entnommen wurden. Die hierbei auftretenden thermischen Artefakte schränken die Beurteilbarkeit hochgradig ein.

Ein besonderes Problem in der klinisch-pathologischen Zusammenarbeit stellt die intraoperative Schnellschnittdiagnostik dar. Hierzu gehört auf klinischer Seite das Bewusstsein um Möglichkeiten und Grenzen der Methode. Die Art der Bearbeitung des Gewebes, die Qualität der Gefrierschnitte und die zahlenmäßige Einschränkung der Schnitte als auch des Färbespektrums limitieren die diagnostischen Möglichkeiten. Somit reduzieren sich die meisten Schnellschnittuntersuchungen auf die Aussage zur Tumordignität und Tumorfreiheit bei Randschnitten. Um Diskrepanzen zwischen der Schnellschnittdiagnose und der nachfolgenden endgültigen am Paraffinschnitt erhobenen Diagnose zu vermeiden, ist es unbedingt erforderlich, dass klinisch bei dem Vorliegen größerer Proben die kritischen Zonen markiert werden. Bei dem Vorliegen breiter Randschnitte sollte die tumorzu- oder abgewandte Seite gekennzeichnet werden. Empfehlungen zur Befunderstellung und Diagnoseabfassung

sind kürzlich in Amerika veröffentlicht worden [40].

## Prognosefaktoren

Der Begriff „Prognosefaktor“ wird in zahlreichen Publikationen mit zunehmender Intensität gebraucht. Allerdings ist die Anwendung dieses Begriffes nicht immer einheitlich. Es soll hier deswegen noch einmal die Definition aufgeführt werden: Ein Prognosefaktor ist eine Variable, die unabhängig von anderen den Krankheitsverlauf beeinflusst. Man unterscheidet patientenabhängige (Alter, Geschlecht, Immunstatus, Begleiterkrankungen etc.) und tumorabhängige Prognosefaktoren (anatomische Ausbreitung histologischer Typ, Differenzierungsgrad Proliferationsverhalten etc.). Um die Abhängigkeit der Faktoren untereinander beurteilen zu können, sind aufwendige statistische Analyseverfahren notwendig, wie z. B. die multivariate Analyse.

Um die Aussagesicherheit eines Prognosefaktors beurteilen zu können, wurde vonseiten der UICC eine Einteilung vorgenommen. Man unterscheidet essentielle, zusätzliche und „New-and-promising“-Faktoren [10].

Trotz multimodaler diagnostischer und therapeutischer Verfahren ist die Prognose in den letzten 20 Jahren nahezu unverändert ungünstig geblieben. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches gibt es eine Reihe von Faktoren, deren Bedeutung für die Prognose als gesichert gilt. Dazu gehören v. a. die anatomische Ausbreitung der Karzinome, wie sie in der UICC-TNM-Klassifikation [34] erfasst wird. Von besonderer Bedeutung ist die Residualtumor (R)-Klassifikation. Als wahrscheinlicher Faktor wird der histologische Differenzierungsgrad eingeordnet. Kontrovers diskutiert werden Ploidie, die Tumorzellkinetik, Rezeptoren (z. B. *epidermal growth factor receptor*), Tumormarker und genetische Veränderungen [33].

Es ist festzuhalten, dass die Prognose bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches auch von der Lokalisation des Primärtumors abhängt. Patienten mit T<sub>1</sub>-Karzinomen der Stimmlippe haben eine 80%-Fünfjahresüberlebensrate, solche mit T<sub>1</sub>-Karzinomen des Hypopharynx eine 20%-Fünfjahresüberlebensrate. Diese Diskrepanzen beruhen auf der unter-

schiedlichen Symptomatik (Früh- vs. Spätsymptome) und auf einem anderen Lymphabfluss, aber möglicherweise auch auf einer andersartigen Tumorbiologie. Mögliche biologische Unterschiede sind noch nicht geklärt und Verdachtsmomente rechtfertigen derzeit keine Änderungen gegenüber den etablierten klinischen Therapieprinzipien.

Die Prognose der Patienten hängt entscheidend vom Lymphknotenstatus ab. Die Überlebenswahrscheinlichkeit reduziert sich, bezogen auf alle N-Kategorien für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, auf 50% nach 5 Jahren. Weitere wichtige Parameter sind eine extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen, die Anzahl befallener Lymphknoten und die „nodale Fixation“. Derzeit ist nicht genau bekannt, wie sicher der Nodalstatus als Indikator einer Fernmetastasierung einzuschätzen ist.

Während die Rolle, die biologische Parameter in der Entstehungsgeschichte (Onkogenese) dieser Karzinome spielen, zunehmend besser verstanden wird, ist die Bedeutung für die Beurteilung der Prognose der betroffenen Patienten zurzeit nicht sicher einzuschätzen [33]. Die Beobachtung, dass eine Reihe von Plattenepithelkarzinomen trotz kurativer (Ro)-Resektionen rezidivieren, wirft die Frage auf, ob aus den morphologischen oder molekularbiologischen Untersuchungen des durch die Operation entfernten Gewebes Parameter gefunden werden können, die ein hohes Rezidivrisiko anzeigen [38].

## Fazit für die Praxis

- Die Hauptrisikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum sind wesentlich für den Inzidenzanstieg von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches verantwortlich, insbesondere bei Frauen und bei jüngeren Patienten.
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches zeigen trotz gleicher Morphologie ein sehr unterschiedliches biologisches Verhalten. Selbst innerhalb gleicher Tumorstadien und Histologie ist die Prognose heterogen.
- Eine Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Pathologen ist von wesentlicher Bedeutung für eine optimale Diagnostik.
- Das Tumorstadium nach TNM kann als bisher einziger etablierter Prognosefaktor angesehen werden.



