

**Empfehlungen zur
Diagnostik, Therapie und
Nachsorge**

MANUAL

Kopf-Hals- Malignome

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität



5. Auflage 2014



in Zusammenarbeit mit dem
Roman-Herzog-Krebszentrum
Comprehensive Cancer Center
(RHCCC)

und dem

Krebszentrum München
Comprehensive Cancer Center
CCC^{LMU}



MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative
Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag
München

MANUAL

Kopf-Hals-Malignome

Bandherausgeber:

Dr. Dr. Gerson Mast
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a
D-80337 München

Mitherausgeber:

Dr. Steffi Pigorsch
Prof. Dr. Stephan Ihrler
Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk
PD Dr. Christian Betz

5. Auflage 2014

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 44005-22 38
Telefax (089) 44005-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite

<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums
abrufbar:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische und
myeloproliferative Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie
und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:

<http://www.krebsinfo.de>

Titelbild

Vordergrund: Plattenepithelkarzinom Mundboden
(Quelle: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Klinikum Innenstadt
der Universität München)

Hintergrund: Histologie Plattenepithelkarzinom
(Quelle: Herr Prof. Dr. St. Ihler)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten.
Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne
schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2014 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1,
D-82110 Germering/München.
Printed in Germany by grafik + druck, München
ISBN 978-3-86371-133-7

Vorwort

Die Projektgruppe Kopf-Hals-Malignome im Tumorzentrum München stellt das Tumormanual in der fünften überarbeiteten Auflage vor.

Kopf-Hals-Malignome reihen sich unter den sieben häufigsten Tumorentitäten ein. Aufgrund der verschiedenen therapeutisch tätigen Fachdisziplinen wird dies jedoch selten wahrgenommen. Die Projektgruppe hat sich deshalb zum Ziel gesetzt die Fachdisziplinen zusammenzuführen und das große Wissenspotenzial zu bündeln, ganz in der Idee eines Tumorzentrums.

Das Manual wurde unter dem Gesichtspunkt zusammengestellt, dieses interdisziplinäre Wissen einem breiten Kreis in kompakter, übersichtlicher Form zur Verfügung zu stellen.

Wie in der vorhergehenden Auflage wurde der Inhalt in einen allgemeinen und einen speziellen Teil gegliedert. Im allgemeinen Abschnitt werden epidemiologische Daten des Tumorregisters München erörtert sowie diagnostische und therapeutische Aspekte und Vorgehensweisen umfassend dargestellt. Zusätzlich wurde großer Wert auf die Schilderung rehabilitativer, schmerzlindernder, ernährungsphysiologischer, psychoonkologischer und arbeitsmedizinischer Gesichtspunkte gelegt, um damit den tumorkranken Patienten und nicht das Krankheitsbild in den Mittelpunkt zu stellen.

Im speziellen Abschnitt werden die Malignome und ihre Behandlung in den verschiedenen Regionen des Kopf-Hals-Bereichs durch die dort tätigen Spezialisten beschrieben. Dabei wurde versucht durch eine repräsentative Auswahl der Autoren das gesamte therapeutische Spektrum zu erfassen und zu gewichten und neben den etablierten Verfahren auch die aktuellen Entwicklungen aufzuzeigen. Die geäußerte Meinung wurde mit wichtigen Literaturstellen hinterlegt, über die sich der Leser tiefer in die Materie einarbeiten kann.

Insgesamt soll das Manual dem interessierten Kollegen eine praxisnahe Orientierung über wesentliche Aspekte in der Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen geben, wobei Plattenepithelkarzinomen als häufigster Malignomform die größte Aufmerksamkeit gewidmet wird.

Der Dank gilt allen beteiligten Projektgruppenmitgliedern für ihr Engagement, für das Einbringen ihres Sachwissens und für die Bereitschaft, ihre knappe und damit kostbare Zeit dafür einzusetzen.

Wir, die Mitglieder der Projektgruppe, wünschen uns, dass das Manual dazu beitragen kann, die Versorgungsqualität der betroffenen Patienten zu verbessern.

Für die Projektgruppe,
München Dezember 2014

*Gerson Mast
Steffi Pigorsch
Stefan Ihrler
Andreas Kolk
Christian Betz*

Inhalt

Allgemeiner Teil

Grundlagen

Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen

<i>S. Ihrler, M. Mollenhauer, C. Weiler</i>	1
Plattenepithelkarzinom der Schleimhäute	1
TNM-Klassifikation	1
Histomorphologische Malignitätsgraduierung (gilt für alle Lokalisationen)	2
Wichtige Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms	3
Verruköses Karzinom	3
Spindelzellkarzinom (sarkomatoides Plattenepithelkarzinom)	3
Basaloides (HPV-negatives) Plattenepithelkarzinom	3
HPV-assoziiertes (oropharyngeales) Plattenepithelkarzinom	4
Lymphoepitheliales (undifferenziertes) Karzinom	4
Vom Plattenepithelkarzinom differenzialdiagnostisch abzugrenzende Läsionen.	4
Klinischer Begriff „Leukoplakie“	5
Epitheldysplasie/Carcinoma in situ	5
Verruköse Hyperplasie (bzw. Leukoplakie)	5
Papillom/Papillomatose	5
Adenokarzinome	5
Neuroendokrine Tumoren/Karzinome	6
Maligne Lymphome	6
Weichgewebs- und Knochentumoren (einschließlich Kiefer)	7
Maligne Tumoren der äußeren Haut	7
Metastasen anderer Primärtumoren	7

Epidemiologie der Kopf-Hals-Tumoren

<i>A. Schlesinger-Raab, U. Harréus, G. Schubert-Fritschle, J. Engel</i>	9
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	9
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	13
Klinische Daten aus dem Tumorregister München	14
Daten zum Krankheitsverlauf aus dem Tumorregister München	16
Überlebensanalysen aus dem Tumorregister München	16

Diagnostik**Tumorsymptomatik und klinische Untersuchung**

<i>S. Hafner, G. Mast</i>	23
Tumorsymptomatik	23
Tumorsymptomatik und Befunde bezogen auf wesentliche Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich	23
Halsbereich und Gesichtshaut	23
Lippenbereich und Mundhöhle	24
Hals	24
Kiefergelenke und Kaumuskulatur	24
Nasennebenhöhlenbereich	25
Orbitabereich	25
Retromaxillärer Bereich	25
Schädelbasisbereich	26

Bildgebende Diagnostik: MRT, CT, Sonografie, Angiografie, PET und Szintigrafie

<i>B. Ertl-Wagner, W. Flatz, W. H. Sommer, W. P. Fendler, P. Zengel, J. Lutz</i>	27
Sonografie	27
Computertomografie (CT)	28
Magnetresonanztomografie (MRT)	29
Angiografie	30
Stadieneinteilung (Staging)	31
Nuklearmedizinische Verfahren und Kombinationsverfahren	32
Skelettszintigrafie	32
Positronenemissionstomografie (PET)	32
Kombinierte Positronenemissionstomografie und CT bzw. MRT	33

Laborchemische Diagnostik – Tumormarker

<i>S. Hafner, G. Mast</i>	37
SCC	38
CEA	38
CYFRA 21-1	38
Apo-10	39
TKTL-1	39
Bewertung, Ausblick und klinische Bedeutung	39

Histologische Diagnosesicherung mit praktischer Anleitung zur Probengewinnung

<i>C. Pache, C. Weiler, S. Ihrler, M. Ehrenfeld</i>	41
Indikationen zur Durchführung der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)	41
Relative Kontraindikationen zur Durchführung der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)	41
Absolute Kontraindikationen zur Durchführung der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)	41
Technische Aspekte und Dokumentation	41
Biopsiemethoden	42
Inzisionsbiopsie (sogenannte Probebiopsie)	42
Exzisionsbiopsie	43
Stanzbiopsie	43
Knochenbiopsie	43
Zytologie	43
Bürstenzytologie (Exfoliativzytologie)	44
Feinnadelpunktionsbiopsie	44
Empfehlungen	44

Therapie und Nachbetreuung**Therapieentscheidung und multimodale Therapiekonzepte, Lebensqualität***D. Pouget-Schors, F. Zimmermann, G. Mast* 45**Tumorresektion***C. S. Betz, S. Otto* 50

Hauttumoren des Gesichts 51

Tumoren des Oberkiefers (inklusive Hart- und Weichgaumen) 51

Tumoren der Orbita 52

Tumoren der Mundhöhle (inklusive Unterkiefer) 52

Bösartige Tumoren 52

Tumoren des Oropharynx 53

Tumoren des Hypopharynx 54

Tumoren des Larynx 54

Tumoren der Supraglottis 54

Tumoren der Glottis 55

Tumoren der Subglottis 55

Laserchirurgie*C. S. Betz* 57

Indikationen 57

Larynx 58

Hypopharynx 59

Mundhöhle und Oropharynx 59

Rezidivkarzinome 59

Neck Dissection*C. P. Cornelius, F. Probst, G. Mast* 61

Topografische Anatomie und Nomenklatur der Halslymphknotenregionen 62

Metastasierungsmuster 62

Diagnostische Methoden/Staging 65

Klassifikation/Varianten der Neck Dissection 65

Neck Dissection beim cN0 Hals 68

Neck Dissection beim cN+ Hals 69

Morbidität der Neck Dissection 70

Konzept der Sentinel-Node-Biopsie (SLN-B) 70

Schnellschnittuntersuchung*C. Weiler, S. Ihrler, S. Schiel* 74**Rekonstruktive Verfahren***C. P. Cornelius, M. Ehrenfeld, G. Mast* 76

Zeitpunkt der Rekonstruktion 76

Defekt-Klassifikation 76

Unterkiefer 77

Mundhöhle 77

Perioralregion 77

Oberkiefer/Hartgaumen/Orbita/Orbitainhalt 77

Nervensystem 78

Rekonstruktive Verfahren – Überblick	78
Die Stufen der Reihenfolge nach	78
Voraussetzungen für einen revascularisierten Gewebettransfer	80
Rekonstruktive Verfahren – Zukunftsperspektiven	80
Allgemeine Grundsätze der Strahlentherapie	
<i>S. Pigorsch, B. Röper, H. Wypior, F. Zimmermann</i>	82
Indikation und Einsatz der Strahlentherapie	82
Primäre Radiotherapie	82
Präoperative Radiotherapie	82
Postoperative Radiotherapie	83
Tumorrezidive	85
Dosis und Fraktionierungsschemata	85
Therapieplanung	86
Perkutane Strahlentherapie	86
Behandlung des zervikalen Lymphabflusses	87
Interstitielle und intrakavitäre Strahlentherapie	88
Verlauf nach Strahlentherapie	88
Nebenwirkungen der Strahlentherapie	89
Grundzüge der systemischen Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren – Chemotherapie/Targeted Therapy	
<i>U. Keller, U. Langenkamp, A. Völkl, F.S. Oduncu</i>	92
Überblick zum Einsatz der systemischen Therapie	92
Neoadjuvante oder Induktionstherapie	92
Chemotherapie im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie	93
Palliative Chemo- und Antikörpertherapie bei lokal rezidiviertem oder fernmetastasiertem Plattenepithelkarzinom (r/mSCCHN)	93
Targeted Therapy	93
EGFR-Antikörpertherapie	93
Kinaseinhibitoren	94
Immun-Checkpoint-Modulatoren	94
Kombinierte Radiochemotherapie	
<i>S. Pigorsch, A. Siefert</i>	96
Wirkungsmechanismus der Radiochemotherapie	96
Primäre definitive Radiochemotherapie in kurativer Intention	96
Chemotherapie als Induktionstherapie und als adjuvante Therapie	97
Induktionstherapie zum Larynxerhalt	97
Adjuvante Chemotherapie	98
Simultane Radiochemotherapie als primär definitives Therapiekonzept	98
Postoperative Radiochemotherapie	99
Neue Therapiestrategien	100
Mukositis und Xerostomie	
<i>F. Zimmermann, S. J. Brockmeier</i>	102
Mukositis	102
Pathologie	102
Therapieempfehlungen	103
Prophylaktische Maßnahmen	103
Xerostomie	104

Zahnärztliche Maßnahmen bei Patienten mit Bestrahlungsbehandlung

<i>I. Tiggemann, C. M. Mayer, M. Polus</i>	107
Maßnahmen vor Radiatio	107
Risikoreduktion einer infizierten Osteoradionekrose	107
Zahnärztliche Betreuung während und nach Radiatio	108

Ernährungstherapien

<i>F. Zimmermann, M. Panzer</i>	110
Therapiebedingte Störungen der Ernährung	111
Ernährungstherapie	112

Schmerzbehandlung von Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen

<i>S. C. Azad, B. Haberland, A. Beyer-Koczoek</i>	116
Schmerzanalyse	117
Nozizeptiver Schmerz	117
Neuropathischer Schmerz	117
Gemischt nozizeptiv-neuropathischer Schmerz (mixed pain)	118
Schmerzcharakteristika	118
Untersuchung	119
Schmerzmessung	119
Therapie mit Analgetika	119
Grundregeln der systemischen Schmerztherapie	120
Therapie mit Opioiden	124
Besonderheiten bei der Therapie mit Opioiden	127
Auswahl der Opioide	128
Umstellung von schwachen auf starke Opioide (WHO II auf WHO III)	128
Unerwünschte Wirkungen der Opioide	128
Therapie unerwünschter Wirkungen (adjuvante Medikation)	129
Opioidrotation	131
Transdermale Applikation von Opioiden	131
Transmukosale Opioidapplikation zur Behandlung von Durchbruchschmerzen	132
Parenterale Opioidapplikation	132
Koanalgetika	134
Besonderheiten der Schmerzmedikation bei Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen	145
Invasive Verfahren in der Tumorschmerztherapie	146

Hyperbare Oxygenierung (HBO)

<i>T. Auberger, C. Heiden, M. Heiden, S. Pigorsch</i>	148
Hyperbare Oxygenierung in Kombination mit einer Strahlentherapie	148
Behandlung von Bestrahlungsnebenwirkungen mittels hyperbarer Oxygenierung	149

Physikalische Therapien

<i>F. Zimmermann, G. Mast</i>	152
Fatigue	152
Lymphödem	153
Muskuläre Fibrosierung und Trismus	153
Funktionseinschränkungen nach Neck Dissection	153

Chemoprävention	
<i>P. Baumeister</i>	156
Natürliche Substanzen und ihre Derivate	156
Synthetische Substanzen	157
Salvage-Chirurgie	
<i>M. Reiter</i>	159
Salvage-Chirurgie des Lokalresiduums bzw. des Lokalrezidivs	159
Salvage-Chirurgie der Halslymphknoten	160
Palliativmedizinische Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	
<i>C. Bausewein</i>	162
Palliativmedizin	162
Kommunikation	163
Symptomkontrolle	164
Schmerzen	164
Dysphagie	164
Mundtrockenheit	165
Exulzerierte Tumoren	166
Geruchsbildung	167
Blutungen	167
Tracheostoma	168
Tracheostomaversorgung	168
Verschleimung	170
Akute Atemnot	170
Betreuung in der Terminalphase	170
Rasselatmung	170
Terminale Agitation	171
Palliativmedizin im klinischen Alltag	171
Dentale Rehabilitation	
<i>B. von Harrach, M. Tröltzsch</i>	174
Konventioneller Zahnersatz	174
Implantatgetragener Zahnersatz	175
Diagnostik und Therapie von Schluckstörungen	
<i>S. B. Graf, J. C. Pérez Álvarez, E. M. Schuster</i>	176
Physiologie und Pathologien des Schluckakts	176
Diagnostik	177
Fiberendoskopische Untersuchung des Schluckakts	178
Radiologische Diagnostik	179
Therapie	179
Allgemeine Therapie	179
Spezielle Therapie	180
Diagnostik und Therapie von Störungen des Sprechens, der Stimme und der Nasalität	
<i>M. Schuster, N. Kleinsasser, T. Hackl</i>	182
Diagnostik der Dysglossie	183
Perzeptive Bewertung	183
Akustische Verfahren	184

Therapie der Dysglossie	184
Diagnostik der gestörten Nasalität	184
Therapie gestörter Nasalität	184
Diagnostik der Dysphonie	185
Endoskopie mit Darstellung der Schwingungsfähigkeit der Stimmlippen.	185
Erhebung der Stimmfunktionsparameter	185
Andere Untersuchungsverfahren	186
Stimmrehabilitation	186
Stimmlippenaugmentation und Stimmlippenmedialisierung	187
Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie.	187
Behandlung bei Osteoradionekrose (ORN)	
<i>M. Ehrenfeld, R. Hesse, A. Kolk</i>	190
Klinik	190
Prävention	191
Therapie	191
Nachsorge und Tumorkontrolle aus chirurgischer, strahlentherapeutischer und internistischer Sicht	
<i>A. Papachristofilou, F. S. Oduncu, F. Zimmermann, G. Mast</i>	194
Nachsorgeschema.	196
Erläuterungen zu den einzelnen Untersuchungen	196
Anamnese	196
Klinische Untersuchung	197
Sonografie des Halses	197
CT/MRT	197
Röntgen-Thorax	197
FDG-PET	198
Laboruntersuchungen und Tumormarker	198
Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung	
<i>D. Nowak</i>	199
Einführung, Zielsetzung	199
Arbeitsbedingte Faktoren bei Kopf-Hals-Malignomen: attributabler Anteil	199
Interaktionen karzinogener Noxen	199
Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein	200
Kopf-Hals-Malignome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage?	200
Kopf-Hals-Malignome als Berufskrankheiten: das BK-Geschehen in Zahlen (DGUV, 2012)	200
Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu?	202
Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht“?	203
Begutachtung: welche Sparte?	205
Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung	205
Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Gesetzlichen Unfallrecht	205
Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- und Buchenholz (BK 4203)	205
Larynxkarzinom bei Asbeststaubexposition (zu BK 4104)	206
Larynxkarzinom durch intensive und mehrjährige Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen bei Asbeststaubexposition.	207
Synkanzerogenese	207
Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Kopf-Hals-Malignomen im Unfallrecht.	207
Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Gesetzlichen Rentenrecht	209

Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Sozialen Entschädigungsrecht	209
Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Schwerbehindertenrecht	209
ANHANG: Fragebogen nach beruflichen Ursachen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	210
Funktionserhalt und Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	
<i>U. Kisser</i>	214
Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)	215
ICF-basierter Leitfaden für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren	215
 Spezieller Teil	
 Malignome der Gesichtshaut und der Ohrmuschel	
<i>A. Kolk, A. Neff, M. Panzer, I. Kleff</i>	218
Basalzellkarzinom	219
Plattenepithelkarzinom (spinozelluläres Karzinom)	221
Malignes Melanom	224
Merkelzellkarzinom	226
Kutane Lymphome	227
 Malignome der Lider und der Orbita	
<i>C. Hintschich</i>	231
Maligne Tumoren der Augenlider	231
Basaliom	231
Plattenepithelkarzinom	232
Keratoakanthom	233
Talgdrüsenkarzinom	233
Merkelzellkarzinom	234
Melanom	234
Hautmetastasen	234
Therapie maligner Tumoren der Augenlider	235
Tumorexzision	236
Lidrekonstruktion	236
Maligne Tumoren der Orbita	237
Maligne Tumoren der Orbita im Kindesalter	239
Orbitatumoren im Erwachsenenalter	240
Tumoren der Tränendrüse	241
Therapie von Orbitatumoren	243
 Maligne Tumoren der Netzhaut und der Aderhaut	
<i>U. C. Schaller, A. Klingenstein, M. M. Nentwich, A. J. Mueller</i>	245
Maligne Tumoren der Netzhaut	245
Retinoblastom	245
Metastasen	246
Maligne Tumoren des retinalen Pigmentepithels	246
Maligne Tumoren der Aderhaut	247
Melanom	247
Metastasen	254

Malignome des Gehörgangs, des Mittel- und Innenohrs	
<i>C. Matthias, F. Zimmermann</i>	255
Epidemiologie	255
Klassifikation	255
Symptome	256
Klinische und bildgebende Untersuchungen	256
Chirurgische Aspekte	257
Lymphabfluss	257
Strahlentherapie	257
Prognose	258
Maligne Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen	
<i>C. S. Betz, T. Auberger</i>	260
Epidemiologie	260
Pathogenese und tumorassoziierte Risikofaktoren	262
Histologie, anatomische Pathologie und Klassifikation	262
Histologie	262
Lokalisation der Tumoren	263
Tumorausbreitung	263
Klassifikation von Nasen- und Nasennebenhöhlen-Tumoren	264
Staging-Systeme für epitheliale Tumoren	264
Staging-Systeme für nicht-epitheliale Tumoren	265
Symptome	265
Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen	266
Orbita/Augen	266
Mundhöhle/Kiefer	266
Gesicht	266
Schädelbasis/Nasopharynx	266
Schädelgruben/Kranium	266
Diagnostik	266
Klinische Diagnostik	266
Bildgebende Diagnostik	267
Biopsie	267
Therapie	268
Chirurgische Therapie	268
Operative Zugangswege	269
Resektionsverfahren	270
Rekonstruktion und Rehabilitation	272
Prothetische/epithetische Versorgung	272
Rekonstruktive Verfahren	273
Strahlentherapie	274
Prognose	275
Malignome des Nasopharynx	
<i>S. J. Brockmeier, S. Ihrler, F. Zimmermann</i>	277
Inzidenz, Risikofaktoren, Histologie und Tumorlokalisierung	277
Klinische Symptome und regionale Tumorausbreitung	278
Symptomatik durch den Primärtumor	278
Ausbreitung in zervikale Lymphknoten und Organmetastasen	278
Prätherapeutische Diagnostik	279
Anatomie und TNM-Klassifikation	279

Therapeutische Verfahren	281
Therapie des frühen Nasopharynxkarzinoms	281
Therapie des lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms	282
Therapie des fernmetastasierten Nasopharynxkarzinoms	284
Chirurgische Therapie von Primärtumor und regionalen Lymphknoten	284
Nebenwirkungen während und nach Radio- und Radiochemotherapie	285
Rezidivkarzinome	285
Nachsorge	285
Prognose	286
Tumoren der Mundhöhle und Lippen	
<i>S. Pigorsch, M. Panzer, F. Zimmermann, A. Kolk.</i>	290
Epidemiologie und Ätiologie	290
Anatomie der Mundhöhle	290
Pathologie der Mundhöhle	290
Präkanzerosen	290
Invasive Tumoren der Mundhöhle und Zunge	291
Invasive Tumoren der Lippe	291
Mundhöhle	291
Lymphabflusswege	292
Lippen	292
Mundhöhle	292
Fernmetastasen, Zweit-, Mehrfachkarzinome	293
Symptome und Diagnostik	293
Mundhöhle und Lippen	293
Apparative Diagnostik	293
Therapie von Karzinomen der Mundhöhle und der Lippen	294
Chirurgische Therapie bei kurativer Zielsetzung	294
Strahlentherapie	295
Akute und chronische Toxizität nach Strahlentherapie von Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen	300
Prognose und Nachsorge	300
Oropharynx Tumoren	
<i>P. Zengel, S. Ihrler, M. Mollenhauer, P. Baumeister, M. Panzer.</i>	302
Ätiologie und Epidemiologie	302
Symptomatik	303
Diagnose	303
Bildgebende Diagnostik	303
Hämatogene Metastasen	304
Chirurgische Therapie	304
Operative Therapie der Halslymphknoten	305
Strahlentherapie – Indikationsstellung	305
Technische Aspekte der Strahlentherapie	306
Prognose	307
Malignome des Hypopharynx und oberen Ösophagus	
<i>G.J. Ledderose, S. Pigorsch.</i>	309
Ätiologie	309
Histologie, Tumorlokalisation, Klassifikation und Stadieneinteilung	309
Tumorlokalisation	309
Regionäre Metastasen	310

Fernmetastasen	310
Anatomische Unterbezirke des Hypopharynx	311
T-Klassifikation des Hypopharynxkarzinoms	311
Klassifikation des zervikalen Ösophaguskarzinoms (2010)	311
T-Klassifikation des zervikalen Ösophaguskarzinoms	312
Klinik	312
Prätherapeutische Diagnostik	312
Klinischer Status	312
Bildgebende Diagnostik	312
Panendoskopie	312
Therapie und Behandlungsergebnisse	312
Chirurgie des Hypopharynxkarzinoms	313
Chirurgische Behandlung des Primärtumors	313
Hypopharynxkarzinom mit Ausdehnung in den zervikalen Ösophagus	314
Chirurgische Behandlung der Lymphabflusswege	314
Strahlentherapie	314
Postoperative Strahlentherapie	315
Primäre Strahlentherapie	316
Karzinome des Larynx	
<i>M. Reiter, C. Straube, S. Pigorsch</i>	319
Epidemiologie und Risikofaktoren	319
Tumorklassifikation	319
TNM-Klassifikation	320
Klinische Symptome	320
Diagnostik	321
Chirurgische Therapie	321
Rehabilitation nach Laryngektomie	322
Radiotherapie der Larynxkarzinome	322
Frühe glottische Larynxkarzinome	322
Lokal begrenzte supraglottische Larynxkarzinome	323
Lokoregionär fortgeschrittene glottische und supraglottische Larynxkarzinome	324
Nebenwirkungen der Strahlentherapie bzw. der Radiochemotherapie	325
Trachealtumoren	
<i>A. Papachristofilou, F. Zimmermann, C. Matthias</i>	327
Inzidenz, Histologie und Tumorlokalisation	327
Klinische Symptome	327
Prätherapeutische Diagnostik	327
Klinische Untersuchungen	327
Endoskopische Untersuchungen	328
Radiologische Diagnostik	328
Therapie	328
Kurative Therapieintention	328
Palliative Therapie	329
Prognose	329
Malignome der Kopfspeicheldrüsen	
<i>S. Ihrler, F. Zimmermann, S. Otto, P. Zengel</i>	330
Epidemiologie und histomorphologische Grundlagen	330
Adenome	331

Karzinome	331
Mukoepidermoidkarzinom	332
Azinuszellkarzinom	332
Adenokarzinom NOS (not otherwise specified)	332
Adenoidzystisches Karzinom	332
Karzinom aus pleomorphem Adenom	333
Speichelgangkarzinom	333
Klinische und apparative Diagnostik	334
Therapie	334
Operative Verfahren	335
Strahlentherapie	335
Chemotherapie	337
Nachsorge	337
Sarkome im Kopf-Hals-Bereich	
<i>B. Röper, A. Kolk</i>	339
Epidemiologie	339
Ätiopathogenese	339
Histologie, Tumorlokalisation, Klassifikation und Stadieneinteilung	340
Klinik und prätherapeutische Diagnostik	342
Therapie	342
Operation	342
Strahlentherapie	343
Chemotherapie	343
Besonderheiten bestimmter histologischer Tumorentitäten	344
Osteosarkome	344
Ewing-Sarkome/PNET	344
Chondrosarkome	344
Angiosarkome	345
Liposarkome	345
Leiomyosarkome	345
Synovialsarkome	345
Rhabdomyosarkome	345
Undifferenzierte Sarkome, NOS	346
Kindliche Tumoren im Kopf-Hals-Bereich	
<i>I. Schmid, S. Ihrler, B. Röper, S. Becker, H. Scheithauer</i>	349
Weichteilsarkome	349
Epidemiologie	349
Lokalisation	349
Klassifikation	350
Symptomatik	350
Diagnostik	350
Therapie	350
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	352
Epidemiologie	352
Lokalisation	352
Symptomatik	352
Diagnostik	352
Therapie	352

Hodgkin-Lymphome	353
Epidemiologie	353
Lokalisation und Symptomatik	353
Diagnostik	353
Therapie	353
Nasopharynxkarzinome	354
Epidemiologie	354
Lokalisation	354
Symptomatik	354
Diagnostik	354
Therapie	354
Seltene Tumoren	355
Speicheldrüsentumoren	355
Zungenkarzinom	355
Ewing-Sarkom/Primitiver Neuroektodermaler Tumor (PNET)	355
Neuroblastom	355
Ästhesioneuroblastom	356
Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP)	
<i>S. Pigorsch, F. Zimmermann</i>	357
Epidemiologie und Ätiologie	357
Histologie und Diagnostik	357
Symptomatik	359
Therapie	359
Prognose	360
Zweitkarzinome, Tumorrezidive, lokal inkurable Tumoren und Metastasen	
<i>S. Pigorsch, F. Zimmermann</i>	362
Häufigkeit, Ursache und Verteilungsmuster von Rezidivtumoren, Zweitkarzinomen und Metastasen	362
Prätherapeutische Diagnostik	362
Therapie von Rezidivtumoren und Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich	363
Therapie von primär inkurablen Primärtumoren	364
Therapie von Fernmetastasen	364
Prognose von Rezidivtumoren, Zweitkarzinomen und Metastasen	367
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	370

Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen

S. Ihrler, M. Mollenhauer, C. Weiler

Einleitung

Der Kopf-Hals-Bereich ist aufgrund seiner komplexen Anatomie gekennzeichnet durch das Vorkommen einer großen Vielfalt an gutartigen und bösartigen epithelialen, mesenchymalen und lymphatischen bzw. hämatologischen Neoplasien. Diese Tumoren sind vielfach nicht spezifisch für den Kopf-Hals-Bereich und treten zum Teil mit überwiegender Häufigkeit in anderen Körperregionen auf. Es ergeben sich deshalb oftmals inhaltliche Überschneidungen mit anderen Tumormanualen, weshalb bei vielen seltenen Entitäten auf die ausführliche Darstellung in Tumormanualen anderer Schwerpunkte verwiesen wird (z. B. Maligne Lymphome, Maligne Melanome, Knochentumoren und Weichteilsarkome). Die vorliegende Darstellung pathohistologischer Grundlagen beschränkt sich insofern auf die Tumorentitäten, die im Kopf-Hals-Bereich besonders häufig sind bzw. lokalisationstypische Besonderheiten aufweisen, wobei das Plattenepithelkarzinom generell im Vordergrund steht. Die durch die komplexe Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs bedingten, lokalisationsstypischen Besonderheiten des Plattenepithelkarzinoms in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Hinsicht werden in den entsprechenden Kapiteln im speziellen Teil des Manuals behandelt. Die Darstellung beschränkt sich weitgehend auf maligne Tumorentitäten. Gutartige Tumoren bzw. Präneoplasien werden nur insoweit mit einbezogen, als sie für das Verständnis maligner Neoplasien bedeutungsvoll sind.

Plattenepithelkarzinom der Schleimhäute

Das Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtrakts wird von der WHO definiert als maligner epithelialer Tumor mit plattenepithelialer Differen-

zierung, charakterisiert durch ein vom histologischen Malignitätsgrad abhängiges Ausmaß an Hornbildung und Vorhandensein von Interzellularbrücken. Bezüglich epidemiologischer Daten (Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung) siehe Kapitel Epidemiologie. Als Hauptrisikofaktoren gelten, mit unterschiedlicher Gewichtung in verschiedenen Lokalisationen, langjähriger Alkohol- und Nikotinabusus. Bei Lippenkarzinomen spielt zusätzlich eine chronische solare Exposition eine wichtige Rolle. Bei verschiedenen Formen des Nasopharynxkarzinoms gilt eine transformierende Wirkung des Epstein-Barr-Virus (EBV) und bei einem Teil der Tonsillen- und Zungengrundkarzinome des humanen Papilloma-Virus (HPV) als gesichert.

TNM-Klassifikation

Die aktuelle TNM-Klassifikation (TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, 2009) erfolgt nach der neuesten Version der International Union against Cancer (UICC). Sie gilt mit gewissen Besonderheiten auch für andere Karzinomtypen wie Adenokarzinome oder neuroendokrine Karzinome und gilt dabei für alle Lokalisationen (mit Einschränkungen bei pT- und pN-Stadium). Der Zusatz p (pathologisch) bedeutet, dass die Klassifikation auf den Befunden der pathohistologischen Untersuchung des Operationspräparats beruht (Tabellen 1, 2 und 3).

Der R-Faktor (Tabelle 4) beschreibt das Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung.

In Tabelle 5 ist die Stadieneinteilung für Karzinome in den meisten Kopf-Hals-Regionen aufgeführt (Ausnahme: Nasopharynx und Schilddrüse, siehe hierzu spezielles Kapitel bzw. Tumormanual).

Tabelle 1. pT-Klassifikation (Primärtumor).

pTX	Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden
pT0	Kein histologischer Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1–4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors (da die Tumorstadien in den verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich definiert sind, werden sie im speziellen Teil an entsprechender Stelle aufgeführt)

Tabelle 2. pN-Klassifikation (außer bei Tumoren des Nasopharynx).

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner
pN2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, größer als 3 cm, kleiner als 6 cm
pT2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm
pN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm
pN3	Metastase(n) in Lymphknoten größer als 6 cm

(Die Größenangaben beziehen sich auf die Größe der Metastase und nicht auf die Größe des Lymphknotens; aus Gründen der Repräsentativität sollten für die Klassifikation pN0 mindestens sechs Lymphknoten histologisch zur Beurteilung vorliegen.)

Tabelle 3. pM-Klassifikation (Fernmetastase; gilt für alle Lokalisationen).

pMX	Fernmetastasen können histologisch nicht beurteilt werden
pM0	Histologisch keine Fernmetastasen
pM1	Histologisch gesicherte Fernmetastase(n), kann ergänzt werden durch Bezeichnung des Organs (z. B. pul für Lunge), Lymphknotenmetastasen jenseits der regionären Lymphknoten gelten als Fernmetastase (pM1)

Tabelle 4. R-Faktor (Residualtumor; gilt für alle Lokalisationen).

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor (laut histologischer Beurteilung)
R2	Makroskopischer Residualtumor (laut intraoperativem, klinischem oder radiologischem Befund)

Tabelle 5. Stadieneinteilung.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1, N0, N1	M0, M0
Stadium IVA	T1, T2, T3, T4a	N2, N0, N1, N2	M0, M0
Stadium IVB	alle T, T4b	N3, alle N	M0, M0
Stadium IVC	alle T	alle N	M1

7. Auflage, 2009

Histomorphologische Malignitätsgraduierung (gilt für alle Lokalisationen)

Grad 1/hoch differenziert

Das Karzinomgewebe zeigt nach histologischen bzw. zytologischen Kriterien Ähnlichkeit zu regulär ausdifferenzierter Plattenepithelschleimhaut mit häufiger Verhornung und leicht identifizierbaren Interzellularbrücken. Die zelluläre Pleomorphie ist gering, manchmal völlig fehlend, Mitosen sind selten und atypische Mitosen fehlen.

Grad 2/mäßig differenziert

Die Hornbildung ist geringer ausgebildet, Interzellularbrücken sind spärlich nachweisbar, es liegt eine höhere Kernpleomorphie und eine höhere Mitoserate vor.

Grad 3/niedrig differenziert

Die Zeichen einer plattenepithelialen Differenzierung liegen nur spärlich oder nicht vor. Die Kernpleomorphie ist hochgradig, die mitotische Aktivität hoch mit atypischen Mitosen. Es kann ein

schmalsträngiges Infiltrationsmuster dominieren. In dedifferenzierten Karzinomen (z. B. sarkomatoides Plattenepithelkarzinom) sind zum Nachweis einer (platten-)epithelialen Differenzierung zum Teil Spezialreaktionen notwendig.

Wichtige Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms

Über 80 % der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs entsprechen typischen verhornenden oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen. Der restliche Teil verteilt sich auf jeweils seltene Varianten. Die Bedeutung dieser Varianten liegt zum einen in der sicheren Erkennung durch den Pathologen, zum anderen auch in einer abweichenden prognostischen und therapeutischen Relevanz. So gilt z. B. das verruköse Karzinom grundsätzlich als hoch differenziertes, das sarkomatoide und lymphoepitheliale Karzinom grundsätzlich als gering differenziertes Karzinom.

Verruköses Karzinom

Das verruköse Karzinom (früher: Ackermann-Tumor) manifestiert sich bevorzugt im sechsten bis achten Lebensjahrzehnt und umfasst etwa 2–3 % aller Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs mit Hauptlokalisation im Mundraum (73 %; vor allem buccal) bzw. Kehlkopf (11 %). Ein Teil der Fälle wird pathogenetisch mit Tabakkauen in Zusammenhang gebracht. Makroskopisch dominieren gut umschriebene, exophytische Tumoren mit verruköser bzw. papillärer, stark verhornter (leukoplakischer) Oberfläche. Histologisch zeigt sich ein plump-papillär verbreitertes, ausgereiftes Plattenepithel mit weitgehend fehlenden Zellatypien und hochgradiger parakeratotischer Verhornung. Die plumpen basalen Papillen zeigen ein breitflächig verdrängendes Wachstum (pushing margin) mit erhaltener Basalmembran im Sinne einer plumpen Stromainfiltration. Daraus und wegen der hohen histologischen Differenzierung resultieren häufig diagnostische Probleme, vor allem bei oberflächlichen Biopsien. Der klinische Verdacht auf ein verruköses Karzinom (bzw. eine verruköse Läsion) muss dem Pathologen zwingend mitgeteilt werden (möglichst mit klinischem Bild). Zusätzlich ist eine große, bis zum Stroma tiefrei-

chende und den Randbereich einschließende Biopsie Voraussetzung für eine sichere Diagnosestellung. Bei nur kleinen bzw. oberflächlichen Biopsien ist eine sichere Unterscheidung von einer reaktiv bedingten Hyperplasie oft nicht möglich. Hierdurch kommt es häufig zu einer verzögerten Diagnose erst bei einer Zweit- bzw. Drittbiopsie. Verruköse Karzinome neigen zu Rezidiven mit lokal aggressivem Wachstum, eindeutige verruköse Karzinome sollen nicht metastasieren.

Spindelzellkarzinom

(Sarkomatoides Plattenepithelkarzinom)

Etwa 0,3–1,3 % aller Plattenepithelkarzinome sind dieser Variante zuzurechnen, mit größter Häufigkeit in Hypopharynx und Larynx. Mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren betreffen sie bevorzugt das höhere Lebensalter. Histologisch dominiert eine spindelzellige Komponente mit meist hoher Zellpleomorphie. Sehr häufig sind oberflächliche Ulzerationen. Zur sicheren Abgrenzung von Sarkomen oder auch ungewöhnlichen reaktiven Prozessen sind häufig zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen erforderlich. Die positive Korrelation mit Nikotinabusus, die Dominanz beim männlichen Geschlecht, eine häufige Carcinoma-in-situ-Komponente und die hohe Rate an Lymphknotenmetastasen (33–60 %) unterstreichen den epithelialen Ursprung dieser Tumoren mit einem generell hohen Malignitätsgrad (G3). Die Mortalitätsraten (zwischen 34–77 % je nach Lokalisation) sind vergleichsweise hoch. Die Therapie muss wie bei aggressiven Plattenepithelkarzinomen (G3) erfolgen.

Basaloides (HPV-negatives)

Plattenepithelkarzinom

Dieser Typ umfasst nur ca. 1 % aller Plattenepithelkarzinome und manifestiert sich am häufigsten im Hypopharynx- und Larynxbereich. Histologisch dominiert eine nicht-keratinisierende, basaloides Differenzierung mit hoher Kernpleomorphie, sehr starker Proliferation und häufigen Komedo-Nekrosen. Übergänge in kleinere Areale eines konventionellen Plattenepithelkarzinoms sind zum Teil nachweisbar, sie dienen auch zur Abgrenzung von neuroendokrinen Karzinomen oder von der soliden Variante des adenoidzystischen Karzinoms. Es

besteht keine Assoziation zu HPV. Der generell hohe Malignitätsgrad und ein häufig fortgeschrittenes Tumorstadium bedingen eine schlechte Prognose.

HPV-assoziiertes (oropharyngeales) Plattenepithelkarzinom

Weltweit sind zwischen 40 und 70 % aller Tonsillen- und Zungengrundkarzinome assoziiert mit (bzw. kausal verursacht durch) high-risk HPV. Diese Konstellation wird inzwischen als eine eigenständige (von noxenassozierten Karzinomen distinkte) Karzinomentität aufgefasst. Im Vergleich zu konventionellen (noxenassozierten) Plattenepithelkarzinomen weisen diese Karzinome eine Assoziation mit folgenden Faktoren auf:

- HPV-assoziierte maligne onkogene Transformation im spezialisierten lymphoepithelialen Kryptenepithel
- atypische nichtkeratinisierende histologische Differenzierung (vor allem basaloide oder lymphoepitheliale Form, s. u.)
- Auftreten mit gehäuften kleinen Primärtumoren
- sehr häufige und frühe lymphogene Metastasierung
- dadurch häufige klinische Erstmanifestation mit zervikalen Lymphknotenmetastasen (Karzinom unbekannter Herkunft/CUP)
- vielfach zystischer Charakter der Lymphknotenmetastasen
- relativ günstige Prognose.

Das HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinom zeigt eine weltweit steigende Inzidenz. Im Gegensatz zum HPV-negativen basaloiden Plattenepithelkarzinom besteht meist nur eine geringe bis mäßige Zellpleomorphie. Die Häufigkeit und klinische Bedeutung von HPV-assoziierten Karzinomen in anderen Kopf-Hals-Lokalisationen ist bislang nicht geklärt. Weiteres zu HPV-assoziierten Karzinomen im Kapitel Oropharynx.

Lymphoepitheliales (undifferenziertes) Karzinom

Dieser Karzinomtyp manifestiert sich neben anderen selteneren Lokalisationen insbesondere im Nasopharynx und wird vermutlich in Zukunft durch die ätiologische Kategorie des „EBV-assoziierten Nasopharynx-Karzinoms“ ersetzt. Es ist ein histo-

logischer Teilaspekt des meist EBV-positiven nichtkeratinisierenden Plattenepithelkarzinoms (mit undifferenziertem/lymphoepitheliales oder differenziertem Subtyp), das die WHO-Klassifikation 2005 unterscheidet von dem meist HPV-negativen verhornenden (keratinisierenden) Plattenepithelkarzinom (siehe Kapitel Nasopharynxkarzinom). Die Nomenklatur dieses Tumortyps ist aus historischen Gründen bis heute leider verwirrend (Lymphoepitheliom, Schmincke-Tumor etc.).

Während dieser Typ in Südostasien zu den häufigsten malignen Tumoren zählt, tritt er in Europa nur selten auf. Die Altersverteilung ist zweigipflig mit Dominanz im zweiten und sechsten Lebensjahrzehnt. Histomorphologisch zeichnet sich der lymphoepitheliale Typ aus durch lockere synzytiale Epithelverbände mit vesikulären Zellkernen und hoher mitotischer Aktivität sowie mit einem dichten reaktiven Entzündungsinfiltrat. Pathognomonisch ist eine hohe Rate an Lymphknotenmetastasen (häufig dorsal des M. sternocleidomastoideus und bilateral). Eine primär klinische Manifestation in Form großer zervikaler Lymphknotenmetastasen ist häufig. Gelegentlich ist ein okkultes Primärtumor im Nasopharynx erst bei wiederholter bzw. tieferer Biopsie nachweisbar (CUP-Syndrom). Der hohe Malignitätsgrad und das meist fortgeschrittene Tumorstadium bedingen eine ungünstige Prognose (stadienabhängig 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 29 % und 86 %).

Histomorphologisch vergleichbare Karzinome manifestieren sich im Kopf-Hals-Bereich seltener auch in lymphoepitheliales Gewebe vor allem der Gaumentonsillen und des Zungengrunds, sind hier jedoch meist HPV-assoziiert und nie EBV-assoziiert (siehe oben).

Vom Plattenepithelkarzinom differenzialdiagnostisch abzugrenzende Läsionen

Im Folgenden werden – soweit zum Verständnis wichtig – wesentliche klinische bzw. histologische Differenzialdiagnosen bzw. potenzielle Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms kurz besprochen. Ein Teil dieser Entitäten ist dem klinischen Begriff einer sogenannten „Präkanzerose“ zuzuordnen.

Klinischer Begriff „Leukoplakie“

Der klinische Begriff „Leukoplakie“ ist definiert als weißliche, nicht abwischbare Schleimhautveränderung. Histologisch liegen dem klinischen Befund der Leukoplakie vielfältige Veränderungen zugrunde, in der Mehrzahl der Fälle mit variabler Kombination aus Plattenepithelhyperplasie mit/ohne Verhornung (Keratose). In der Regel entsteht sie auf dem Boden einer chronisch-entzündlichen (z. B. Lichen mucosae) und/oder chronisch-mechanischen Schädigung (z. B. Prothesendruck, sog. Morsicatio). Seltener liegt histologisch eine Epitheldysplasie unterschiedlichen Schweregrads bzw. ein Carcinoma in situ zugrunde, zum Teil auch ein bereits (mikro-)invasives Plattenepithelkarzinom. Da dies klinisch meist nicht zu unterscheiden ist, ergibt sich häufig die Indikation zur histologischen Abklärung.

Epitheldysplasie/Carcinoma in situ

Eine histologisch verifizierte Epitheldysplasie kann sich klinisch unter dem Bild einer Leukoplakie, seltener auch einer sogenannten Erythroplakie oder mit weitgehend unauffälliger Schleimhaut präsentieren. Eine Einteilung in drei Schweregrade (I/II/III) mit postuliertem kontinuierlichen Übergang ist von der WHO-Klassifikation 2005 vorgegeben, dieses Konzept wird aber vielfach kritisiert, da es hochdifferenzierte, verruköse Läsionen nicht miteinschließt (siehe folgendes Kapitel). Eine geringe Dysplasie ist gekennzeichnet durch eine geringe Architekturstörung und geringe zelluläre Atypie im basalen Epitheldrittel, wobei eine sichere Abgrenzung von reaktiven Epithelveränderungen häufig schwierig ist. Eine mittelgradige Epitheldysplasie ist definiert durch stärkere Zellatypien und eine Schichtungsstörung im Bereich der basalen zwei Drittel des Plattenepithels. Eine schwere bzw. hochgradige Epitheldysplasie entspricht einer höhergradigen zellulären Atypie und Architekturstörung über die basalen zwei Drittel des meist verbreiterten Epithels hinaus, dabei jedoch ohne Nachweis einer Stromainfiltration. Aufgrund des Fehlens reproduzierbarer Kriterien wird eine hochgradige Epitheldysplasie als identisch mit einem Carcinoma in situ angesehen.

Verruköse Hyperplasie (bzw. Leukoplakie)

Die meist gut umschriebene und unregelmäßig (verrukös) erhabene leukoplakische Veränderung ist klinisch nicht von einem initialen verrukösen Karzinom zu unterscheiden. Histologisch liegt eine ausgeprägte papilläre/verruköse Epithelhyperplasie ohne zelluläre Atypie vor, jedoch mit starker, überwiegend orthokeratotischer Verhornung. Es gibt fließende Übergänge zu Läsionen, die als geringe bis mäßige Dysplasie bezeichnet werden (siehe vorheriges Kapitel). Eine sichere histologische Unterscheidung von einem initialen verrukösen Karzinom mit plumper Invasion ist schwierig und erfordert eine große Probebiopsie unter Einschluss von basalem Stroma und seitlichem Übergang. Klinische Angaben (z. B. „Bild einer verrukösen Leukoplakie“) sind für die Pathologie essenziell, da das histologische Bild relativ uncharakteristisch ist und diese Läsionen häufig als rein reaktiv fehlinterpretiert werden. Die verruköse Hyperplasie gilt als potenzielle Vorläuferläsion des verrukösen (hochdifferenzierten) Plattenepithelkarzinoms.