## Literatur

- Anneroth G, Batsakis J, Luna M (1987) Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res* 95:229–249
- Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends, 2. aktualisierte Aufl., Saarbrücken
- Bosatra A, Bussani R, Silvestri F (1997) From epithelial dysplasia to squamous carcinoma in the head and neck region: an epidemiological assessment. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:47–48
- Brachman DG (1994) Molecular biology of head and neck cancer. *Semin Oncol* 21:320–329
- Broders AC (1941) The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am* 21:947–962
- Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stehe T, Bang G, Dabelsteen E (1989) New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broder's grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol* 18:432–437
- Burckhardt A (1996) Oncogenes and growth factor receptors as diagnostic and prognostic markers in precancers and cancers of the oral mucosa. In: Seifert G (ed) *Oral pathology, Actual diagnostic and prognostic aspects*. *Curr Topics Pathol* 90:223–239
- Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D (1996) Genetic progression model for head and neck cancer: Implications for field cancerization. *Cancer Res* 56:2488–2492
- Clayman GL, Stewart MG, Weber RS, el Naggat AK, Grimm EA (1994) Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:743–748
- Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind Ch (2001) *Prognostic Factors in Cancer*. 2<sup>nd</sup> ed. Wiley-Liss, New York
- Gustavsson P, Jacobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE (1998) Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case control study in Sweden. *Occup Environ Med* 55:393–400
- Henle W (1977) Faktorenanalyse der Tumorentstehung beim Menschen am Beispiel des Epstein-Barr-Virus. *Klin Wochenschr* 55:847–855
- Hoffman HAT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR (1998) The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:951–962
- Howaldt HP, Kainz M, Euler B, Vorast H, on behalf of the DÖSAK (1999) Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. *Eur J Cranio Maxillofacial Surg* 27:275–288
- Ishwad ChS, Ferrell RE, Rossie KM et al. (1995) Mikrosatellite instability in oral cancer. *Int J Cancer* 64:332–335
- Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D (1999) Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 109:1544–1551
- Kurtulmaz SY, Erkal HS, Serin M, Elhan AH, Cakmak A (1997) Squamous cell carcinomas of the head and neck: descriptive analysis of 1293 cases. *J Laryngol Otol* 111:531–535
- Maier H, Tisch M (1997) Epidemiology of laryngeal cancer: result of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 527:160–164
- Mc Kaig RG, Baric RS, Olshan AF (1998) Human papillomavirus and head and neck cancer epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 20:250–265
- Mork G, Glatte E (1998) Squamous cell carcinomas of the head and neck in Norway, 1953–92: an epidemiologic study of a low-risk population. *Cancer Causes Control* 9:37–48
- Muir C, Weiland CL (1995) Upper aerodigestive tract cancer. *Cancer* 75:147–153
- Percy C, Young GL, Muir C, Ries L, Hankey BF, Sobin LH, Berg GW (1995) Histology of cancer. Incidence and prognosis: SEER population based data 1973–1987. *Cancer* 75:139–421
- Premoli-De-Percoco G, Ramirez JL, Galindo L (1998) Correlation between HPV types associated with oral squamous carcinoma and cervicovaginal cytology. An in situ hybridization study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 86:77–81
- Saikawa M, Ebihara S, Yoshizumi T, Ohyama W (1991) Multiple primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Jpn J Cancer Res* 82:40–45
- Shindoh M, Chiba I, Yasuda M, Saito T, Funaoka K, Kohgo T et al. (1995) Detection of human papilloma virus sequences in oral squamous cell carcinomas and their relation to p53 and proliferating cell nuclear antigen expression. *Cancer* 76:1513–1521
- Scholes AGM, Field JK (1996) Genomic instability in head and neck cancer. *Curr Top Pathol* 90:201–222
- Seifert G (2000) Prä maligne orale Veränderungen (Präkanzerosen). In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, Spezielle pathologische Anatomie Band I/III, 2. Auflage. Seifert G, Oralpathologie III. Mundhöhle und angrenzendes Weichteil- und Knochengewebe. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 257–289
- Seifert G (2000) Orale Karzinome. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, Spezielle pathologische Anatomie, Bd I/III, 2. Aufl. Seifert G, Oralpathologie III. Mundhöhle und angrenzendes Weichteil- und Knochengewebe. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 291–378
- Seitz HK, Poschl G, Simanowsky UA (1998) Alcohol and cancer. *Recent Dev Alcohol* 14:67–95
- Slaughter DP, Southwick HW, Smeikal W (1953) „Field cancerization“ in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6:963–968
- Smans M, Muir CS, Boyle P (eds) (1992) *Atlas of cancer mortality in the European economic community*. IARC, Lyon
- Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, Haugen TH, Turek LP (2000) p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 90:334–339
- Tannapfel A, Weber A (2000) Tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol* in press
- UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Aufl. Wittekind Ch, Wagner G (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York
- UICC (2001) TNM Supplement 2001. A commentary on uniform use. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. Wiley-Liss, New York
- Wahlberg PC, Andersson KE, Björklund AT, Moller TR (1998) Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck* 20:714–719
- Waridel E, Estreicher A, Bron L, Flaman JM, Fontollet C, Monnier P, Frebourg T, Iggo R (1997) Field cancerisation and polyclonal p53 mutation in the upper aero-digestive tract. *Oncogene* 16:163–169
- Weber A, Tannapfel A (2000) Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. HNO, in press
- WHO (World Health Organization) International Histological Classification of Tumours (1997) In: Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Wal (eds) *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Zarbo RJ, Barnes L, Crissman JD, Gnepp DR (2000) Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of specimens containing oral cavity and oropharynx neoplasms. *Am J Clin Pathol* 114:336–338