Papillom/Papillomatose

Es handelt sich um meist einzeln, im Larynx auch häufig multipel auftretende benigne papilläre Epithelproliferationen mit gewisser Rezidivneigung, überwiegend mit low-risk HPV-Assoziation (vor allem der Subtypen 6/11). Histologisch zeigt sich eine baumartig aufgezweigte papillomatöse Epithelhyperplasie mit regulärer Epithelausreifung, fokaler Hypergranulose und Hyperkeratose, ohne oder mit geringen Zellatypien. Das multiple Auftreten von Papillomen im Mund-Zungen-Bereich bei Kindern und Jugendlichen ist unter dem Begriff „Fokale epitheliale Hyperplasie“ (bzw. Heck'sche Erkrankung) bekannt und korreliert mit HPV 13 und HPV 32. Eine maligne Transformation ist sehr selten und fast nur im Larynxbereich beschrieben. Eine molekulare Testung auf HPV ist im Normalfall nicht notwendig, da ohne klinische Relevanz.

Adenokarzinome

Die überwiegende Mehrzahl der seltenen primären Adenokarzinome des Kopf-Hals-Bereichs entwickelt sich in den Speicheldrüsen und den Nasenne-

benhöhlen, diese Tumoren werden in den entsprechenden Kapiteln besprochen.

Sinunasales Adenokarzinom

Etwa 60–80 % der Karzinome der Nase/Nasennebenhöhlen werden pathogenetisch mit beruflicher Exposition (vor allem Holzstaub, Lederindustrie) in Zusammenhang gebracht, es sind zu 80 % Männer betroffen. Histomorphologisch findet sich meist ein schleimbildendes atypisches Drüsenepithel vom intestinalen Typ. Eine genaue Erhebung der Berufsanamnese ist wichtig für die Frage eines möglichen Berufskrankheiten-Verfahrens. Die Tumoren entstehen am häufigsten im Siebbeinbereich, in der Nasenhaupt- und der Kieferhöhle. Prognostisch ungünstig ist eine Infiltration in Orbita oder Schädelbasis.

Neuroendokrine Tumoren/Karzinome

Neuroendokrine Tumoren bilden ein kontinuierliches Spektrum vom meist klinisch gutartigen Karzinoid bis zu hochmalignen klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinomen. Sie sind im Kopf-Hals-Bereich insgesamt selten und treten am häufigsten im Larynxbereich, daneben deutlich seltener im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich auf. Pathohistologisch müssen sie abgegrenzt werden im Nebenhöhlenbereich vom olfaktorischen Neuroblastom (Ästhesioneuroblastom) bzw. vom undifferenzierten sinusalen Karzinom, von malignen Melanomen der Schleimhäute sowie von Metastasen neuroendokriner Karzinome anderer Lokalisation (z. B. Lunge; klinische Korrelation wesentlich).

Maligne Lymphome

Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphome zeigen eine häufige Mit- bzw. Erstmanifestation in zervikalen oder intraparotidealigen Lymphknoten, seltener in lymphoepithelalem Gewebe des Waldeyer'schen Rachenrings, insbesondere der Gaumentonsillen oder in anderen extranodalen Lokalisationen. Es ergeben sich mit Ausnahme von Lymphomen der Speicheldrüse histomorphologisch keine wesentlichen Unterschiede zu malignen Lymphomen in übrigen Körperlokalisationen, sodass mit Ausnahme der folgenden speziellen Lokalisation im

Übrigen auf die ausführliche Darstellung im Tumormanual Maligne Lymphome, 8. Auflage 2008, verwiesen wird.

Marginalzonen-B-Zell-Lymphom der Speicheldrüsen (MALT-Typ)

Extranodale Marginalzonen-Lymphome gehen vom erworbenen Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) aus, wobei häufig eine chronische Entzündung (z. B. *Helicobacter pylori*-assoziierte Gastritis) oder eine Autoimmunerkrankung (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis) zugrunde liegen. Marginalzonen-Lymphome der Speicheldrüsen entstehen analog in der überwiegenden Zahl der Fälle auf dem Boden eines langjährig bestehenden Morbus Sjögren (Autoimmunsialadenitis). Bei ausreichend langem Verlauf entwickeln etwa 4–7 % aller Sjögren-Patienten ein malignes Lymphom; das Risiko hierfür ist auf das 44-Fache gesteigert. In 80 % sind Frauen vom 4. bis 7. Lebensjahrzehnt betroffen. Klinisch steht eine symptomarme, meist einseitige Speicheldrüsenvergrößerung im Vordergrund, am häufigsten der Ohrspeicheldrüse.

Histomorphologisch findet sich um die Sjögren-assoziierten lymphoepithelialen Gangläsionen eine manschettenförmige neoplastische Zellproliferation aus zentrozytenähnlichen B-Lymphozyten mit variabler plasmazellulärer Differenzierung. Zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen dienen bei Fehlen spezifischer Marker im Wesentlichen dem Ausschluss anderer Lymphom-Entitäten. Marginalzonen-Lymphome der Speicheldrüsen zeigen einen indolenten klinischen Verlauf mit relativ seltener bzw. später Generalisation. Typisch ist eine Mitbeteiligung verschiedener Speicheldrüsenlokalisationen (sogenanntes „homing“), welche nicht als generalisierte Tumordissemination interpretiert werden sollte. Therapeutisch ist in frühen Stadien zum Teil eine Radiatio ausreichend.

In etwa 10 % der Fälle ist mit einem Übergang in ein blastäres Lymphom zu rechnen. Daneben gibt es auch primär blastäre B-Zell-Lymphome. Die aktuelle WHO-Klassifikation rechnet blastäre Lymphome der Speicheldrüsen unabhängig vom Vorhandensein einer Marginalzonenkomponente zu den großzelligen blastären B-Zell-Lymphomen.

Primär nodale Lymphome können sich bei Manifestation in intraparotidealigen Lymphknoten klinisch als

primärer Speicheldrüsentumor darstellen. Histologisch ist in diesen Fällen mit allen Typen nodaler Non-Hodgkin- oder Hodgkin-Lymphome zu rechnen, am häufigsten mit einem follikulären Lymphom.

Weichgewebs- und Knochentumoren (einschließlich Kiefer)

Eine Vielzahl verschiedener Knochen- und Weichgewebstumoren manifestiert sich mit überwiegend geringer Häufigkeit im Kopf-Hals-Bereich. Wegen größerer Häufigkeit im Kopf-Hals-Bereich werden folgende Sarkome speziell besprochen, während im Übrigen auf das Tumormanual Knochentumoren und Weichteilsarkome, 5. Auflage 2011, verwiesen wird.

Rhabdomyosarkom

Zwischen 34 % und 44 % dieses malignen Tumors mit skelettmuskulärer Differenzierung betreffen den Kopf-Hals-Bereich. Sie manifestieren sich meist als schnell wachsende und häufig die Knochenstrukturen infiltrierende Tumoren, bevorzugt in Orbita, Parapharyngealraum und Nasennebenhöhlen. Der embryonale und botryoide Subtyp tritt überwiegend im Kindesalter auf, der alveoläre Subtyp bei Adoleszenten und der seltene pleomorphe Subtyp meist bei Erwachsenen. Etwa 80 % aller Rhabdomyosarkome des Kopf-Hals-Bereichs umfassen den embryonalen und botryoiden Typ. Histologisch sind Rhabdomyosarkome mit Ausnahme des pleomorphen Typs charakterisiert als zellreiche Tumoren mit kleinen, rundlichen Zellen mit hyperchromatischen Kernen und hoher mitotischer Aktivität. Eine Skelettmuskeldifferenzierung ist in Routinefärbungen nur in einem Teil der Fälle nachweisbar.

Zur sicheren Abgrenzung innerhalb der Tumorgruppe „klein, blau und rund“ (unter anderem von malignem Lymphom, olfaktorischem Neuroblastom, undifferenziertem Karzinom, malignem Melanom etc.) sind immunhistochemische Untersuchungen erforderlich. Mit multimodaler Therapie (Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie) konnten die Überlebensraten deutlich verbessert werden (siehe Kapitel Kindliche Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich).

Olfaktorisches Neuroblastom (früher: Ästhese-neuroblastom)

Das olfaktorische Neuroblastom ist ein seltener neuroendokriner maligner Tumor, der von der olfaktorischen Schleimhaut ausgeht und sich im Bereich der Nasennebenhöhlen bzw. der vorderen Schädelbasis manifestiert. Die zweigipflige Altersverteilung zeigt ein gehäuftes Auftreten um das 15. und 55. Lebensjahr. Klinisch stehen Nasenatmungsbehinderung, Anosmie, seltener Sehstörungen oder Kopfschmerzen im Vordergrund. Histologisch dominieren Tumorzellen mit kleinen, hyperchromatischen Kernen und fokaler neurofibrillärer Matrix. Wie beim Rhabdomyosarkom sind zur sicheren Abgrenzung von anderen „kleinen, blauen und runden Tumoren“ grundsätzlich immunhistochemische Untersuchungen nötig. Mit allerdings nicht immer möglicher kompletter chirurgischer Resektion sowie zusätzlicher Radiatio und/oder Chemotherapie werden 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 71 % berichtet. Häufigste Todesursache ist ein Lokalrezidiv mit Einbruch in die vordere Schädelgrube.

Maligne Tumoren der äußeren Haut

Bezüglich maligner Melanome der Gesichtshaut (einschließlich der Schleimhautmelanome) siehe Tumormanual Maligne Melanome, 6. Auflage 2011. Bezüglich maligner epidermaler Tumoren der äußeren Haut von Gesicht und Hals siehe Kapitel Tumoren der Gesichtshaut und der Ohrmuschel.

Metastasen anderer Primärtumoren

Hämatogene Metastasen im Weichgewebe des Kopf-Hals-Bereichs sind selten. Mit abnehmender Häufigkeit ist mit hämatogenen Metastasen durch Primärtumoren der Lunge, Mamma und Prostata sowie durch ein malignes Melanom zu rechnen. Besondere Beachtung verdienen daneben seltene synchrone oder metachrone Metastasen von Nierenzellkarzinomen. Metastasen eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms sind differenzialdiagnostisch von einem Azinuszellkarzinom der Speicheldrüsen bzw. von einem follikulären Schilddrüsenkarzinom (bzw. dessen Metastasen) abzugrenzen (klinische Hinweise sind wichtig für die pathohistologische Diagnostik).

Der klinische Begriff CUP (cancer of unknown primary) beschreibt das Vorliegen von (Lymphknoten-)Metastasen bei unbekanntem Primärtumor. Bei plattenepithelialer Differenzierung einer Lymphknotenmetastase im Kopf-Hals-Bereich kommen in erster Linie Primärtumoren des oberen Aerodigestivtrakts infrage. Bei Lymphknotenmetastasen eines undifferenzierten Karzinoms liegt mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ein undifferenziertes (lymphoepitheliales) Karzinom des Nasopharynx, der Tonsillen oder des Zungengrunds zugrunde (siehe Kapitel Oropharynx, Nasopharynx und Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor). Bei der diagnostischen Tonsillektomie bei CUP ist ein Hinweis an den Pathologen wichtig, da hier eine intensiviertere Materialaufarbeitung in Stufenschnitten erforderlich ist, denn die entsprechenden Primärkarzinome können sehr klein und klinisch okkult sein.

Eine besondere Situation ergibt sich bei der relativ häufigen Konstellation einer metastatischen Infiltration in intraparotidale Lymphknoten. Hier kann bei nicht bekanntem bzw. dem Pathologen nicht mitgeteiltem anderweitigem Primärtumor die Gefahr einer Fehlinterpretation als primäres Karzinom der Ohrspeicheldrüse resultieren.

Literatur

- 1 Cawson RA, Binnie WH, Speight PM et al (1998) Lucas's Pathology of tumors of the oral tissues. Churchill Livingstone
- 2 Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al (2001) Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon
- 3 Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF (2000) Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 26. Armed Forces Institute of Pathology, Washington
- 4 Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al (2005) Head and neck tumours. Pathology & genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon
- 5 Soames JV, Southam JC (1993) Oral pathology. Second edition. Oxford University Press, Oxford
- 6 Fletcher DM, Krishnan U, Mertens F (2002) Tumours of soft tissue and bone. Pathology & genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon
- 7 Sobin LH, Wittekind C (2009) TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh edition, John Wiley & Sons, New York
- 8 Mollenhauer M, Assmann G, Zengel P et al (2014) HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome. Aktueller Stand und Verhältnis zum Karzinom unbekannter Herkunft. Pathologe 35: 127–142
- 9 Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M et al (2012) Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. Virchows Arch 461: 283–290

Epidemiologie der Kopf-Hals-Tumoren

A. Schlesinger-Raab, U. Harréus, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten

Nach Schätzungen der WHO erkrankten im Jahre 2012 weltweit etwa 375 000 Männer und 154 450 Frauen an einem Karzinom von Lippe, Mundhöhle oder Pharynx (C00-C14). Diese Tumoren machen somit bei Männern 5,0 % und bei Frauen 2,3 % aller bösartigen Tumorerkrankungen aus. Tabelle 1 belegt die großen geschlechtsspezifischen, aber auch geografischen Unterschiede [1]. Neben Unterschieden im Tabak- und Alkoholkonsum wird im asiatischen und westpazifischen Raum das Kauen von Betelnüssen für eine höhere Inzidenz verantwortlich gemacht [2], die mit altersstandardisierten Raten nach Weltstandard (ASR W) von 35,0 pro 100 000 Männer in Papua-Neuguinea am höchsten liegt. Der Anteil an der gesamten Krebsinzidenz der Männer beträgt hier 22 %, aber auch in Indien beträgt er 18 % [1]. Die Mortalität dieser Karzinome zeigt dementsprechend ähnlich große Unterschiede zwischen den Geschlechtern und zwischen den Regionen bzw. Ländern. Im internationalen Vergleich ist die BRD mit einer Inzidenz von 13,2/100 000 (ASR W) für die Männer mit Gesamteuropa vergleichbar (13,3/100 000 [ASR W]). Die Mortalität liegt mit 5,1/100 000 (ASR W) etwas niedriger als die gesamteuropäische mit 6,0/100 000 (ASR W).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2010 nach Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) 9338 Männer und 3483 Frauen an einem Karzinom von Lippe, Mundhöhle oder Pharynx. Dieser Kopf-Hals-Tumor macht damit mit einem Anteil von 3,7 % an allen Krebsneuerkrankungen der Männer die sechsthäufigste Krebserkrankung nach den Malignomen von Prostata, Darm, Lunge, Harnblase und dem malignen Melanom aus. Bei den Frauen

spielen diese Karzinome nur eine untergeordnete Rolle. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern 61 und bei Frauen 65 Jahre. Tabelle 2 zeigt einige epidemiologische Basisdaten, die aus verschiedenen Quellen zusammengetragen sind [3–6].

Die Daten des Tumorregisters München (TRM) zu Neuerkrankungen und Erkrankungsalter sind mit denen der BRD vergleichbar. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen altersspezifische Inzidenzen und Altersverteilungen der Karzinome von Lippe, Mundhöhle oder Pharynx für Männer und Frauen. Durch die altersspezifischen Inzidenzraten wird das Erkrankungsrisiko beschrieben. Von der altersspezifischen Inzidenz ist die Altersverteilung zu unterscheiden, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag wahrnimmt. Sie ergibt sich aus dem Erkrankungsrisiko und der Anzahl, der in dem jeweiligen Altersintervall lebenden Männer bzw. Frauen.

Tabelle 3 zeigt die Inzidenzen aller Kopf-Hals-Karzinome aus dem Einzugsbereich des TRM mit Diagnosestellung in den Jahren 1998–2011, wobei die Karzinome der Nase und Nasennebenhöhlen, des Kehlkopfs und der Haut des Kopf-Hals-Bereichs ebenfalls aufgeführt werden. Basalzellkarzinome, maligne Melanome, Sarkome und Lymphome des Kopf-Hals-Bereiches sind hier nicht berücksichtigt. Bei den Männern ist das häufigste klassische Kopf-Hals-Karzinom das Oropharynxkarzinom gefolgt vom Larynx-, Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinom. Die großen geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigen sich mit einem Verhältnis von 6,9 : 1 (Hypopharynxkarzinom) und 6,4 : 1 (Larynxkarzinom) bezüglich der absoluten Erkrankungszahlen von Männern und Frauen. Hier sind wohl

Table 1. Inzidenz und Mortalität des Karzinoms von Lippe, Mundhöhle und Rachen im internationalen Vergleich.

(ICD 10: C00-C14) Region/Land	Inzidenz Männer			Inzidenz Frauen		
	absolut	roh	ASR*	absolut	roh	ASR*
Welt ^a	375 002	10,5	10,5	154 449	4,4	3,9
Indien ^a	88 533	13,6	16,9	31 108	5,1	5,8
Sri Lanka ^a	2747	26,3	23,1	1329	12,4	9,4
Papua-Neuguinea ^a	595	16,3	35,0	491	14,0	21,8
USA ^a	28 340	18,2	12,4	11 853	7,4	4,5
Ungarn ^a	2060	43,6	29,9	636	12,2	7,0
Albanien ^a	129	8,0	6,3	82	5,1	3,4
Frankreich ^a	8070	26,1	17,0	3170	9,7	5,6
Luxemburg ^a	45	17,3	12,1	19	7,2	5,0
Europa ^a	73 899	20,7	13,3	25 783	6,7	3,6
BRD (2010) ^b	9338	23,3	13,2	3483	8,4	4,3
Region/Land	Mortalität Männer			Mortalität Frauen		
	n	roh	ASR*	n	roh	ASR*
Welt ^a	211 257	5,9	5,9	80 989	2,3	2,0
Indien ^a	65 532	10,1	12,4	22 155	3,6	4,2
Sri Lanka ^a	1277	12,2	10,6	637	5,9	4,4
Papua-Neuguinea ^a	377	10,3	23,2	310	8,8	14,1
USA ^a	6267	4,0	2,6	2783	1,7	0,9
Ungarn ^a	1200	25,4	17,1	258	4,9	2,7
Albanien ^a	69	4,3	3,3	45	2,8	1,8
Frankreich ^a	2965	9,6	5,7	793	2,4	1,2
Luxemburg ^a	7	2,7	1,6	3	1,1	0,6
Europa ^a	34 255	9,6	6,0	9414	2,5	1,1
BRD (2010) ^b	3816	9,5	5,1	1204	2,9	1,2

* ASR Altersstandardisierte Rate (hier Weltstandard)

Absolute und relative Häufigkeiten von Inzidenz und Mortalität sind bei unterschiedlicher Bevölkerungszahl und Bevölkerungsaufbau der einzelnen Länder bzw. Kontinente nicht vergleichbar. Die altersspezifischen Raten werden daher in altersstandardisierte Raten umgerechnet, um Vergleichbarkeit zu erreichen. Diese standardisierten Raten beziehen sich auf 100 000 Personen einer fiktiven, entsprechend der Besetzung der einzelnen Altersklassen standardisierten Bevölkerung (z. B. standardisierte Weltbevölkerung für den sogenannten Weltstandard)

^a GLOBOCAN 2012 v1.0: Cancer Incidence and Mortality Worldwide, 2013 [1]

^b Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2013 [3]

Tabelle 2. Epidemiologische Basiszahlen zum Karzinom von Lippe, Mundhöhle und Rachen.

Lippe, Mundhöhle und Rachen (ICD 10: C00-C14)	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Jährliche Neuerkrankungen BRD ^a	2010	9338	3483
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen BRD ^a	2010	3,7 %	1,5 %
Rohe Inzidenz BRD ^a	2010	23,3 je 100 000	8,4 je 100 000
Inzidenz BRD (ASR*, Europastandard) ^a	2010	18,2 je 100 000	5,9 je 100 000
Inzidenz BRD (ASR, Weltstandard) ^a	2010	13,2 je 100 000	4,3 je 100 000
Rohe Inzidenz TRM ^c	2010	21,8 je 100 000	7,5 je 100 000
Inzidenz TRM (ASR, Europastandard) ^c	2010	18,1 je 100 000	5,5 je 100 000
Inzidenz TRM (ASR, Weltstandard) ^c	2010	9,4 je 100 000	3,7 je 100 000
Alter			
Mittleres Erkrankungsalter BRD (in Jahren) ^b	2010	61,0	65,0
Mittleres Erkrankungsalter TRM (in Jahren) ^c	2010	62,2	64,5
Medianes Erkrankungsalter TRM (in Jahren) ^c	2010	61,8	65,9
Erkrankungsalter TRM (in Jahren) (10 % jünger als bzw. 10 % älter als) ^c	2010	47,7 bzw. 77,5	47,8 bzw. 85,0
Medianes Sterbealter TRM (tumorbedingt verstorben) ^c	2010	66,3	70,1
Überleben gesamt/relativ [#]			
2-Jahres-Überlebensrate USA ^d	2008	-/77,9	-/75,8
5-Jahres-Überlebensrate USA ^d	2005	-/63,7	-/63,9
10-Jahres-Überlebensrate USA ^d	2000	-/49,9	-/56,1
2-Jahres-Überlebensrate TRM % ^c	1998–2011	62,4/64,4	74,0/76,6
5-Jahres-Überlebensrate TRM % ^c	1998–2011	45,3/49,2	58,6/63,8
10-Jahres-Überlebensrate TRM % ^c	1998–2011	31,3/37,2	43,1/51,3
Prävalenz			
2-Jahres-Prävalenz für BRD ^{a/c}	1998–2011	13 073	4876
5-Jahres-Prävalenz für BRD ^{a/c}	1998–2011	25 213	9404
Sterbefälle			
Jährliche Sterbefälle BRD ^a	2010	3816	1204
Anteil an allen Krebssterbefällen BRD ^a	2010	3,2 %	1,2 %
Rohe Mortalität BRD ^a	2010	9,5 je 100 000	2,9 je 100 000
Mortalität BRD (ASR, Europastandard) ^a	2010	7,2 je 100 000	1,8 je 100 000
Mortalität BRD (ASR, Weltstandard) ^a	2010	5,1 je 100 000	1,2 je 100 000
Rohe Mortalität TRM ^c	2010	13,4 je 100 000	3,6 je 100 000
Mortalität TRM (ASR, Europastandard) ^c	2010	10,9 je 100 000	2,5 je 100 000
Mortalität TRM (ASR, Weltstandard) ^c	2010	7,6 je 100 000	1,8 je 100 000

* ASR Altersstandardisierte Rate; ^a Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, 2012 [4]; ^b Robert Koch-Institut, GEKID [Hrsg.]. Krebs in Deutschland 2009/2010 [3]; ^c Tumorregister München (TRM) 2013 [6]; Epidemiologische Kohorte – Wohnsitz im Einzugsgebiet; ^d National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics Review 1975–2010, 2013 [5]; ^{a/c} Geschätzte Zahl der Patienten mit Karzinom der Mundhöhle oder des Pharynx, die in der BRD in den letzten 2 bzw. 5 Jahren diagnostiziert wurden und noch leben. Mit den Daten des TRM wurden anhand von Überlebensanalysen für Männer und Frauen getrennt Faktoren geschätzt, mit denen die absolute Anzahl der in der BRD 2010 erkrankten Patienten multipliziert wurde. [#] Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (*overall survival*) werden alle Sterbefälle berücksichtigt. Das relative Überleben (*relative survival*) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und dem erwarteten Überleben einer hinsichtlich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung

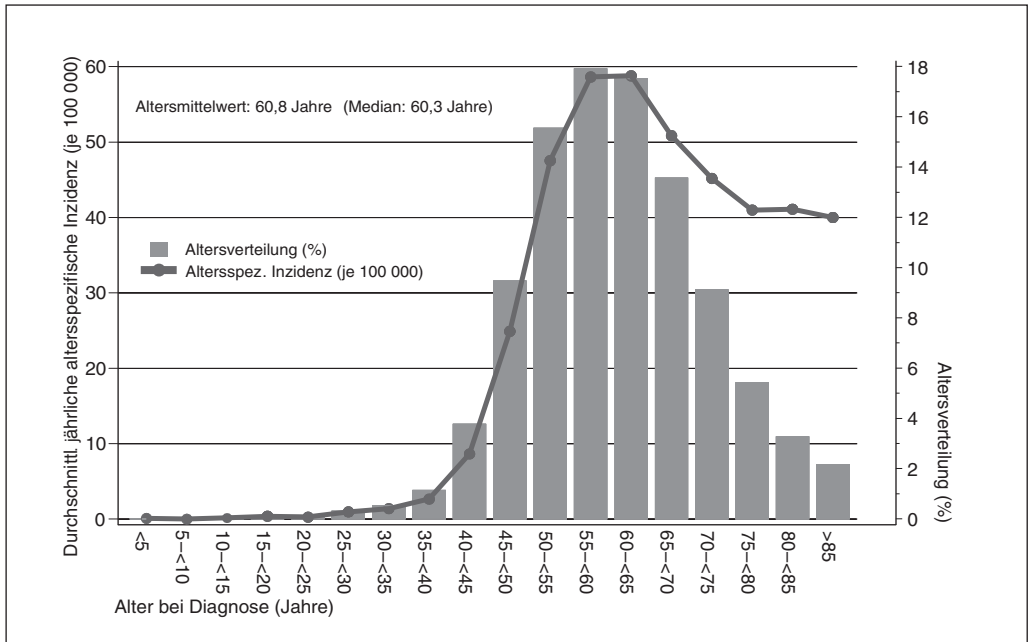


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz von Karzinomen der Lippe, Mundhöhle und des Rachens für Männer (n = 5368, TRM 1998–2011).

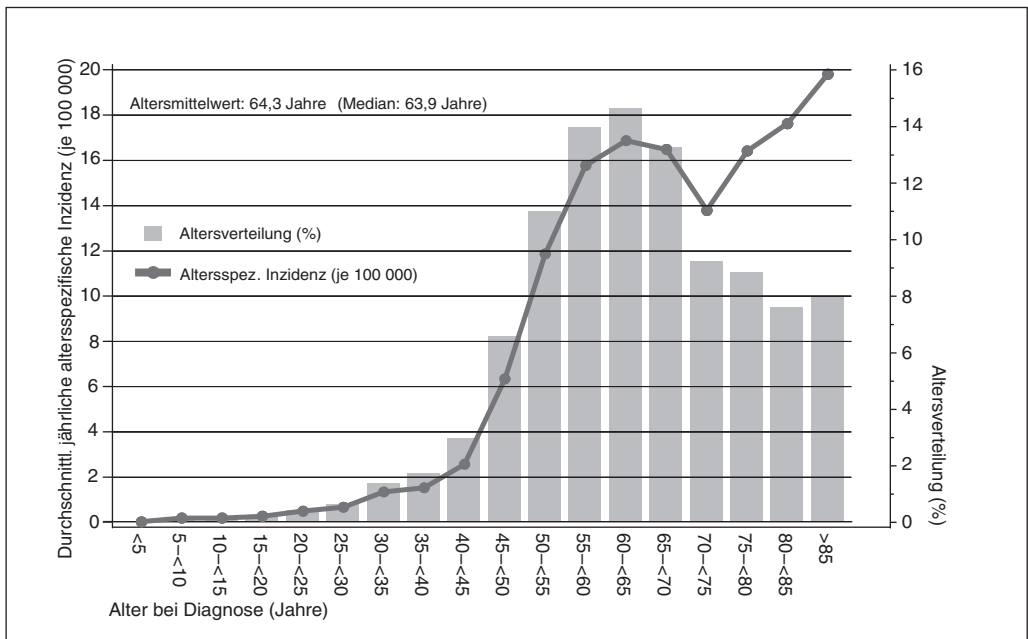


Abbildung 2. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz von Karzinomen der Lippe, Mundhöhle und des Rachens für Frauen (n = 1947, TRM 1998–2011).

geschlechtspezifische Unterschiede im Tabak- und Alkoholkonsum ursächlich. Bei Speicheldrüsenkarzinomen, bei deren Entstehung Tabak und Alkohol nicht in dem Maße eine Rolle spielen, sind beide Geschlechter fast gleich häufig betroffen. Auch bei Hautkarzinomen finden sich nicht die großen Unterschiede zwischen Männern und Frauen, bis auf das Karzinom am äußeren Ohr, das sehr viel häufiger bei Männern diagnostiziert wird, was auf die stärkere berufliche Sonnenexposition, die geringere Anwendung von Sonnenschutz und den häufiger fehlenden Schutz durch Haare zurückgeführt wird [7]. Im Tiermodell wird außerdem bei männlichen Mäusen eine geringere Fähigkeit zur Regeneration von DNA-Hautschäden nach UV-Strahlenexposition beobachtet, was die Tumorentstehung begünstigen könnte [8].

Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Nach den Schätzungen des RKI ist die Inzidenz der Karzinome von Lippe, Mundhöhle und Pharynx in Deutschland bis in die erste Hälfte der 90er Jahre bei den Männern angestiegen von 16/100 000 im Jahr 1980 auf 22/100 000 (ASR E, Europastandard) im Jahr 1993. Nach einem leichten Abfall liegt die Inzidenz nun seit mehr als einem Jahrzehnt zwischen 18 und 20/100 000. Bei den Frauen steigt die Inzidenz an von 3/100 000 im Jahr 1980 auf 5,5/100 000 (ASR E) im Jahr 2010. Parallel dazu stieg die Mortalität der Männer an von 5/100 000 im Jahr 1980 auf 9/100 000 (ASR E) im Jahr 1993 und verringerte sich leicht auf 7,2/100 000 (ASR E) im Jahr 2010. Die Mortalität der Frauen ist stabil (um 1,8/100 000) [3, 4].

Dieser Trend lässt sich auch in den USA insbesondere beim Oropharynxkarzinom beobachten und wird mit dem gesunkenen „pro Kopf“-Zigaretten-

Tabelle 3. Geschlechterverhältnis und Inzidenzen nach Geschlecht und Tumorentität (TRM 1998–2011).

Lokalisation	Ratio ♂:♀	Männer			Frauen		
		Inzidenz Fälle pro Jahr pro 100 000 Männer			Inzidenz Fälle pro Jahr pro 100 000 Frauen		
		roh	ASR*(E)	ASR(W)	roh	ASR(E)	ASR(W)
C00 Lippe	2:1	0,6	0,5	0,3	0,3	0,2	0,1
C02-C05 Mundhöhle	2:1	6,4	5,6	4,1	3,0	2,2	1,6
C07-C08 Speicheldrüse	1,3:1	1,2	1,0	0,7	0,9	0,6	0,5
C01.9, C09-C10 Oropharynx	3,2:1	7,9	6,9	5,0	2,3	1,9	1,4
C11 Nasopharynx	2,8:1	0,6	0,5	0,4	0,2	0,1	0,1
C12-C13 Hypopharynx ^a	6,9:1	4,6	4,0	2,9	0,6	0,5	0,4
C00-C14 Lippe, Mundhöhle, Pharynx ^b	2,8:1	20,3	17,6	12,7	7,0	5,3	3,9
C30-C31 Nase / NNH	2,0:1	1,0	0,8	0,6	0,5	0,3	0,2
C32 Larynx	6,4:1	6,5	5,4	3,8	1,0	0,7	0,5
C44.2 Äußeres Ohr ^c	8,4:1	1,5	1,2	0,7	0,2	0,1	0,0
C44.3 Äußere Nase	1:1	2,1	1,7	1,1	2,1	1,2	0,8
C44.0-C44.4 Sonstiges Hautkarzinom im Kopf-Hals-Bereich	1,8:1	14,5	11,1	6,7	8,0	4,2	2,6
Gesamt	2,2:1	46,9	37,7	25,6	19,1	11,9	8,1

* Altersstandardisierte Rate (E) Europastandard; (W) Weltstandard; ^a ohne C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^b mit C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^c C44-Diagnosen ohne Basalzellkarzinom

konsum erklärt. Der parallel dazu beobachtete kontinuierliche Anstieg der Inzidenz der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome in den jüngeren Altersgruppen unter 45 Jahren wird mit der gestiegenen Inzidenz von Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV) in Zusammenhang gebracht, die auf verändertes Sexualverhalten zurückgeführt wird [9, 10]. Die Zunahme von HPV-Infektionen bei Oropharynxkarzinomen konnte auch in einer schwedischen Untersuchung an histologischen Präparaten aus den Jahren 1970 bis 2002 nachgewiesen werden [11].

Beim Larynxkarzinom ist für Männer eine seit 1980 sinkende Inzidenz zu beobachten (von mehr als 10/100 000 auf 6/100 000 ASR E), die mit einer seit Ende der 90er Jahre leicht verringerten Mortalität einhergeht (von 3 auf 2,3/100 000 ASR E).

Klinische Daten aus dem Tumorregister München

Von 1998 bis 2011 wurden im Einzugsbereich des TRM 17 105 Fälle von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich dokumentiert. 3443 Basalzellkarzinome, maligne Melanome, Sarkome und Lymphome sowie 1155 DCO-Fälle (death certificate only) wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 4 und 5 zeigen das Alter bei Erkrankung sowie die prozentuale Verteilung tumorrelevanter Faktoren. Für die Überlebensanalysen sowie die Zeit bis Progression und die Zeit von Progression bis Tod (Tab. 6 und Abb. 3–11) werden nur Ersttumorern berücksichtigt und nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt bzw. das relative Überleben berechnet.

Tabelle 4 stellt das mediane Erkrankungsalter für Männer und Frauen stratifiziert nach Tumorlokalisierung dar. Das mediane Erkrankungsalter beträgt für Männer 67,3 Jahre. Männer sind im Mittel fünf

Tabelle 4. Tumorspezifisches Diagnosealter nach Geschlecht (TRM 1998–2011).

Lokalisation	Männer			Frauen		
	Erkrankungsalter in Jahren			Erkrankungsalter in Jahren		
	n	Median	10 % jünger als bzw. 10 % älter als	n	Median	10 % jünger als bzw. 10 % älter als
C00 Lippe	146	71,0	54,4 bzw. 84,8	74	77,6	58,8 bzw. 87,7
C02-C05 Mundhöhle	1610	59,5	45,7 bzw. 75,3	798	64,5	47,6 bzw. 83,6
C07-C08 Speicheldrüse	308	68,9	45,4 bzw. 84,2	230	69,0	35,3 bzw. 89,1
C01.9, C09-C10 Oropharynx	1985	59,8	48,1 bzw. 73,8	616	60,3	48,6 bzw. 77,9
C11 Nasopharynx	142	58,7	39,4 bzw. 73,9	50	60,9	33,3 bzw. 82,8
C12-C13 Hypopharynx ^a	1160	60,2	48,4 bzw. 73,0	167	62,9	49,3 bzw. 82,0
C00-C14 Lippe, Mundhöhle, Pharynx ^b	5368	60,3	47,4 bzw. 75,6	1947	63,9	47,5 bzw. 83,7
C30-C31 Nase / NNH	244	64,7	41,6 bzw. 82,1	125	69,5	48,2 bzw. 85,0
C32 Larynx	1640	64,2	51,3 bzw. 78,2	258	64,5	49,1 bzw. 82,0
C44.2 Äußeres Ohr ^c	386	78,3	67,3 bzw. 89,5	46	82,8	68,9 bzw. 91,6
C44.3 Äußere Nase	540	72,7	56,6 bzw. 85,5	551	76,4	57,4 bzw. 88,5
C44.0-C44.4 Sonstiges Hautkarzinom im Kopf-Hals-Bereich	3836	76,6	62,6 bzw. 88,1	2188	80,3	61,8 bzw. 91,9
Gesamt	12 001	67,3	50,4 bzw. 84,2	5104	73,0	51,6 bzw. 89,5

^a ohne C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^b mit C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^c C44-Diagnosen ohne Basalzellkarzinom

Jahre jünger als an Kopf-Hals-Karzinomen erkrankte Frauen mit einem medianen Alter von 73 Jahren. Die geschlechtsspezifischen Altersunterschiede sind groß bei den Karzinomen von Lippe, Mundhöhle und Speicheldrüsen sowie Hautkarzinomen, sehr viel kleiner bei Pharynxkarzinomen und nicht vorhanden beim Larynxkarzinom.

Patienten mit Nasopharynxkarzinom sind die jüngsten, gefolgt von Patienten mit Oropharynxkarzinom: Männer sind durchschnittlich 59 und 60 (Median 58,7 bzw. 59,8) und Frauen 60 und 62 Jahre alt (Median 60,9 bzw. 60,3). Die ältesten Patienten haben Karzinome der Haut am äußeren Ohr oder an sonstigen Stellen des Kopf-Hals-Bereiches. Hier sind Männer durchschnittlich 77–78 (Median 78,3 bzw. 76,6) und Frauen im Mittel 80–83 (Median 82,8 bzw. 80,3) Jahre alt.

Als Krebserkrankungen des mittleren Alters machen die Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome (Oro-, Naso-, Hypopharynx) bei den Männern in den Altersgruppen der 40- bis 59-Jährigen somit bereits 7–11 % aller Krebserkrankungen aus.

Tabelle 5 präsentiert die Verteilung der TNM-Kategorien bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von der

Tumorlokalisation. Nur 11,6 % aller Hypopharynxkarzinome werden im kleinsten Tumorstadium T1 entdeckt. Fast die Hälfte der Tumoren ist bei Erstdiagnose in die T4-Kategorie einzuordnen. Mundhöhlen- und Larynxkarzinome werden in fast 40 % aller Fälle mit T1 diagnostiziert, die Karzinome von Lippe und Haut sogar in 70 % und mehr.

Der Befall regionärer Lymphknoten (N+) differiert in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors: Bei Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen finden sich in über 70 % befallene Lymphknoten, beim Nasopharynxkarzinom in 66 %, was im Wesentlichen mit dem hohen Anteil an T3- und T4-Tumoren zu erklären ist. Karzinome der Haut hingegen streuen in höchstens 5 % der Fälle in Lymphknoten, sie werden zumeist in kleineren Stadien diagnostiziert.

Primäre Fernmetastasen (M1) finden sich mit 8 % am häufigsten beim Hypopharynxkarzinom, in 4–5 % beim Oro- und Nasopharynxkarzinom und in weniger als 1 % der Fälle von Lippen- und Hautkarzinomen.

Insgesamt lassen die angegebenen TNM-Verteilungen im Vergleich zu anderen soliden Tumoren einen

Tabelle 5. Verteilung prognostischer Faktoren nach Lokalisation (TRM 1998–2011).

TNM-Verteilung % Lokalisation	n	T1 %	T2 %	T3 %	T4 %	N+ %	NX %	M1 %
C00 Lippe	220	67,7	25,2	4,5	2,6	10,1	27,1	0,9
C02-C05 Mundhöhle	2408	38,6	27,9	10,4	23,1	39,3	8,2	2,4
C07-C08 Speicheldrüse	538	23,7	31,1	27,5	17,7	40,3	8,6	4,0
C01.9, C09-C10 Oropharynx	2601	21,3	29,2	18,6	30,9	72,9	3,9	4,1
C11 Nasopharynx	192	24,5	25,9	15,4	34,3	65,8	6,0	4,6
C12-C13 Hypopharynx ^a	1327	11,6	18,7	20,5	49,2	76,2	4,4	8,1
C00-C14 Lippe, Mundhöhle, Pharynx ^b	7315	26,7	26,8	16,4	30,2	58,8	6,2	4,2
C30-C31 Nase / NNH	369	25,9	20,6	11,9	41,6	12,5	26,7	3,2
C32 Larynx	1898	39,5	22,1	17,1	21,3	28,2	13,5	2,4
C44.2 Äußeres Ohr ^c	432	73,8	11,5	8,6	6,2	4,9	32,3	0,6
C44.3 Äußere Nase	1091	75,2	9,4	9,1	6,3	3,5	27,4	0,3
C44.0-C44.4 Anderes Hautkarzinom im Kopf-Hals-Bereich	6024	76,1	13,6	7,3	3,0	5,0	43,4	0,3

^a ohne C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^b mit C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^c C44-Diagnosen ohne Basalzellkarzinom

recht hohen Anteil von T1- und T2-Befunden erkennen. Dies könnte mit der Frühsymptomatik wie Heiserkeit, Fremdkörpergefühl, Schwellung oder Funktionseinbußen umliegender Strukturen und der meist verhältnismäßig guten klinischen Visualisierung erklärt werden. Malignome im Bereich des Hypopharynx und der Nasennebenhöhlen bleiben aufgrund fehlender Symptome häufig lange Zeit unentdeckt, was zur späten Diagnosesicherung in fortgeschrittenem Tumorstadium führt.

Daten zum Krankheitsverlauf aus dem Tumorregister München

In Tabelle 6 sind der Anteil der Progressionen nach 5 Jahren und die Zeitdauer bis zur ersten Progression für primär nicht metastasierte Patienten (primär M0) sowie (zum Vergleich) das relative 5-Jahres-Überleben der jeweiligen Gesamtkohorte angegeben. Für die Zeit bis zur Progression werden der Median (50 %) und das 90 %-Perzentil angegeben.

Tabelle 6. Anteil Progressionen nach 5 Jahren, Zeitdauer bis zur ersten Progression und relatives 5-Jahres-Überleben (TRM 1998–2011)

Lokalisation	1. Progression Anzahl n	Progression nach 5 Jahren in % [#]	Zeitdauer bis zur ersten Progression in Monaten [#]		Relatives 5-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte in %
			50 %* [*]	90 %* [*]	
C00 Lippe	45	18,4	12,3	58,4	93,5
C02-C05 Mundhöhle	1064	37,0	9,9	36,5	55,9
C07-C08 Speicheldrüse	204	30,6	8,4	31,3	73,5
C01.9, C09-C10 Oropharynx	1191	37,2	9,2	31,2	50,2
C11 Nasopharynx	86	36,7	9,0	29,5	59,4
C12-C13 Hypopharynx ^a	754	53,2	8,0	24,8	32,9
C00-C14 Lippe, Mundhöhle, Pharynx ^b	3345	38,5	9,2	31,9	51,9
C30-C31 Nase / NNH	204	43,6	8,6	30,1	61,0
C32 Larynx	682	30,5	10,7	45,8	66,4
C44.2 Äußeres Ohr ^c	73	10,7	13,5	39,9	82,7
C44.3 Äußere Nase	160	9,4	14,0	46,1	92,1
C44.0-C44.4 Anderes Hautkarzinom im Kopf-Hals-Bereich	864	14,1	10,4	38,9	84,6

^a ohne C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^b mit C14 Pharynx sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisation; ^c C44-Diagnosen ohne Basalzellkarzinom; [#] geschätzt nach Kaplan-Meier

* 50 % bzw. 90 % der ersten Progressionsereignisse sind innerhalb dieser Zeitdauer eingetreten.

Beim Hypopharynxkarzinom treten innerhalb von 8 Monaten die Hälfte aller ersten Progressionen auf, innerhalb von 2 Jahren 90 %. Aber auch für die anderen Lokalisationen gilt in etwa, dass ein Rezidiv, wenn es denn auftritt, in der Hälfte der Fälle im ersten Jahr auftritt und dass bei Rezidivfreiheit nach fünf Jahren ein Rückfall unwahrscheinlich wird.

Das Auftreten von Progressionen variiert je nach Tumorlokalisierung. Nach fünf Jahren haben 53 % der Patienten mit Hypopharynxkarzinom, aber nur 9 % derer mit Hautkarzinom der äußeren Nase eine Progression erfahren.

Überlebensanalysen aus dem Tumorregister München

Die folgenden Analysen berücksichtigen nur Patienten mit Ersttumor, die im Einzugsgebiet von 1998 bis 2011 diagnostiziert wurden. Für alle Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patienten unter Risiko stehen. In der

ersten Abbildung zum Überleben (Abbildung 3) sind das Gesamtüberleben und das relative Überleben dargestellt, im Weiteren (Abb. 4–8) finden sich Kurven zum relativen Überleben. Für das Überleben ab Progression (Abb. 9–11) wird das Gesamtüberleben dargestellt, da bei Progression im Allgemeinen der progrediente Tumor auch todesursächlich ist. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (*overall survival*) werden alle Sterbefälle unabhängig von der Todesursache berücksichtigt. Das relative Überleben (*relative survival*) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und dem erwarteten Überleben einer hinsichtlich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Abbildung 3 zeigt das beobachtete (Gesamtüberleben) sowie das relative Überleben bei Karzinomen der Lippe, Mundhöhle und des Rachens (C00-C14) getrennt nach Geschlecht. Frauen zeigen ein deutlich besseres Gesamt- und auch relatives Überleben als Männer, was auch auf die signifikant günstigere Stadienverteilung bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen zurückgeführt werden kann.

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen das relative Überleben aller Kopf-Hals-Karzinome nach Lokalisation. In Tabelle 6 findet sich in der letzten Spalte das entsprechende relative 5-Jahres-Überleben. Es differiert zwischen 94 % beim Lippenkarzinom und 33 % beim Hypopharynxkarzinom. Lediglich beim Nasopharynxkarzinom ist ab dem achten Jahr nach Erstdiagnose ein Plateau festzustellen: Das relative 10-Jahres-Überleben liegt ab dann bei 55 %, sodass hier von einer verhältnismäßig hohen Heilungswahrscheinlichkeit gesprochen werden kann. Bei allen anderen Tumorlokalisationen fallen die Überlebenskurven über den gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren immer weiter ab. Die Abbildungen 6–8 stellen das Überleben für das Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinom nach TNM dar, wobei sich das Tumorstadium jeweils als sehr aussagekräftiger Prognosefaktor zeigt.

Die Abbildungen 9–11 zeigen das Gesamtüberleben ab der ersten Progression für diese drei Tumorlokalisationen in Abhängigkeit von der Art der Progression. Beim Oropharynxkarzinom (Abb. 9) ist kein relevanter Überlebensunterschied hinsichtlich der Progressionsart zu sehen. So beträgt das mediane Überleben ab Diagnose einer Fernmetastase 7

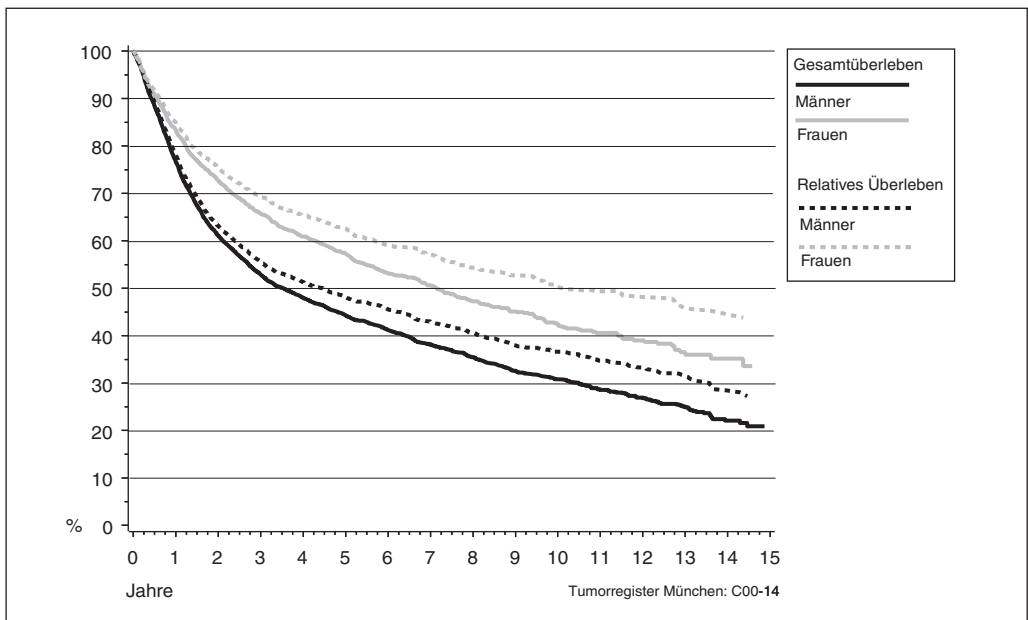


Abbildung 3. Gesamt- und relatives Überleben von Karzinomen der Lippe, Mundhöhle und des Rachens nach Geschlecht (n = 6495, TRM 1998–2011).

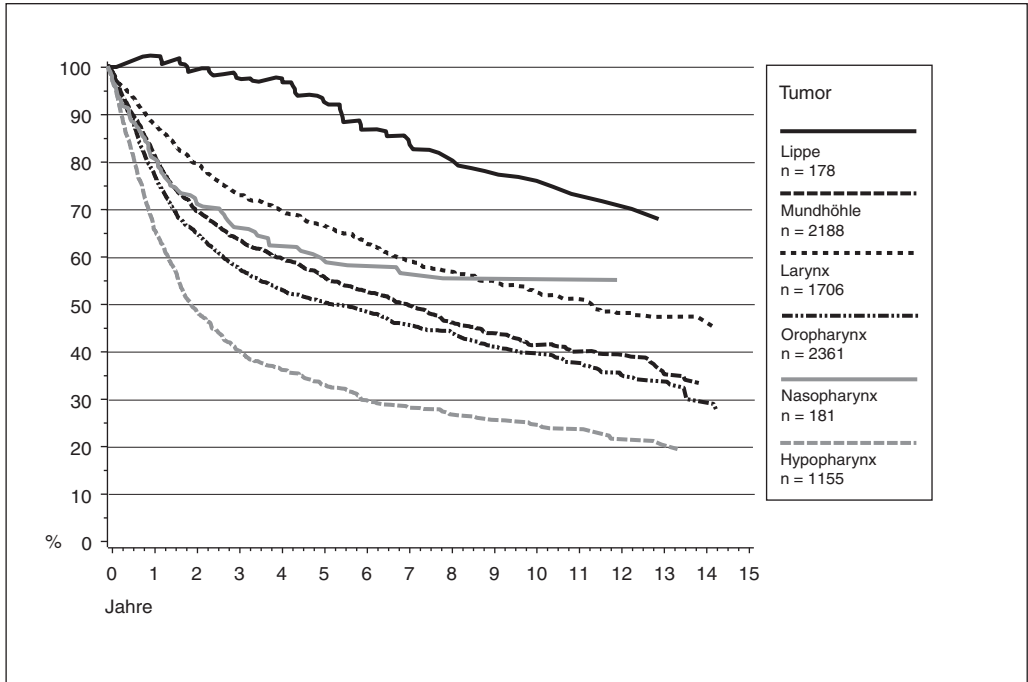


Abbildung 4. Kopf-Hals-Karzinom: Relatives Überleben nach Lokalisation I (n = 7769, TRM 1998–2011).

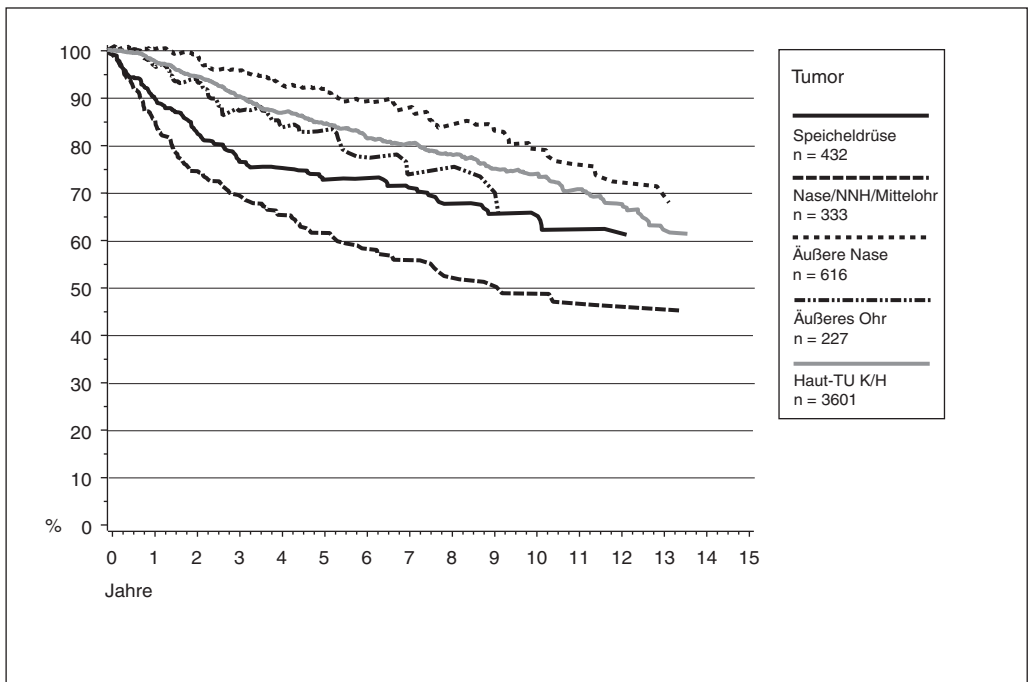


Abbildung 5. Kopf-Hals-Karzinom: Relatives Überleben nach Lokalisation II (n = 5209, TRM 1998–2011).

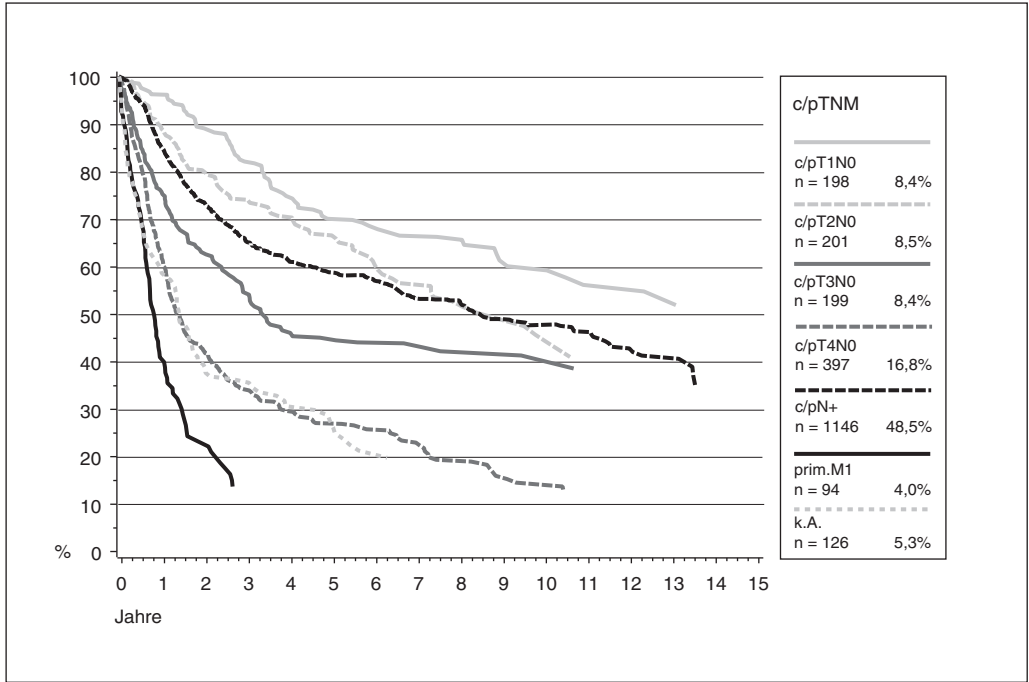


Abbildung 6. Oropharynxkarzinom: Relatives Überleben nach c/pTNM (n = 2361, TRM 1998–2011).

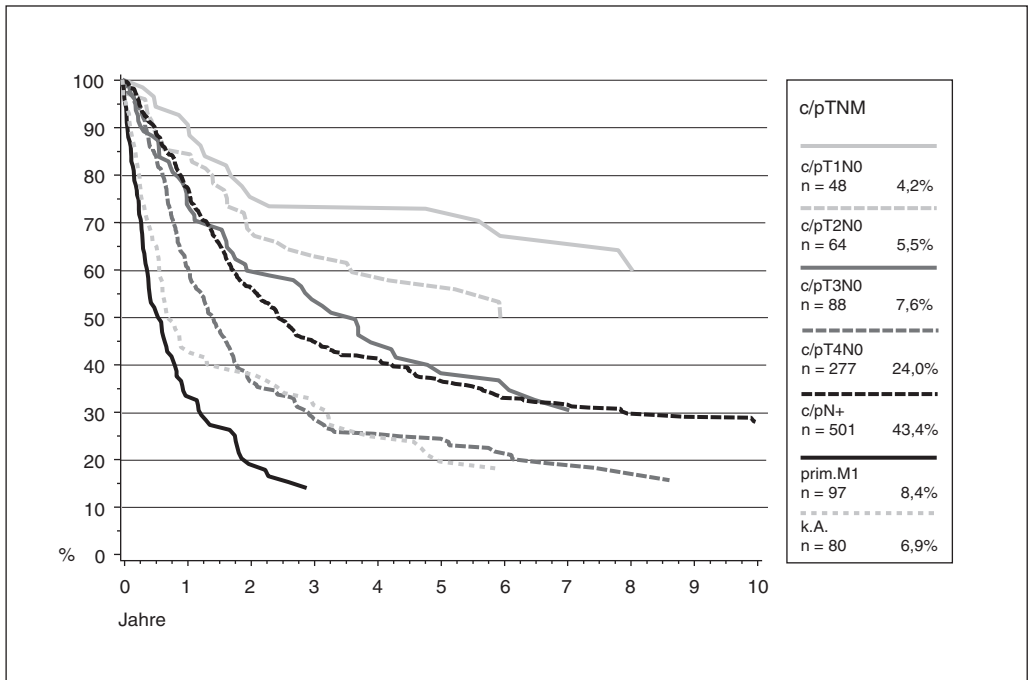


Abbildung 7. Hypopharynxkarzinom: Relatives Überleben nach c/pTNM (n = 1155, TRM 1998–2011).

Monate, ab lokoregionärem Rezidiv 10 Monate. Auch beim Hypopharynxkarzinom (Abb. 10) besteht kein Zusammenhang: Für alle Progressionsarten beträgt das mediane Überleben ab Progression

etwa 6 Monate. Das verdeutlicht den besonders hohen Stellenwert der konsequenten und sorgfältig interdisziplinär geplanten Ersttherapie bei Kopf-Hals-Tumoren.

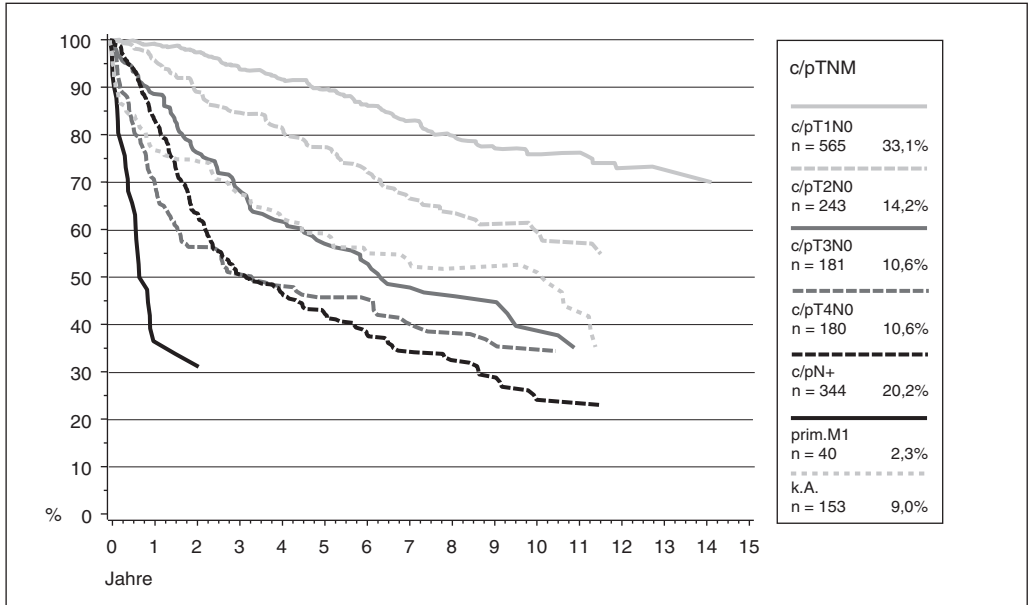


Abbildung 8. Larynxkarzinom: Relatives Überleben nach c/pTNM (n = 1706, TRM 1998–2011).

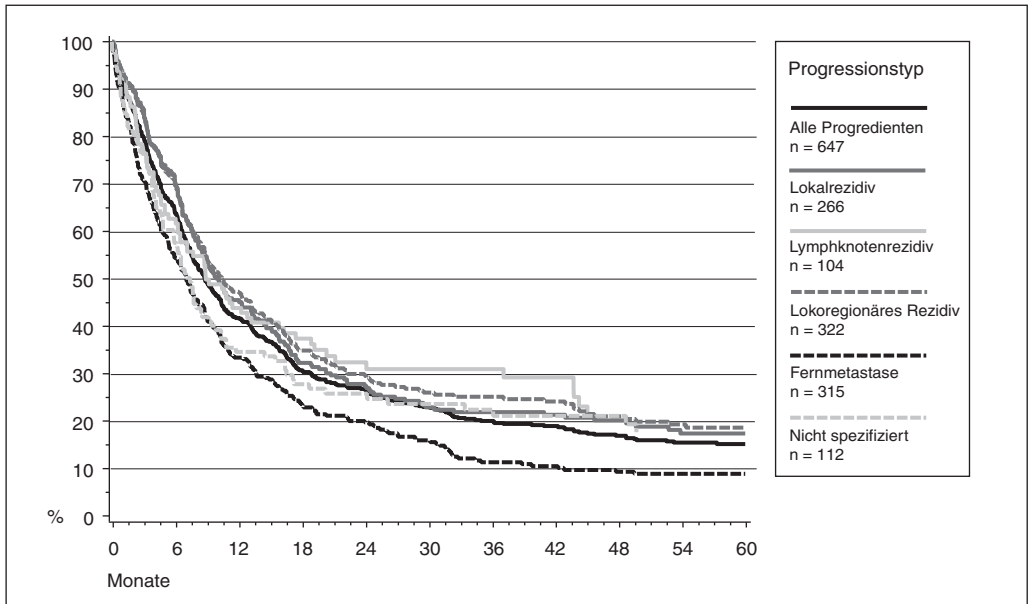


Abbildung 9. Oropharynxkarzinom: Gesamtüberleben ab Progression nach Art der Progression (n = 647, TRM 1998–2011).

Lediglich beim Larynxkarzinom (Abb. 11) wird bei lokoregionärem Rezidiv eine deutlich bessere Prog-

nose mit einem medianen Überleben von 3 Jahren beobachtet.

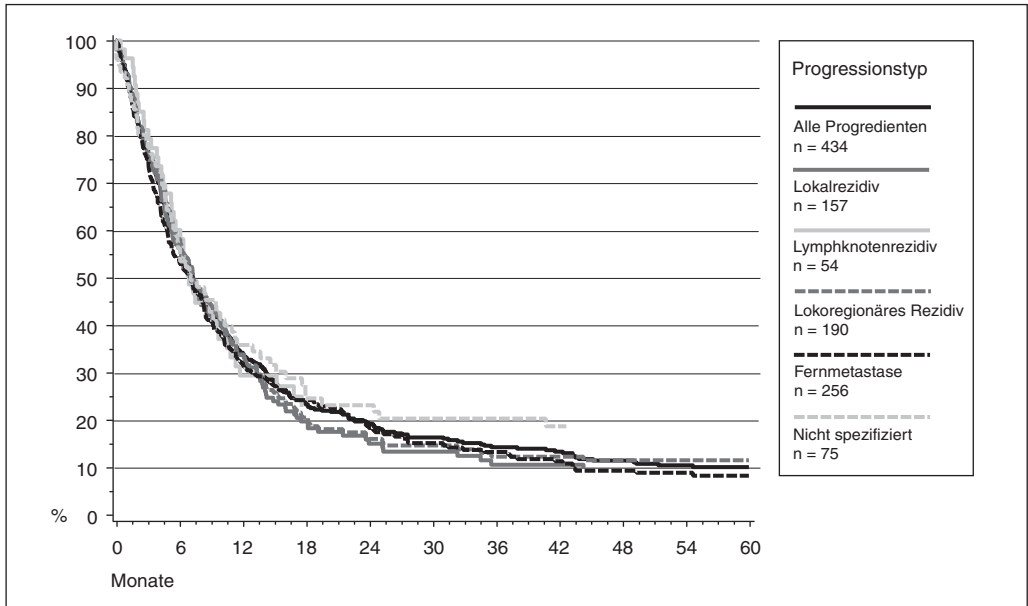


Abbildung 10. Hypopharynxkarzinom: Gesamtüberleben ab Progression nach Art der Progression (n = 434, TRM 1998–2011).

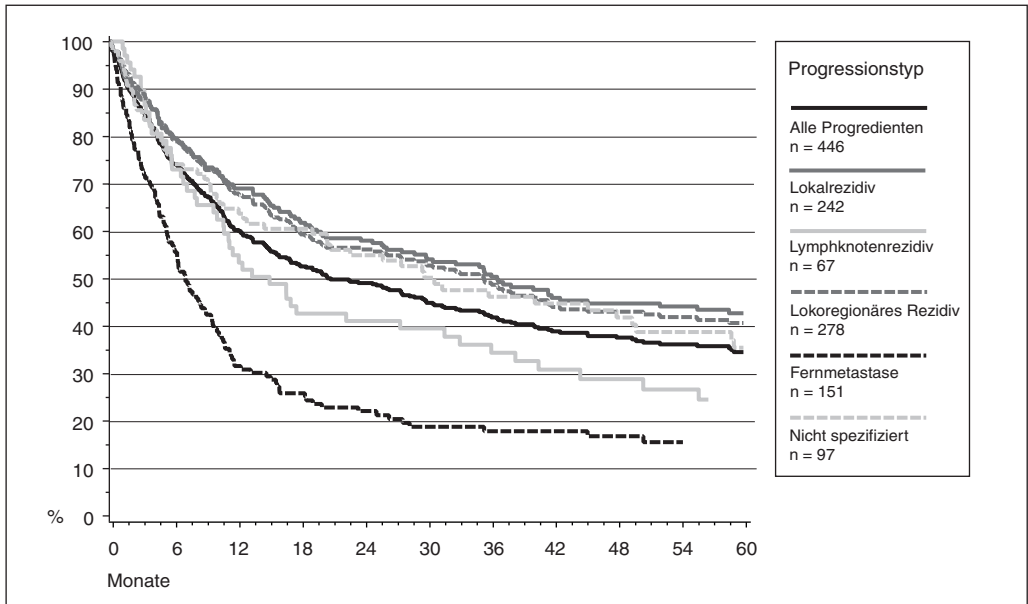


Abbildung 11. Larynxkarzinom: Gesamtüberleben ab Progression nach Art der Progression (n = 446, TRM 1998–2011).

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet:

- Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:
 - Dokumentationsstelle des TRM, IBE/Klinikum Großhadern,
 - Marchioninistraße 15, 81377 München
 - Tel.: 089 4400-74756 oder 089 4400-74750
 - Fax.: 089 4400-74753
 - E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
 - Bayerische Landesärztekammer
 - Mühlbauerstraße 16, 81677 München
 - Tel.: 089/4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de (oder auch www.krebsinfo.de) sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Überlebensanalysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen.

Literatur

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al (2013) Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 2 Langly DK (2012) WHO Western Pacific Region. Review of areca (betel) nut and tobacco use in the Pacific: a technical report
- 3 Robert Koch-Institut GEKID [Hrsg] (2013) Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Auflage, Berlin
- 4 Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut (2010) Datensätze zum Download. ICD-10 C00-C97 (Krebs gesamt) http://www.rki.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
- 5 Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al (2013) SEER cancer statistics review, 1975-2010 (Vintage 2010 Populations). National Cancer Institute, Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/
- 6 Tumorregister München (TRM) (2013) http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php
- 7 Ragi JM, Patel D, Masud A et al (2010) Nonmelanoma skin cancer of the ear: frequency, patients' knowledge, and photoprotection practices. *Dermatol Surg* 36: 1232–1239
- 8 Thomas-Ahner JM, Wulff BC, Tober KL et al (2007) Gender differences in UVB-induced skin carcinogenesis, inflammation, and DNA damage. *Cancer Res* 67: 3468–3474
- 9 Sturgis EM, Cinciripini PM (2007) Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 110: 1429–1435
- 10 Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF et al (2008) Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 26: 612–619
- 11 Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H et al (2006) Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 119: 2620–2623

Tumorsymptomatik und klinische Untersuchung

S. Hafner, G. Mast

Bezogen auf Kopf-Hals-Malignome ist neben einer orientierenden allgemeinärztlichen Untersuchung eine spezielle Untersuchung der betroffenen Region notwendig. Die Untersuchungen sollen hier unter Hinweis auf die gängige Literatur [1, 2, 3, 4, 5, 6] nur stichwortartig erwähnt werden, ohne dass dabei auf die speziellen Untersuchungstechniken eingegangen wird. Die Tatsache, dass die meisten Patienten mit Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich erst aufgrund von tumorbedingten Beschwerden den Haus-, HNO-, Zahnarzt oder den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen aufsuchen, stellt hinsichtlich der Früherkennung jeden praktisch tätigen Mediziner vor eine große Verantwortung. Im Rahmen von orientierenden allgemeinärztlichen oder auch speziellen Untersuchungen bei vorbestehenden bekannten Präkanzerosen der Kopf-Hals-Region werden insgesamt nur bei 10 % aller Tumorpatienten aus unserem Fachgebiet die ersten Tumorhinweise durch Ärzte oder Zahnärzte diagnostiziert [2]. Sobald ein Tumorverdacht oder Tumorsymptome bestehen, sollte ohne Zeitverzögerung oder weiteres Zuwarten die Überweisung in ein entsprechend spezialisiertes Behandlungszentrum erfolgen. Kopf-Hals-Malignome zeigen insgesamt die unterschiedlichsten morphologischen und funktionellen Symptome. Die gezielte klinische Untersuchung, in Kombination mit den vorliegenden Symptomen und der Anamnese, kann zumeist einen validen Hinweis auf die vorliegende Tumordignität, Lokalisation und das Ausmaß und Stadium der Raumforderung geben. Eine klinische Symptomatik kann jedoch insbesondere bei Tumoren im Bereich der Schädelbasis, Orbita, Nasennebenhöhlen und des Rachenraumes sowie bei umgebenden gesunden Geweben lange Zeit völlig fehlen.

Tumorsymptomatik

Klinische Hinweise auf eine Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich ergeben sich unter anderem bei folgenden auffälligen Befunden:

- neu entstandene sicht- oder palpierbare Schwellungszustände, insbesondere Lymphknotenschwellungen
- neu aufgetretene und persistierende Haut- oder Schleimhauteffloreszenzen
- Funktionsstörungen (z. B. Kieferklemme, Doppelbildsehen)
- bei infiltrierenden Tumorentitäten ist auf narbige Hauteinziehungen und Beurteilung der Gewebverschieblichkeit oder Fixationen zu achten
- Infiltrationen von Nervenstrukturen können Schmerzempfindungen, Gefühls- oder Funktionsausfälle (z. B. Fazialisparese) generieren
- destruierende Tumoren können zu spontanen Blutungen oder Osteolysen mit pathologischen Frakturen führen
- Dysphagie oder kloßige Sprache durch Zungen-/Pharynxbeteiligung.

Bezüglich der speziellen extra- und intraoralen und gegebenenfalls endoskopischen Untersuchung des Patienten in der Kopf- und Halsregion sei auf die entsprechende Literatur verwiesen [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Tumorsymptomatik und Befunde bezogen auf wesentliche Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich

Halsbereich und Gesichtshaut

Neben der Inspektion erfolgt eine palpatorische Beurteilung von Veränderungen bezüglich Abgrenzbarkeit und Verschieblichkeit gegenüber

Haut und Unterlage sowie eine Konsistenzbeurteilung (z. B. weich, derb, fluktuierend, wegdrückbar). Veränderungen sollten möglichst millimetergenau angeben und entsprechend fotodokumentiert werden. Weiterhin sollten die Knochenkonturen und Nervenaustrittspunkte (supra-/infraorbital, mental) sowie die Nasennebenhöhlenbereiche palpirt werden (z. B. Schmerz bei Sinusitis). Verdächtige Hinweise ergeben sich durch Oberflächenstrukturänderungen (Krusten, Ulzera, Nekrosen, Pusteln, Blasen, Knoten, Dellen, Indurationen, Flecken, Verfärbungen und Hautunverschieblichkeiten). Weiterhin können Blutungen, Funktionseinschränkungen (z. B. insuffizienter Lidschluss), Sensibilitätsveränderungen, Gewebeablösungen oder Gewebeverluste auftreten (z. B. im Lid-, Nasenflügel- und Ohrmuschelbereich). Im Augenlidbereich ist auf Lidretraktion, Ek-/Entropium, Lidödem, Schließfähigkeit etc. zu achten. Besonderes Augenmerk gilt neu entstandenen Pigmentflecken bzw. morphologischen Änderungen (Größe, Begrenzung, Form, Farbe) von vorbestehenden.

Lippenbereich und Mundhöhle

Die spezielle Beurteilung der Lippen erfolgt im offenen und geschlossenen Zustand nach Farbe und Oberfläche (insbesondere Veränderungen, wie Ulzera, Krusten, Pusteln, Blasen, Flecken, Rhagaden, Fissuren). Bei der intraoralen Untersuchung ist die gründliche Inspektion und gegebenenfalls Palpation des gesamten Mund-Rachen-Raumes selbstverständlich. Eine gründliche Befundung der Mundschleimhaut sowie der Zähne (Zahnstatus mit Sensibilitäts- und Perkussionstest sowie Lockerungsgrad und Okklusion) und des Parodontalstatus ist Grundlage jeder gewissenhaften intraoralen Untersuchung [4]. Wunden unter dem klinischen Bild von Ulzerationen (gegebenenfalls mit Blutung und/oder Schmerzen) oder Nekrosen ohne regelrechte Spontanheilung sind tumorverdächtig (Cave: temporäre und damit die bösartige Erkrankung kaschierende Befundrückbildung ist unter entzündungshemmenden Maßnahmen, wie z. B. einer antibiotischen Therapie, möglich). Intraorale Tumoren können sich erstmals durch Sprechstörungen (beeinträchtigte Zungenmobilität), Schluckbeschwerden, gegebenenfalls erschwerte Atmung (Verlegung im Larynx-Pharynx-Bereich), Stauungssymptomaten der Kopfspeicheldrüsen (Verlegung von Ausführungs-

gängen mit z. B. Gl. parotidea-, Gl. sublingualis- oder Gl. submandibularis-Schwellung) manifestieren. Knochenauftreibungen mit gegebenenfalls entsprechend klinischem Korrelat, wie Veränderung von Zahnpositionen und Zahnlockerungen oder zunehmend mangelnder Prothesensitz können einem Tumorhinweis entsprechen. Malignitätsbedingte Osteolysen können sich in Zahnlockerungen oder Zahnverlusten wie auch durch pathologische Frakturen bei inadäquatem Frakturtrauma äußern. Bereits vorliegende Tumornekrosen zeigen nicht selten klinisch sichtbare Fistelgänge mit entsprechender Exsudation, wobei intraorale Fistelgänge im Alveolarfortsatzbereich mit putrider Exsudation zumeist Ursache einer chronischen apikalen Parodontitis sind. Als weitergehende intraorale Untersuchung bei entsprechender Symptomatik ist neben der Befundung der Zähne (Zahnstatus mit Sensibilitäts- und Perkussionstest sowie Lockerungsgrad und Okklusion, Parodontalstatus) und der Schleimhaut auch die Untersuchung der Speicheldrüsenausführungsgänge durch Beurteilung des Speichelausflusses und gegebenenfalls Sondierung (durch Massage der entsprechenden Drüse) notwendig.

Hals

Zur Halsuntersuchung orientiert sich der hinter dem Patienten positionierte Untersucher zunächst an den anatomischen Arealen, die den Lymphknotenlevel (American Joint Committee on Cancer [AJCC], siehe Kapitel Neck Dissection) entsprechen. Submental beginnend werden die Level I bis VI von anterior nach posterior und von kranial nach kaudal palpirt. Bei Tumoren der Kopfhaut sollte auch die nuchale Halsregion auf eventuell vorliegende Lymphknotenmetastasen hin untersucht werden. Zuletzt ist die Schilddrüse in Ruhe und beim Schluckakt zu tasten. Ultraschalluntersuchungen sind als einfache, schnelle und kostengünstige diagnostische Zusatzmaßnahme zur klinischen Untersuchung zu empfehlen.

Kiefergelenke und Kaumuskulatur

Es erfolgt eine beidseitige Kiefergelenkpalpation bei langsamen Öffnungs- und Schließbewegungen, gegebenenfalls auch eine Beurteilung der Lateralbewegungen. Auf Knack- und Reibegeräusche sowie vorliegende Bewegungseinschränkungen ist

zu achten. Bei einer Kieferöffnungseinschränkung (Kieferklemme, „Trismus“) ist die maximale Schneidekantendistanz in Millimetern zu dokumentieren. Abschließend sollte die Palpation der Kaumuskulatur zur Beurteilung eventuell vorliegender Myogelosen – welche eine tumoröse Raumforderung vortäuschen können – oder myofunktionellen Beschwerden durchgeführt werden. Kraniomandibuläre Dysfunktionen (CMD) sind häufig, tumorbedingte Störungen eher selten. Hinweise auf eine Gelenkbeteiligung oder gegebenenfalls vorliegende pathologische Frakturen können sich durch Auslösen eines Stauchungsschmerzes im Kinnbereich zu erkennen geben.

Nasennebenhöhlenbereich

Die Untersuchung beinhaltet besonderes Augenmerk auf Asymmetrien, Atembehinderung (gegebenenfalls auf Spiegel atmen lassen, gegebenenfalls anteriore Rhinoskopie mit Nasenspekulum), Beurteilung der Nasenschleimhaut (Farbe, Schwellungen, Exsudat, Blutungen), Nasenseptum (Blutungen, Perforationen, Deviationen), untere und mittlere Nasenmuschel (Farbe, Schwellungen, Exsudat, gegebenenfalls Polypen). Erste Tumorhinweise können sich allein durch anamnestische Angaben wie die einer zunehmenden Nasenatmungsbehinderung oder zunehmendes Nasenbluten (häufig einseitige Epistaxis) ergeben. Liegt bereits ein sichtbarer Schwellungszustand im Nasenbereich oder eine vollständige Verlegung der Nasenatmung vor, sollten dringend weitergehende Untersuchungen (Endoskopie, Sonografie, Röntgen NNH, CT) erfolgen. Bei Kieferhöhlenbeteiligung kann neben Schwellungszuständen (DD: Fossa-canina-Infirmität/-Abszess) oder zunehmend schlechterem Prothesensitz auch eine zunehmende Dys-, Hyp- oder gar Anästhesie im Versorgungsbereich des N. infraorbitalis (DD: Z. n. Jochbeintrauma) ein Tumorhinweis sein. Analog ist bei Sensibilitätsveränderungen im Versorgungsbereich des N. supraorbitalis der Stirnhöhlenbereich abzuklären (Sonografie, Röntgen NNH oder Schädel-o. m., CT). Allgemein können die sensorischen Anteile des N. trigeminus durch Berührungsempfinden (Wattebausch), Spitzstumpf- und 2-Punkte-Diskrimination und gegebenenfalls Schmerz- und Temperaturempfindlichkeit sowie durch Sensibilitätstest der Zähne überprüft werden. Sollte die Keilbeinhöhle von einer Tumor-

infiltration betroffen sein, können Sehfeldeinschränkungen, eine Protrusio bulbi oder retrobulbäre Schmerzsensationen auftreten (ophthalmologische Abklärung, gegebenenfalls Sonografie, MRT oder CT empfohlen).

Orbitabereich

Zu achten ist auf die Augenstellung im Seitenvergleich, Ex-/Enophthalmus, Augenmotilität, Konvergenzreaktion, Farbe der Konjunktiven und Skleren, direkte und indirekte Lichtreaktion im Seitenvergleich, Beurteilung von Weite und Form der Pupillen. Jegliche neu aufgetretenen okulomotorischen Funktionseinschränkungen (z. B. Diplopie) oder Visusverluste sollten differenzialdiagnostisch eine Tumorerkrankung mit einbeziehen. Raumforderungen im Orbitabereich können weiterhin zu einem Exophthalmus durch Bulbusverdrängung, pathologischen Pupillenreflexen/Pupillenweiten/Pupillenformen und Anisokorie führen. Durch Verlegung der abführenden Tränenwege kann persistierendes Augentränen ein Tumorhinweis sein. Eine weiterführende Untersuchung mit ophthalmoskopischer Fundusuntersuchung sollte durch einen Ophthalmologen erfolgen. Ausfälle des N. opticus können Hinweise auf eine Tumordinfiltration oder Tumorlokalisation im Bereich der Orbita sowie der Schädelbasis sein. Jedoch können auch traumatische Ereignisse, Infarkte oder Allgemeinerkrankungen (Rhinopathien, Thrombosen bei Diabetes mellitus, Hypertonie) Hinweise geben. Es können pathologische Befunde auch durch zurückliegende iatrogene Ereignisse (z. B. Orbitabodenexploration) ursächlich sein (Nn. III, IV und VI).

Retromaxillärer Bereich

In diesem klinisch primär nicht einzusehenden Bereich kann durch Malignome eine Kompression oder Infiltration der Eustachischen Röhre mit konsekutivem Sero-/Mukotympanon (otoskopische Untersuchung) entstehen. Die daraus resultierenden Schallleitungsstörungen können eine erste Tumorsymptomatik darstellen, welche zwingend durch eine entsprechende Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung abgeklärt werden sollte. Jedoch können auch völlig andere Symptomatiken, wie z. B. eine Kieferklemme, die Folge einer retromaxillären Raumforderung sein.

Schädelbasisbereich

Eine spezifische Tumorsymptomatik äußert sich in diesem Bereich primär nur selten. Insbesondere sei auf sämtliche Formen von Hirnnervenausfällen hingewiesen (siehe Fachbücher der Neurologie). Die Symptome können z. B. von Kopf-/Gesichtsschmerzen über Schwindelzustände bis hin zu Erbrechen, Schwerhörigkeit (N. vestibulocochlearis), Dysphagie, Heiserkeit, nasale Sprache (N. glossopharyngeus, N. vagus), Einschränkung der Zungenmotorik (N. hypoglossus), Lidptosis (N. oculomotorius, Horner-Syndrom, DD: Myasthenia gravis), Dyspnoe oder unklaren Synkopen reichen. Auch ophthalmologische Symptomatiken (Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens) sowie Nystagmus oder Glaukomanfälle können auftreten (siehe Abschnitt Orbitabereich). Bei Beteiligung der Rhinobasis kann zusätzlich neben Beeinträchtigung des Geruchs- und Aromaempfindens (N. olfactorius) auch Nasenbluten auftreten. Mögliche Ursachen kaudaler Hirnnervensyndrome kann ein Tumor im Bereich der hinteren Schädelgrube sein.

Differenzialdiagnostische Probleme können sich im Rahmen der Tumornachsorge dadurch ergeben, dass die genannten Symptome auch als Folge einer therapeutischen Intervention auftreten und gegebenenfalls einen bekannten postoperativen Zustand ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv darstellen können. Beispiele hierfür sind Schäden bis zum Komplettausfall des N. accessorius nach supraomohyoidalen Lymphknotenausräumungen oder radikaler Neck Dissection mit Atrophie und gegebenenfalls muskulären Faszikulationen der Mm. trapezii. Ausräumungen der Submandibularloge können Nervus-hypoglossus-Schäden mit Zungenatrophie, Zungenfaszikulationen, Dysarthrie und Abwei-

chung der Zunge zur gelähmten Seite beim Herausstrecken (bei einseitigem Ausfall) nach sich ziehen. Chirurgische Zugänge im Kopf-Hals-Bereich sind nicht selten mit dem Risiko einer Läsion von Anteilen des N. facialis vergesellschaftet. Bei der Gesichtsinnspektion ist daher auf Asymmetrien (Stirnrunzeln, Augenbrauen anheben, Augenschluss, Lächeln, Pfeifen) zu achten.

Nach Anamneseerhebung, welche insbesondere die Erfragung von Tumorrisikofaktoren, wie Nikotin- und Alkoholabusus, beinhalten sollte, und klinischer Untersuchung steht häufig bereits eine Verdachtsdiagnose fest. Erst jetzt sollten weiterführende Untersuchungen (z. B. Probiopsie nach Fotodokumentation zur histopathologischen Untersuchung, konventionelles Röntgen, Sonografie, CT, PET, gegebenenfalls PET-CT, MRT, gegebenenfalls Szintigrafie, Blutuntersuchung) durch zeitnahe Überweisung an ein entsprechend spezialisiertes Behandlungszentrum eingeleitet werden.

Literatur

- 1 Bates B, Berger M, Mühlhauser I (1989) Klinische Untersuchung des Patienten, 2. Auflage. Schattauer, Stuttgart
- 2 Horch H-H (2006) Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Urban & Fischer, München
- 3 Poeck K, Hacke W (2001) Neurologie, 11. Auflage. Springer, Heidelberg
- 4 Schwenzler N, Ehrenfeld M (2000) Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 1: Allgemeine Chirurgie. Thieme, Stuttgart
- 5 Schwenzler N, Ehrenfeld M (2001) Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 2: Spezielle Chirurgie. Thieme, Stuttgart
- 6 Strutz J, Mann W (2001) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Thieme, Stuttgart

Bildgebende Diagnostik: MRT, CT, Sonografie, Angiografie, PET und Szintigrafie

B. Ertl-Wagner, W. Flatz, W. H. Sommer, W. P. Fendler, P. Zengel, J. Lutz

Sowohl bei der Primärdiagnostik als auch bei der Verlaufskontrolle von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich stehen abhängig von der anatomischen Lokalisation verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Hier sind insbesondere die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT), die Sonografie, die Positronenemissionstomografie (PET), die kombinierte PET-CT und die Szintigrafie zu nennen. Seit Kurzem gibt es außerdem die kombinierte MR-PET, zu der erste Studien bei vorwiegend onkologischen Fragestellungen in der Bildgebung der Kopf- und Halsregion vorliegen. Diese Modalitäten sollten ebenso wie die interventionellen Verfahren der Angiografie auf wissenschaftlich gesicherter Grundlage eingesetzt werden. Gemäß der 2009 aktualisierten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Kopf-Hals-Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft sollen anhand der einzelnen anatomischen Regionen die effektive und zweckdienliche Anwendung der verschiedenen Verfahren beschrieben werden. Grundsätzlich stellt die CT Arrosionen knöcherner und kalkhaltiger Strukturen mit schärferem Kontrast dar, während die MRT pathologische Prozesse in Weichteilen und im Knochenmark besser abgrenzen kann. Häufig ist auch eine Kombination unterschiedlicher Untersuchungsverfahren erforderlich.

Sonografie

Die Sonografie stellt bei geringer Belastung, guter Verfügbarkeit und hoher Aussagekraft ein hervorragendes Schnittbildverfahren für Staging, Therapieplanung und Verlaufskontrolle von Kopf-Hals-Tumoren dar. Sie ist jedoch wie keine andere Bildgebungsmodalität von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Eine objektive und reproduzierbare Doku-

mentation ist mitunter schwierig. Die Sonografie erlaubt eine gute Beurteilung des Mundbodens und der Zunge. Für die Beurteilung einer möglichen Gefäßwandinfiltration ist die Sonografie der CT und MRT vorzuziehen, falls der zu beurteilende Gefäßabschnitt von der Sonografie erreicht wird. Nachteilig ist jedoch, dass im Rahmen der Tumorstadieneinteilung nicht alle relevanten Lymphknoten erfasst werden können [17, 56]. Retropharyngeale Lymphknoten sind ebenso wenig beurteilbar wie die tiefen zervikalen Lymphknoten. Dabei werden vor allem diejenigen der Ebene II nach Som [56, 57], d. h. von der Schädelbasis bis zur Karotisbifurkation, von der Sonografie nicht ausreichend erfasst. Die Sonografie der Kopf-Hals-Region wird mit 5- bis 13-MHz-Schallköpfen durchgeführt. Dies gilt für die Tumordiagnostik, die Lymphknotenbeurteilung und für die Beurteilung von Gefäßen und insbesondere von Gefäßwandinfiltrationen. Die Farbduplexsonografie erlaubt durch ihre Verbindung von B-Scan-Sonografie und farbkodierter Blutflussdarstellung eine Aussage über die Vaskularisation von Lymphknoten und Weichgewebetumoren ebenso wie die Beurteilung der prä- und postoperativen Gefäßsituation zur Planung und Kontrolle plastisch-rekonstruktiver Verfahren. Sie weist darüber hinaus Flussänderungen nach.

Eine zuverlässige Artdiagnostik von Tumoren und Lymphknoten ist schwierig. In der Literatur wird eine Sensitivität zwischen 70–97 % und eine Spezifität zwischen 32–98 % angegeben. In den letzten Jahren wurde durch den kontrastverstärkten Ultraschall eine Methode etabliert, die sowohl die Sensitivität der Detektion von Lymphknotenmetastasen erhöht als auch die Beurteilung der Perfusion des Parenchyms ermöglicht, und somit den Stellenwert der Sonografie bei Kopf-Hals-Tumoren deutlich

erhöht [21, 67]. Insbesondere bei sehr kleinen Tumoren, z. B. der Nase, des Larynx oder der Haut, wird häufig nur die Sonografie der Halsweichteile zum präoperativen Lymphknotenstaging eingesetzt.

Ferner ist die Sonografie ein wichtiges Hilfsmittel in der Tumornachsorge zur Detektion von Lymphknotenmetastasen, da sie direkt angewendet werden kann und kostengünstig ist. Folgende Kriterien haben sich als besonders aussagekräftig herauskristallisiert: chaotisches peripheres Gefäßsystem in der Dopplersonografie, maximaler Längsdurchmesser $> 1,5$ cm, minimaler Durchmesser > 8 mm, der Quotient von maximalem Quer- zu Längsdurchmesser $> 0,6$ und ein fehlendes Hiluszeichen. Insbesondere in der Kombination mit der Feinnadelbiopsie erzielt man eine Sensitivität und Spezifität $> 90\%$.

Die Aussagekraft der Sonografie wird oft noch unterschätzt, weniger begründet durch die Leistungsfähigkeit des Verfahrens selbst als vielmehr dadurch, dass die Wertigkeit der Sonografie stark vom individuellen Können, von der Erfahrung und der Sorgfalt des Untersuchers abhängig ist. Zusammenfassend kann die Sonografie als effektives Staging-Verfahren und als Basis für die Planung des therapeutischen Vorgehens bei malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich betrachtet werden. Die Sonografie bietet aufgrund der geringen Belastung des Patienten, der guten Verfügbarkeit, der Effektivität und der sehr guten Kosten-Nutzen-Relation in der Diagnostik und Nachsorge hervorragende Möglichkeiten zur Verbesserung von Therapie und Ökonomie.

Computertomografie (CT)

Die CT vermag sowohl den Primärtumor als auch die Lymphknotenstationen adäquat darzustellen. Dies gilt insbesondere für die moderne Mehrzeilen-CT, die eine überragende Ortsauflösung im Submillimeterbereich in allen drei Raumebenen besitzt. Darüber hinaus zeichnet sich die Mehrzeilen-CT durch eine rasche Akquisitionsgeschwindigkeit aus, sodass die Scanzeit häufig nur wenige Sekunden beträgt. Daraus resultieren eine schnellere Verfügbarkeit und deutlich geringere Untersuchungszeiten im Vergleich z. B. zur MRT. Das hat gerade bei Strukturen wie dem Larynx, der durch Schlucken Bewegungsartefakte im Bild erzeugen kann, den

Vorteil, dass Bilder in kürzester Zeit und weitgehend frei von Bewegungsartefakten aufgenommen werden können.

Für die CT-Diagnostik von Malignomen der Kopf- und Halsregion ist eine intravenöse Kontrastmittelinjektion von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel wichtig. Eine Abklärung der Nieren- und Schilddrüsenfunktion sollte durch die Bestimmung des TSH- und des Kreatininwerts im Vorfeld erfolgen.

Die Indikation zur CT-Untersuchung bei Kopf- und Halsmalignomen ist von der zu untersuchenden anatomischen Region und der zu beantwortenden Fragestellung abhängig. Aufgrund der häufig eingeschränkten Kooperationsfähigkeit der Patienten und der durch Schlucken verursachten Bewegungsartefakte ist die CT der MRT in der Diagnostik von Malignomen des Mundbodens, der Zunge, des Hypopharynx und des Larynx meist vorzuziehen.

Bei der Beurteilung von Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen, der Orbita und der Schädelbasis ist die Spiral-CT gleichfalls vorteilhaft, nicht zuletzt deshalb, weil ossäre Destruktionen präzise erfasst werden und detailgenaue koronare und sagittale Bildrekonstruktionen und mehrdimensionale Visualisierungen errechnet werden können.

In der CT sind maligne Tumoren aufgrund ihres raumfordernden Effekts, der Obliteration interponierender Fettschichten und einer unterschiedlichen Kontrastmittelaufnahme zu diagnostizieren. Die MRT ist jedoch der CT bei der Charakterisierung unterschiedlicher Tumorentitäten überlegen – insbesondere bei der Differenzierung von Narbengewebe bzw. radiogener Fibrose im Rahmen der Nachsorge nach multimodaler Therapie.

Aus Mehrzeilen-CT-Datensätzen können Bilder in jeder räumlichen Orientierung rekonstruiert werden. Zur Beurteilung der ossären Strukturen des Viszerokraniums werden axiale und koronare Schichten mit 1 mm Schichtdicke bei 0,5 mm Bildüberlappung empfohlen. Zur Darstellung der Weichteile sollten die Bilder mit 3 mm Schichtdicke bei 1,5 mm Bildüberlappung rekonstruiert werden. Für die Beurteilung des Larynx haben sich 1–2 mm dicke Schichten bei 0,5–1 mm Überlappung in der axialen und koronaren Bildebene bewährt. Selbst kleine, submukös gelegene Malignome des Larynx lassen sich auf den koronaren Bildern gut erfassen. Dies gilt auch für kleine Maligne

nome im Schleimhautniveau, die bei Lokalisation im Morgagni-Ventrikel (Ventriculus laryngis) oder im subglottischen Abschnitt laryngoskopisch nur schwer zu erfassen sind [13].

Insbesondere bei Prozessen des Zungengrundes, des Mundbodens und des Larynx, bei denen die Kooperationsfähigkeit der Patienten eingeschränkt sein kann, sollten die Untersuchungszeiten möglichst kurz sein, da wiederholtes Schlucken oder Bewegungen des Patienten zu erheblichen Artefakten in der Bildgebung führen. Die technischen Neuerungen der Computertomografie der letzten Jahre resultierten unter anderem in sogenannten High-pitch-Protokollen, die bis zu 40 cm pro Sekunde untersuchen können. In Organsystemen wie dem Herz oder der Lunge konnten so Bewegungsartefakte minimiert werden. Diese Technologie erscheint vielversprechend für die bewegungsfreie Darstellung des Zungengrundes, des Mundbodens und des Larynx, wengleich eine wissenschaftliche Evaluation der Methodik in diesem Bereich noch weitgehend aussteht.

Eine weitere Neuerung auf dem Gebiet der Computertomografie stellt die Dual-Energy-CT dar, mit deren Hilfe unter anderem Jod quantifiziert werden kann. Hierzu gibt es bereits erste Studien, die darauf hinweisen, dass dadurch eine Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknoten erleichtert wird [55].

Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT ist hinsichtlich des Weichteilkontrastes allen anderen bildgebenden Verfahren deutlich überlegen. Wengleich mit modernen MRT-Geräten kürzere Akquisitionszeiten realisiert werden können, ist die Mehrzeilen-CT deutlich schneller und dementsprechend weniger artefaktbehaftet (CT circa 20–30 Sekunden, im Vergleich zu 15–30 Minuten MRT). Gerade Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich leiden an Schluckstörungen oder Hustenreiz und tolerieren die langen Untersuchungszeiten ohne Kopfbewegung nur eingeschränkt, ebenso Patienten mit klaustrophoben Ängsten. Dagegen führen in der MRT im Gegensatz zur CT, bei der Zahnfüllungen und Prothesen die Beurteilung des Mundbodens und des Kiefers erheblich einschränken können, diese meist zu keiner Beeinträchtigung der Bildqualität. Während

Tumoren in der CT vorwiegend aufgrund ihrer raumfordernden Wirkung und ihrer Kontrastmittelaufnahme identifiziert werden, zeichnet sich Tumorgewebe in der MRT durch deutlich unterschiedliche Relaxationszeiten und Signalintensitäten aus. Infolgedessen können Tumoren direkt dargestellt und von peritumorösen Ödemen differenziert werden. Auch die Differenzierung von vitalen und nekrotischen Tumorkomponenten gelingt mit der MRT besser.

Abgesehen von diesen allgemeinen Vorteilen können spezielle Fragestellungen mit der MRT gezielt geklärt werden, sodass gelegentlich die Kombination aus CT und MRT angezeigt sein kann. Tumordinfiltrationen in den Knochen, z. B. im Ober- und Unterkiefer, sind mit der MRT sensitiver zu diagnostizieren als mit der CT, vor allem wegen der besseren Darstellung von Weichgewebeeinfiltrationen. In der Malignombeurteilung des Viszerokraniums ist die MRT der CT ebenfalls überlegen. Ein wesentlicher Vorteil der MRT gegenüber der CT liegt in der Beurteilung von Tumordinfiltrationen in die Meningen und in das angrenzende Hirngewebe, in die Orbita, in neurale Strukturen oder in Gefäße.

Die MRT-Untersuchung des Malignoms erfolgt vorwiegend mit 3 mm Schichtdicke. Vor einer intravenösen Kontrastmittelgabe werden axiale T1- und T2-gewichtete Bilder akquiriert sowie koronare T2-gewichtete fettsaturierte Bilder. Nach der intravenösen Kontrastmittelinjektion (Gadolinium-Chelate) werden T1-gewichtete Bilder in axialer und koronarer Schichtführung akquiriert. Sie sollten durch T1-gewichtete fettsaturierte Bilder ergänzt werden, insbesondere bei der Beurteilung der Orbita, der Speicheldrüsen und beim Nachweis von Larynx- und Unter- bzw. Oberkieferinfiltrationen oder bei der Detektion einer perineuralen Tumorausbreitung [18]. Das Lymphknotenstaging erfolgt in der Regel mit einer Schichtdicke von 5 mm, wobei dieselben Pulssequenzen wie bei der Malignomdiagnostik verwendet werden. Aufgrund der hohen Anforderungen an die MRT sollte die Malignomdiagnostik in der Kopf- und Halsregion nur an Hochfeldmagneten mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla oder 3 Tesla und mit leistungsstarken Gradienten durchgeführt werden. Nur so ist die erforderliche räumliche Auflösung bei gutem Signal-Rausch-Verhältnis und akzeptabler Untersuchungszeit gewährleistet.

Angiografie

Mit der arteriellen digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) kann die Gefäßversorgung von Malignomen präzise dargestellt werden, wobei die zuführenden Arterien und die drainierenden Venen abgebildet werden. Der Vaskularisationsgrad und die Perfusionsdynamik des Tumorgewebes sind mit der DSA abschätzbar. Dabei können mit koaxialen 1-bis 2,7-French-Mikrokathetern (1 F = 1/3 mm) selbst kleinste Gefäße superselektiv sondiert werden. Neben der diagnostischen Gefäßdarstellung ermöglicht die DSA eine selektive Embolisation der tumorversorgenden Arterien. Die SNIS (Society for Neurointerventional Surgery), nennt in ihren „Principles of Practice“ [22] – neben der Hilfestellung zur erfolgreichen operativen Tumorresektion – folgende Gründe für die präoperative Embolisations-therapie:

- Devaskularisation des Tumors und damit Verminderung intraoperativer Blutungskomplikationen
- Embolisation von chirurgisch nicht erreichbaren, den Tumor arteriell versorgenden Gefäßen
- Senkung der intraoperativen Morbidität
- Verkürzung der Operationszeit [43, 46]
- Erhöhung der Chance einer vollständigen Tumorresektion
- Vermeidung von Läsionen des den Tumor umgebenden normalen Gewebes
- Größenreduktion des Tumors
- Erleichterung eines persistierenden Schmerzes
- Senkung des Rezidivrisikos [63]
- Verminderung des Blutverlustes [39, 62]
- übersichtlichere Gestaltung des Operationsfeldes und, damit verbunden, eine Senkung des Operationsrisikos.

Die signifikante Abnahme des operativen Blutverlustes (> 80 % der Fälle) und die ebenfalls signifikante Abnahme der zu therapierenden tumorbedingten Symptome (> 50 %) weisen die Tumorembolisation in der Literatur als erfolgreiches Verfahren aus [61, 66]. Die Komplikationsrate ist bei erfahrenen Radiologen gering [22, 29]. So soll der Anteil an Gewebsnekrosen oder Ulzerationen bei unter 1 %, von transienten Neuropathien unter 2 % und persistierenden Neuropathien unter 1 % liegen. Die Rate an unbeabsichtigten Gefäßverschlüssen sollte 5 % nicht überschreiten. Im Allge-

meinen erfolgt eine direkte oder indirekte Embolisation mittels Partikeln oder flüssiger Embolisationsmittel wie Onyx oder Cyanoacryl [2, 7, 14–16, 23, 28, 55, 65]. Zu den hypervaskularisierten Tumoren, bei denen die genannten Kriterien zur Embolisation der tumorversorgenden Arterien zu erwägen sind, zählen insbesondere Paragangliome (Glomustumoren), Hämangiome und juvenile Nasenrachenfibrome. Bei einer starken Vaskularisation kann sie auch bei neurogenen Tumoren (z. B. Schwannom), Ästhesioneuroblastomen, stark durchbluteten Metastasen und Knochentumoren in Erwägung gezogen werden.

Die lokoregionäre intraarterielle Chemoperfusion von Malignomen der Kopf- und Halsregion gilt als eine Therapieoption, bei der eine enge Kooperation zwischen Radiologen, Onkologen, Strahlentherapeuten, HNO-Ärzten und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen erforderlich ist. Obwohl sie in der Routinebehandlung kaum verbreitet ist und nur von wenigen Zentren vertreten wird, gilt sie in der Literatur als ein sehr sicheres Verfahren mit guten Erfolgsaussichten, insbesondere in Kombination mit der Strahlentherapie, wobei die Komplikationsrate der oben beschriebenen Tumorembolisation nicht überschritten werden sollte. In zahlreichen Studien wurden sowohl die Wirksamkeit lokaler Chemotherapieverfahren in Kombination mit Strahlentherapie, als auch aufgetretene Komplikationen beschrieben [3, 8, 9, 20, 25, 27, 33–35, 50, 52, 53, 58, 64].

Die SNIS nennt in ihren „Standards of Practice“ [26] drei Anwendungsfelder:

- Beim Versagen aller Standardtherapien, wie z. B. der Strahlentherapie, kann die intraarterielle Chemoperfusion durchgeführt werden mit dem Ziel, das Tumorwachstum aufzuhalten.
- Die intraarterielle Chemoperfusion wird in die Standardtherapie integriert.
- Die lokoregionäre intraarterielle Chemoperfusion wird als Alternative zur Standardtherapie in einer durch die lokale Ethikkommission genehmigten Studie durchgeführt.

Für die Durchführung der lokoregionären intraarteriellen Chemoperfusion haben sich zwei Verfahren etabliert, die ambulant vorgenommen werden können. Der Radiologe führt z. B. über die A. femoralis eine selektive Karotisangiografie durch, um dann selektiv die tumorversorgenden Gefäße darzustel-

len. Anschließend erfolgt die superselektive intraarterielle Chemoperfusion des Tumors, wobei meist Mikrokatheter in koaxialer Technik über den „Mutterkatheter“ eingebracht werden. Kerber [38] konnte in einer Studie, bei der eine Kombinationstherapie aus superselektiver Bolusinjektion (3–5 Minuten) von 150 mg Cisplatin/m² (einmal pro Woche) mit intravenöser Thiosulfat-Infusion (9 g/m² mit 300 ml Infusionslösung) und Strahlentherapie (180–200 cGy pro Tag x 35) über einen vierwöchigen Zeitraum durchgeführt wurde, in 92 % eine Vollremission des Lokalbefunds und in 6 % eine Teilremission erreichen; in 1 % zeigte sich ein fehlendes Ansprechen des Malignoms. Die regionalen Lymphknoten wiesen zu 84 % eine Vollremission und zu 14 % eine Teilremission auf. Bei Langzeitbehandlungen bietet sich als Alternative zu dieser Methode eine unter Lokalanästhesie durchgeführte chirurgische Katheterisierung der A. temporalis mit anschließender superselektiver DSA der tumorversorgenden Arterien an. Eine von Nakasato durchgeführte Studie [47] verwendete eine Kombinationstherapie aus Bleomycin (5 mg pro Tag; 6 Tage: 1.–3. und 11.–13. Tag), Methotrexat (20–50 mg pro Tag; 2 Tage: 3. und 15. Tag), Cisplatin (10 mg pro Tag; 5 Tage: 6.–10. Tag) und 40–60 Gy Strahlentherapie (beginnend am 6. Tag). Bei Malignomen der Mundhöhle – für Karzinome der Zunge werden die Werte in Klammern angegeben – wurde zu 88 % (95 %) eine Vollremission und zu 6 % (5 %) eine Teilremission erreicht. Zu je 3 % lag ein Wachstumsstillstand bzw. eine Progression des Tumors vor. Lokalrezidive traten in 6 % der Fälle auf. Die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 82 % (80 %), wobei T3- und T4-Karzinome eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate von 30 % (25 %) aufwiesen.

Die Anwendung von intraarteriellen Chemotherapeutika zur Behandlung von malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region wird in den letzten Jahren in einer zunehmenden Anzahl von Studien untersucht und als Teil der onkologischen Behandlungsoptionen genutzt. Obwohl die derzeit vorliegenden Studien meistens der Evidenzklasse III angehören, erscheint die Konkordanz zwischen den existierenden Studien ausreichend, um einheitliche Vorgehensweisen, Outcome-Analysen und eine Identifikation von Komplikationen zu ermöglichen [39]. Durch Standardisierung von Studienprotokollen, Datenakquisition und Vergleich zwischen den Pub-

likationen wird es möglich sein, ein besseres Verständnis der Bedeutung der neurointerventionellen onkologischen Verfahren zur Behandlung von malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches zu erwerben.

Stadieneinteilung (Staging)

Die radiologische Beurteilung der Ausdehnung maligner Tumoren erfolgt je nach anatomischer Region schwerpunktmäßig mit der CT oder/und der MRT, wobei auch die Verfügbarkeit und Leistungsfähigkeit der jeweiligen Geräteausstattung bedeutsam sind. Dabei ist zwingend zu fordern, dass Tumoren des Halses, des Gesichtsschädels und der Schädelbasis nur an Geräten mit einem hohen technischen Standard untersucht werden. Das Lymphknotenstaging wird mit der Computertomografie in 3–5 mm dicken Schichten von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur durchgeführt. Die Datenakquisition erfolgt üblicherweise mit Multi-Detektor-Computertomografen im Spiralmodus, und die Bilder werden überlappend in axialen und koronaren Schichten rekonstruiert. Die intravenöse Injektion von Kontrastmittel ist wichtig. Da es in der Kopf-Hals-Region circa 300 Lymphknoten gibt und mit der Sonografie weder alle Lymphknotenregionen noch das lymphatische Gewebe des Naso- und Oropharynx erfasst werden können, ist die Sonografie für ein hinreichend genaues Lymphknotenstaging nicht geeignet. Die erste CT-Untersuchung des Halses sollte vor Therapiebeginn durchgeführt werden, da das Ergebnis des Lymphknotenstagings für die Therapieplanung entscheidend ist. Im Rahmen der Nachsorge sollte eine CT-Untersuchung der Kopf-Hals-Region bei chirurgischer Therapie nach Wundheilungsabschluss (circa 8–12 Wochen), bei konservativen Therapien circa 3 Monate nach deren Ende durchgeführt werden. Eine Wiederholung der Untersuchung zur Verlaufskontrolle sollte dann in Abhängigkeit des individuellen Rezidivrisikos erfolgen, zumindest einmal pro Jahr.

Die radiologische Zuordnung der Lymphknoten (LK) orientiert sich an zwei unterschiedlichen Nomenklaturen. Die Nomenklatur nach Rouvier [57] klassifizierte die Lymphknotenregionen des Halses wie folgt: faziale LK, submentale LK, submandibuläre LK, präaurikuläre LK, Jugularis-interna-LK, juxtaviszerale LK, anteriore jugulare

LK, okzipitale LK, mastoideale LK und akzessorische spinale LK. Neben dieser eher komplexen Nomenklatur hat sich seit 1984 eine weitere Nomenklatur nach *Som* [56, 57] etabliert, die die Lymphknotenregionen in die folgenden Ebenen unterteilt:

- Die Ebene I umfasst alle Lymphknoten des Mundbodens, ebenso die submentalalen und die submandibulären Lymphknoten.
- Die Ebenen II, III und IV unterteilen die Lymphknotengruppe der Vena jugularis interna; die Ebene II reicht von der Schädelbasis bis zur Karotisbifurkation (Zungenbein); die Ebene III von der Karotisbifurkation bis zum Überkreuzen dieser „Jugularis“-Kette durch den M. omohyoideus (Krikoid-Knorpel) und die Ebene IV von der Höhe des Krikoid-Knorpels bis zur Fossa supraclavicularis.
- Die Ebene V fasst die Lymphknoten des posterioren Halsdreiecks zusammen.
- Die Ebene VI beschreibt die Lymphknoten der Schilddrüsenregion und in der Ebene VII sind die tracheo-ösophagealen Lymphknoten bis in das obere Mediastinum zusammengefasst.

Die retropharyngealen Lymphknoten und die Lymphknoten der Glandula parotidea werden gesondert aufgeführt.

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen ist Bestandteil des primären Stagings und der Nachsorge. Bei ausgedehnten Malignomen, d. h. bei T3- oder T4-Karzinomen (TNM-Klassifikation), sollte eine jährliche CT-Untersuchung des Thorax durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Malignome des Pharynx und des Zungengrunds, für supraglottische Karzinome und für Malignome der Speicheldrüsen. Eine CT-Untersuchung des Abdomens sollte bei fortgeschrittenen Malignomen (T3 und T4) der genannten Regionen im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgen. Liegt zu diesem Zeitpunkt ein unauffälliger Befund vor, ist eine jährliche Beurteilung der abdominalen Situation mithilfe der Sonografie ausreichend. Der Mangel an diagnostischer Genauigkeit bezüglich des Befalls eines oder mehrerer zervikaler Lymphknoten ist eine bekannte Einschränkung im diagnostischen Staging von Tumoren der Kopf-Hals-Region. Einen wichtigen Schritt zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft stellt die diffusionsgewichtete MRT (DWI = diffusion weighted imaging) dar.

Diese Methode zeigt in den bisherigen Studien eine verbesserte Genauigkeit in der Detektion metastatisch durchsetzter Lymphknoten bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [32, 60].

Nuklearmedizinische Verfahren und Kombinationsverfahren

Skelettszintigrafie

Die Skelettszintigrafie mit osteotropen Tc-99 m-Diphosphonatverbindungen, welche in der Regel als Ganzkörperszintigrafie durchgeführt wird, weist Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach. Prinzipiell besitzt diese Untersuchungsmethode eine hohe Sensitivität bei jedoch verhältnismäßig niedriger Spezifität. Es ist daher oftmals schwierig, Veränderungen, welche eine regionale Erhöhung oder Reduzierung des Knochenstoffwechsels bedingen, wie beispielsweise Metastasen, primäre Knochentumoren, Entzündungen oder Traumata, zu differenzieren. Abhilfe schaffen hierbei die Verwendung der Mehrphasen-Technik sowie der SPECT (single photon emission computed tomography). Dennoch kann es in manchen Fällen nicht möglich sein, maligne von benignen ossären Läsionen mit ausreichend hoher diagnostischer Sicherheit zu differenzieren. Im Rahmen des Tumorstagings dient die Skelettszintigrafie dem Nachweis einer hämatogenen Metastasierung oder einer direkten Tumordinfiltration in das Skelettsystem. Insbesondere osteoplastische Metastasen lassen sich frühzeitig und mit hoher Sensitivität nachweisen, oftmals bevor mit konventionellen radiologischen Verfahren morphologisch erfassbare Veränderungen abgrenzbar sind. Limitationen des Verfahrens stellen die Detektion von Läsionen unter 1 cm Größe dar sowie das Risiko falsch positiver Befunde durch entzündliche oder traumatische Veränderungen, insbesondere wenn auf die Durchführung der zusätzlichen SPECT eines in den planaren Aufnahmen suspekten Areals verzichtet wird.

Positronenemissionstomografie (PET)

Die Positronenemissionstomografie (PET) mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG) erlaubt die Darstellung von Gewebe mit einem erhöhten Stoffwechsel [44, 45]. Der Mechanismus der Aufnahme

von FDG in maligne Zellen basiert auf der gesteigerten Glykolyse und der vermehrten Expression von Glukosetransportern im Vergleich zu normalem Gewebe [30]. Diese Glukosestoffwechselsteigerung kann durch Tumorgewebe oder durch eine Entzündung hervorgerufen werden, sodass eine Differenzierung zwischen beiden Entitäten schwierig oder nicht möglich sein kann. Die diagnostische Aussagekraft der PET wird darüber hinaus durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel bei Diabetikern (Nahrungskarenz vor der Untersuchung) deutlich beeinträchtigt. Stoffwechselerhöhungen durch Muskelaktivität, wie sie beim Sprechen und beim starken Schlucken vorkommen, können ebenfalls die Wertigkeit der PET limitieren. Ziel der PET-Untersuchung ist die Darstellung von Primär- oder Zweitumoren sowie von Metastasen. Insbesondere im posttherapeutischen Situs – d. h. nach Operation, Strahlentherapie oder Chemotherapie – hat sich die PET zur Differenzierung zwischen rekonstruierten Gewebeabschnitten, Narbengewebe und Rezidiv bewährt. Aufgrund ihrer geringeren räumlichen Auflösung ist die PET jedoch auf die CT und die MRT angewiesen; letztere können Tumorerkrankungen durch ihre hohe räumliche Auflösung und durch unterschiedliche Gewebekontraste leichter nachweisen [19, 31]. Trotz dieser Limitation hat die PET einen wesentlichen Stellenwert in der Therapieplanung erreicht [5, 6, 12, 36, 41]. Bei der Detektion von Tumorrezidiven der Kopf-Hals-Region zeigt die PET eine Sensitivität zwischen 85 % und 100 % [5, 12, 24, 40, 41, 48]. Lymphknotenmetastasen können mit der FDG-PET bereits auch dann erkannt werden, wenn diese morphologisch noch unauffällig sind. Andererseits weist die PET eine breite Streuung der Sensitivität (71–91 %) [11, 36, 41, 42] und der Spezifität (82–100 %) [1, 6, 11, 36, 41, 42, 48] auf. Bei der Suche nach einem Primärtumor bei nachgewiesenen zervikalen Lymphknotenmetastasen scheint die PET ebenfalls geeignet zu sein [37].

Kombinierte Positronenemissionstomografie und CT bzw. MRT

Die PET-CT wurde im Jahre 2001 zum ersten Mal klinisch eingesetzt. Mit der Kombination der zugrunde liegenden Modalitäten ist das primäre Ziel verbunden, der funktionellen Information der PET die anatomische Information der Computertomografie hinzuzufügen [10]. Somit erbringt die

PET-CT in einem Arbeitsgang eine integrative Koregistrierung der Funktionsbilder der PET mit der anatomischen Darstellung der CT. Das bevorzugte Konzept der PET-CT besteht in der Durchführung einer diagnostischen, kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchung und einer PET-Untersuchung. Hierbei wird in der Regel der breitflächig verfügbare Tracer FDG verwendet. Die Patienten sollten 6 Stunden vor der geplanten Untersuchung nüchtern sein, um eine möglichst hohe Anreicherung von FDG in malignen Läsionen zu gewährleisten.

Die PET-CT hat sich in nur kurzer Zeit in der Diagnostik verschiedenster Tumorerkrankungen bewährt [54]. Hierzu zählt auch die Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren. Im Laufe der letzten Jahre veröffentlichte Studien lassen darauf schließen, dass die PET-CT bei verschiedenen Tumorleiden – wie auch beim CUP-Syndrom – der alleinigen CT oder PET überlegen ist. Insbesondere in der Nachsorge bzw. der Rezidivdiagnostik, bei der die morphologische Beurteilung nach Operation und/oder Strahlentherapie erschwert sein kann, stellt die PET-CT zunehmend ihren Nutzen unter Beweis. Die Verfügbarkeit der PET-CT war lange Zeit eingeschränkt und nur auf große onkologische Zentren beschränkt. In den letzten Jahren hat die Methode aber eine zunehmende Verbreitung gefunden.

Als neueste Hybridmethode mit Modalitätenkombination gibt es seit kurzer Zeit die MR-PET, bei der die funktionale Information der PET mit dem Weichteilkontrast der MRT kombiniert wird. Diese Methode ist vor allem in der Kopf-Hals-Bildgebung vielversprechend aufgrund des häufig kleinen Primarius, der diffizilen postoperativen Beurteilung einer Operationsnarbe sowie ihrer Vorzüge bei der Beurteilung der Malignität von Lymphknoten. Für diese Methode zeigt die bisherige Studienlage eine ähnliche Sensitivität wie für die PET-CT [36]. Aufgrund des hohen technischen und logistischen Aufwands sowie der Kosten der MR-PET erscheint eine breite Anwendung und eine Etablierung als Standardmethode derzeit jedoch eher unwahrscheinlich.

Literatur

- Abdel-Nabi H, Spaulding MB, Behar P et al (1996) Value of PET-FDG imaging in the pre-operative work-up of patients with head and neck carcinomas. *J Nucl Med* 37: 136
- Abud DG, Mounayer C, Benndorf G et al (2004) Intratumoral injection of cyanoacrylate glue in head and neck paragangliomas. *Am J Neuroradiol* 25: 1457–1462
- Ackerstaff AH, Balm AJ, Rasch CR et al (2009) First-year quality of life assessment of an intra-arterial (RADPLAT) versus intravenous chemoradiation phase III trial. *Head Neck* 31(1): 77–84
- Ahuja AT, Ying M, Ho SY et al (2008) Ultrasound of malignant cervical lymph nodes *Cancer Imaging* 8: 48–56
- Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ et al (1996) Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2[F-18]-fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnosis. *Radiology* 200: 135–141
- Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA et al (1992) Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumours and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 102: 281–288
- Bendszus M, Klein R, Burger R et al (2000) Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. *Am J Neuroradiol* 21: 255–261
- Bertino G, Occhini A, Falco CE et al (2009) Concurrent intra-arterial carboplatin administration and radiation therapy for the treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma: short term results. *BMC Cancer* 9: 313. doi: 10.1186/1471-2407-9-313
- Bidault F, Faivre S, Kuoch V et al (2006) Hyperselective intra-arterial preoperative chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity: preliminary results. *J Neuroradiol* 33: 255–258
- Bockschisch A, Beyer T, Antoch G et al (2004) Grundlagen und klinischer Nutzen von PET-CT. *Radiologe* 44: 1045–1054
- Braams JW, Pruijm J, Freling NJM et al (1995) Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDGPET and MRI. *J Nucl Med* 36: 211–216
- Braams JW, Pruijm J, Kole AC et al (1997) Detection of unknown primary head and neck tumours by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26: 112–115
- Bruening R, Sturm C, Wollenberg B et al (2001) Staging of laryngeal cancer using multislice CT. In: Reiser MF, Takahashi M, Modic M, Bruening R (eds) *Multislice CT*. Springer, Berlin; chapter 12: 93–97
- Carli DF, Sluzewski M, Beute GN et al (2010) Complications of particle embolization of meningiomas: frequency, risk factors, and outcome. *Am J Neuroradiol* 31: 152–154
- Casasco A, Herbreteau D, Houdart E et al (1994) Devascularization of craniofacial tumors by percutaneous tumor puncture. *Am J Neuroradiol* 15: 1233–1239
- Chaloupka JC, Mangla S, Huddle DC et al (1999) Evolving experience with direct puncture therapeutic embolization for adjunctive and palliative management of head and neck hypervascular neoplasms. *Laryngoscope* 109: 1864–1872
- Cummings BJ (1993) Radiation therapy and the treatment of the cervical lymph nodes. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA et al (eds) *Otolaryngology head and neck surgery*, 2nd ed, vol 2. St. Louis, Mosby-Year Book; chapter 91: 1626–1648
- Curtin HD (2004) Detection of perineural tumor spread: fat suppression versus no fat suppression. *Am J Neuroradiol* 25: 1–3
- Dillon WP, Harnsberger HR (1991) The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 18: 64–79
- Doweck I, Denys D, Robbins KT (2002) Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 112: 1742–1749
- Dudau C, Hameed S, Gibson D et al (2014) Can contrast-enhanced ultrasound distinguish malignant from reactive lymph nodes in patients with head and neck cancers? *Ultrasound Med Biol* 40(4): 747–754
- Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ et al (2012) Head, neck, and brain tumor embolization guidelines. *J Neurointerv Surg* 4(4): 251–255
- Elhammady MS, Wolfe SQ, Ashour R et al (2010) Safety and efficacy of vascular tumor embolization using Onyx: is angiographic devascularization sufficient? *J Neurosurg* 112: 1039–1045
- Engel H, Steinert H, Buck A et al (1996) Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 37: 441–446
- Foote RL, Kasperbauer JL, Okuno SH et al (2005) A pilot study of high-dose intraarterial cisplatin chemotherapy with concomitant accelerated radiotherapy for patients with previously untreated T4 and selected patients with T3N0-N3M0 squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 103: 559–568
- Fraser JF, Hussain MS, Eskey C et al (2013) Reporting standards for endovascular chemotherapy of head, neck and CNS tumors. *J Neurointerv Surg* 5(5): 396–399
- Gemmete JJ (2003) Complications associated with selective high-dose intraarterial cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer. *J Vasc Interv Radiol* 14: 743–748
- Gemmete JJ, Chaudhary N, Pandey A et al (2010) Usefulness of percutaneously injected ethylene-vinyl alcohol copolymer in conjunction with standard endovascular embolization techniques for preoperative devascularization of hypervascular head and neck tumors: technique, initial experience, and correlation with surgical observations. *Am J Neuroradiol* 31: 961–966

- 29 Gruber A, Bavinzski G, Killer M et al (2000) Preoperative embolization of hypervascular skull base tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 43: 62–71
- 30 Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C et al (1991) Glucose uptake, perfusion and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *J Nucl Med* 32: 1548–1555
- 31 Harnsberger H, Mancuso A, Muraki A et al (1983) The upper aerodigestive tract and neck: CT evaluation of recurrent tumors. *Radiology* 149: 403–409
- 32 Holzapfel K1, Duetsch S, Fauser C et al (2009) Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Eur J Radiol* 72: 381–387
- 33 Homma A, Oridate N, Suzuki F et al (2009) Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a single institution experience. *Cancer* 115: 4705–4714
- 34 Ikushima I, Korogi Y, Ishii A et al (2007) Superselective arterial infusion chemotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity: histopathologic effects on metastatic neck lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 269–275
- 35 Ishii A, Korogi Y, Hirai T et al (2007) Intraarterial infusion chemotherapy and conformal radiotherapy for cancer of the mouth: prediction of the histological response to therapy with magnetic resonance imaging. *Acta radiologica* 48: 900–906
- 36 Jabour BA, Choi Y, Hoh CK et al (1993) Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 186: 27–35
- 37 Jungehülsing M, Scheidhauer K, Damm M et al (2000) 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 294–301
- 38 Kerber CW, Wong WH, Howell SB et al (1998) An organ-preserving selective arterial chemotherapy strategy for head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 19: 935–941
- 39 LaMuraglia GM, Fabian RL, Brewster DC et al (1992) The current surgical management of carotid body paragangliomas. *J Vasc Surg* 15: 1038–1044
- 40 Lapela M, Grenman R, Kurki T et al (1995) Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 197: 205–211
- 41 Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C et al (1995) Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 36: 1747–1757
- 42 McGuirt WF, Williams DW, Keyes JW et al (1995) A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 105: 373–375
- 43 Miller RB, Boon MS, Atkins JP et al (2000) Vagal paraganglioma: the Jefferson experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 482–487
- 44 Minn H, Clavo AC, Grenman R et al (1995) In vitro comparison of cell proliferation kinetics and uptake of tritiated fluorodeoxyglucose and L-methionine in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med* 36: 252–258
- 45 Minn H, Joensuu H, Ahonen A et al (1998) Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. *Cancer* 61: 1776–1781
- 46 Murphy TP, Brackmann DE (1989) Effects of preoperative embolization on glomus jugulare tumors. *Laryngoscope* 99: 1244–1247
- 47 Nakasato T, Katoh K, Sone M et al (2000) Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. *Am J Neuroradiol* 21: 1917–1922
- 48 Nowak B, Di Martino E, Jänicke S et al (1999) Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin* 38: 312–318
- 49 Partovi S, Kohan A, Vercher-Conejero JL et al (2014) Qualitative and quantitative performance of 18F-FDG-PET/MRI versus 18F-FDG-PET/CT in patients with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* [Epub ahead of print, Jun 12]
- 50 Rabbani A, Hinerman RW, Schmalfluss IM et al (2007) Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin (RADPLAT) for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 30: 283–286
- 51 Raja Lakshmi C, Sudhakara Rao M, Ravikiran A et al (2014) Evaluation of reliability of ultrasonographic parameters in differentiating benign and metastatic cervical group of lymph nodes. *ISRN Otolaryngol Apr* 17: 238740. doi: 10.1155/2014/238740
- 52 Rasch CR, Hauptmann M, Schornagel J et al (2010) Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: results of a randomized phase 3 trial. *Cancer* 116(9): 2159–2165
- 53 Robbins KT, Kumar P, Harris J et al (2005) Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 23: 1447–1454
- 54 Rödel R, Straehler-Pohl HJ, Palmedo H et al (2004) PET-CT Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren. *Radiologe* 44: 1055–1059
- 55 Sekhar LN, Biswas A, Hallam D et al (2009) Neuroendovascular management of tumors and vascular malformations of the head and neck. *Neurosurg Clin North Am* 20: 453–485
- 56 Som PM (1987) Lymph nodes of the neck. *Radiology* 165: 593–600
- 57 Som PM (1996) Lymph nodes. In: Som PM, Curtin HD (eds) *Head and neck imaging*, 3rd ed, vol 2. St. Louis, Mosby-Year Book; chapter 15: 772–793

- 58 Spring PM, Valentino J, Arnold SM et al (2005) Long-term results of hyperfractionated radiation and high-dose intraarterial cisplatin for unresectable oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 104: 1765–1771
- 59 Srinivasan A, Parker RA, Manjunathan A et al (2013) Differentiation of benign and malignant neck pathologies: preliminary experience using spectral computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 37(5): 666–672
- 60 Sumi M, Sakihama N, Sumi T et al (2003) Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 24: 1627–1634
- 61 Tasar M, Yetiser S (2004) Glomus tumors: therapeutic role of selective embolization. *J Craniofac Surg* 15: 497–505
- 62 Tikkakoski T, Luotonen J, Leinonen S et al (1997) Preoperative embolization in the management of neck paragangliomas. *Laryngoscope* 107: 821–826
- 63 Ungkanont K, Byers RM, Weber RS et al (1996) Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: an update of therapeutic management. *Head Neck* 18: 60–66
- 64 van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA et al (2004) Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 101: 1809–1817
- 65 Wakhloo AK, Juengling FD, Van Velthoven V et al (1993) Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: assessment of two embolization techniques. *Am J Neuroradiol* 14: 571–582
- 66 White JB, Link MJ, Cloft HJ (2008) Endovascular embolization of paragangliomas: a safe adjuvant to treatment. *J Vasc Interv Neurol* 1: 37–41
- 67 Ying M, Bhatia KS, Lee YP et al (2014) Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging* 13(4): 658–669

Laborchemische Diagnostik – Tumormarker

S. Hafner, G. Mast

Im Rahmen der Vorsorge, Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Tumorerkrankungen im Kopf-Halsbereich ist die laborchemische Diagnostik ein wichtiger Bestandteil. Sie ist auf verschiedene Aspekte ausgerichtet.

Zunächst dient sie zur Feststellung des klinischen Status als Ergänzung der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der etablierten bildgebenden Untersuchungsverfahren. Vom Ergebnis wird unter anderem die Möglichkeit der onkologischen Maßnahmen abhängig gemacht, indem z. B. die Operations-, Bestrahlungs- und Chemotherapiefähigkeit bewertet wird. Hier sei insbesondere auf das Blutbild und den Gerinnungsstatus des Patienten sowie auf organspezifische Parameter (insbesondere Leber, Niere, Pankreas, Schilddrüse, ggf. Herz) verwiesen. Die Literatur der Labor- und Inneren Medizin sollte an dieser Stelle zur Vertiefung der speziellen Parameter und Referenzbereiche dienen. Bei Auffälligkeiten im Rahmen der laborchemischen Routineuntersuchungen sind bei Bedarf ergänzende diagnostische oder therapeutische Schritte einzuleiten. Serologische Untersuchungen sollen mit Einverständnis des Patienten bereits prätherapeutisch erfolgen, um infektiöse „Begleiterkrankungen“ wie z. B. HIV oder Hepatitis B/C frühzeitig zu erkennen.

Des Weiteren dient die laborchemische Diagnostik der Kontrolle therapeutischer Maßnahmen. Besonders bei Patienten unter Radiochemo- oder Chemotherapie müssen Kontrollprotokolle die Sicherheit des Patienten bei erwarteten und unerwarteten Nebenwirkungen (z. B. organotoxische Nebenwirkungen beim Einsatz von Zytostatika) erhöhen.

Die laborchemische Diagnostik tumorspezifischer Faktoren (Tumormarker) war und ist insgesamt von großem Interesse und findet derzeit unter dem

Schlagwort „personalisierte Medizin“ wieder verstärkt Aufmerksamkeit.

In den vergangenen Jahren spielten Tumormarker bei malignen Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich in der breiten klinischen Routine keine Rolle. Neuere Erkenntnisse und aktuelle Studien bringen die routinemäßige Erfassung bestimmter Tumormarker (siehe unten) jedoch wieder zur Diskussion.

Grundsätzlich handelt es sich bei Tumormarkern um biologische Substanzen, welche das Vorhandensein eines Tumors anzeigen und ggf. auch Hinweise auf das Tumorstadium geben, bzw. Rückschlüsse auf die Malignität der Tumorerkrankung zulassen.

Diese Substanzen können von den Tumorzellen selbst gebildet werden oder entstehen durch Tumorstimulation anderer gesunder Gewebe. Dabei kann es sich um spezielle Proteine, Antigene oder Hormone handeln. Diese finden sich je nach Tumormarker in Blut, Immunzellen, Geweben oder Urin. Im Blut lösliche Tumormarker können im ELISA-Verfahren bestimmt werden. Um jedoch tumorspezifische Strukturen innerhalb von Makrophagen zu bestimmen, eignet sich ein auf Durchflusszytometrie basierendes Verfahren, die sogenannte Epitop-Detektion in Monozyten (EDIM). Das EDIM-Verfahren ist bei bestimmten Tumormarkern sowohl sensitiver als auch spezifischer im Vergleich zu einem Nachweis im Serum.

Als bisher wichtigste serologische Tumormarker im Kopf-Hals-Bereich sind das Squamous-cell-carcinoma-Antigen SCC, das karzinoembryonale Antigen CEA und der Zytokeratinmarker CYFRA 21-1 zu nennen. Als hoffnungsvolle neue Ansätze sollen nun jedoch besonders Apo-10 und TKTL-1 erwähnt werden.

SCC

Als Squamous-cell-carcinoma-Antigen (SCC, Fraktion des Tumorantigens TA-4, Nachweismethode: TRACE, Serum Gesunde: 0,7–1,9 µg/l, HWZ 24 h) wird ein Plattenepithelkarzinom-assoziiertes Glykoprotein bezeichnet, welches bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, des Ösophagus, der Lunge sowie der Portio und Cervix uteri in erhöhter Konzentration frei zirkulierend im Serum vorliegen kann. In niedriger Konzentration findet sich dieses Strukturprotein jedoch auch bei gesunden Patienten. Höhere Werte können bei unspezifischen Entzündungen, Pneumonien, Hepatitis, Psoriasis (80 %), Exzemen (80 %) oder einer Niereninsuffizienz (20–70 %) auftreten. Ein erhöhter SCC-Titer findet sich bei Bronchialkarzinomen (zu 4–78 %), Ösophaguskarzinomen (30–39 %) und Portio-/Zervixkarzinomen (40–84 %).

Bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (6–78 %) können pathologisch erhöhte SCC-Werte in Abhängigkeit vom Tumorstadium (T1: 6 %, T2: 31 %, T3: 47 %, T4: 78 %) vorliegen. Eine Korrelation zwischen SCC-Titern und Tumorlokalisation, Tumordifferenzierung und/oder Fernmetastasierung lässt sich jedoch nicht nachweisen.

Postoperativ (in sano) ist eine Normalisierung des SCC-Wertes innerhalb von einer Woche zu erwarten. Ein posttherapeutischer Anstieg spricht hingegen für eine *non in sano* Resektion bzw. für ein Rezidiv. Ist hingegen der präoperative SCC-Titer im Normbereich, so ist auch bei Auftreten eines Rezidivs keine Erhöhung zu erwarten. Zur Tumorthherapie-Erfolgskontrolle und Frühdiagnose eines Rezidivs bei Patienten mit präoperativ erhöhtem SCC wäre dieser Tumormarker prinzipiell geeignet, problematisch ist allerdings die eingeschränkte Spezifität.

CEA

Als karzinoembryonales Antigen (CEA, Nachweismethode: ECLIA (Elektrochemischer Lumineszenz-Immunoassay), Serum Gesunde: 3–8 µg/l, physiologisches Vorkommen in kolorektaler Schleimhaut und Drüsenepithelien) wird ein Glykoprotein bezeichnet, welches trotz seiner Namensgebung, in der embryonalen Schleimhaut im Vergleich zum Erwachsenen nicht vermehrt gebildet wird. Bei kolorektalen Karzinomen hat dieser Tumormarker mit einer Sensitivität von 75 % die größte Bedeu-

tung. Eine gewisse Rolle spielt das CEA auch beim Mammakarzinom sowie Ösophagus-, Magen-, Ovarial- und Analkarzinom. Aufgrund der geringeren Sensitivität (35–40 %) gegenüber SCC, ist es bei Kopf-Hals-Karzinomen jedoch von untergeordneter Bedeutung. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass bei starken Rauchen (typisches Patientenkollektiv bei Patienten mit oropharyngealen Karzinomen) ein unspezifisch erhöhter CEA-Titer von 5–20 µg/l vorliegen kann. Des Weiteren findet sich eine Erhöhung u. a. bei Hepatitis, alkoholinduzierter Leberzirrhose, Pankreatitis, entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulitis), Pneumonie und Lungenemphysem.

CYFRA 21-1

Als CYFRA 21-1 (wasserlösliche Zytokeratin-19-Fragmente, Nachweismethode: ECLIA (s.o.), Serum Gesunde: 1,0–3,3 µg/l, physiologisches Vorkommen insbesondere im Lungengewebe und normalen Epithelzellen, HWZ 24h) werden Zytokeratin-19-Fragmente bezeichnet, welche Bestandteile von Zytokeratinen sind. Diese Zytokeratine (wasserunlöslich) bilden als Strukturproteine zusammen mit Aktinfilamenten und Mikrotubuli das Zytoskelett der Zelle.

CYFRA 21-1 ist ein wichtiger Tumormarker bei Bronchialkarzinomen (Sensitivität von 40–64 %, Spezifität 95 %). Eine weitere Rolle spielt dieser Tumormarker auch bei Harnblasenkarzinomen (Sensitivität 52–56 %, Spezifität 95 %). Erhöhte Werte sind jedoch auch bei nicht malignen Erkrankungen der Lunge (z. B. COPD oder Pneumonie) und gynäkologischen Erkrankungen sowie bei Niereninsuffizienz zu finden.

Die Sensitivität für Kopf-Hals-Tumoren ist geringer als beim SCC und CEA und wird mit 20–30 % angegeben. CYFRA 21-1 ist nach der neuesten Datenlage nicht zum generellen Screening geeignet, kann aber zur Diagnosesicherung oder ggf. Recall-Verlaufskontrolle beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich beitragen, da betroffene Patienten eine ungefähr 10-fach höhere Wahrscheinlichkeit eines erhöhten CYFRA 21-1-Wertes gegenüber gesunden Patienten haben. Der Stellenwert von CYFRA 21-1 sollte nach einer erst kürzlich publizierten Metaanalyse demnach neu diskutiert werden.

Apo-10

Als Apo-10 (Nachweismethode: EDIM oder pathohistologische Untersuchung von Schnittflächen, positiver Grenzwert bei Geweben: mindestens 10 % tumorspezifische Anfärbung einer beurteilten Fläche) wird ein Epitop (antigene Determinante) auf dem Gen für Desoxyribonuklease X (DNase X) bezeichnet, welches sich im Zellkern von Tumorzellen anreichern kann. Apo-10 ist ein Maß für die Akkumulation der inhibierten Endonuklease DNaseX. Eine Aktivierung dieser Endonuklease stellt einen wesentlichen und universellen Schritt im Rahmen des Zelluntergangs dar und führt zu einer Zerstörung der Zellkern-DNA. Durch die Inhibition der Endonuklease DNaseX kann die Apoptose der Tumorzelle gehemmt werden. Dadurch nimmt der Malignitätsgrad des Tumors zu, die durchschnittliche Patientenüberlebenszeit hingegen ab. APO-10 lässt sich bei 82 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich in den Gewebeschnitten der Tumorpräparate als positiv (> 10 %) nachweisen. Insbesondere in Zusammenschau mit dem Tumormarker TKTL-1 (s. u.), welcher ebenfalls durch die EDIM-Methode bestimmt werden kann, ist eine hohe Sensitivität und Spezifität im Rahmen des Tumorscreenings bei oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen, Mamma- und Prostatakarzinomen zu erreichen.

TKTL-1

Als TKTL-1 (Transketolase-like-1-Protein, Nachweismethode: EDIM) wird ein mit der Transketolase verwandtes Enzym bezeichnet, welches in unterschiedlichen Geweben (Gehirn, Herz, Lunge, Nieren, Pankreas, Plazenta und Muskeln) in unterschiedlichen Isoformen vorkommt. Erhöhte Werte treten bei einigen Tumorerkrankungen sowie u. a. bei neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson) und Diabetes mellitus auf. Bei 42 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen finden sich erhöhte Werte. Tumorzellen können durch TKTL-1 ihren Stoffwechsel auch unter aeroben Bedingungen auf die anaerobe Gärung umstellen (Warburg-Effekt), wodurch Glukose zu Milchsäure und Acetyl-CoA verstoffwechselt wird. Die säurevermittelte Matrixdegeneration von umgebendem gesundem Gewebe erhöht mitunter die invasiven und metastasierenden Eigenschaften

eines Tumors. Daher wird für diese Patienten als adjuvante Maßnahme auch eine spezielle glukosearme (ketogene) Diät unmittelbar präoperativ sowie während einer Strahlen- und/oder Chemotherapie diskutiert. In gesunden menschlichen Zellen wird TKTL-1 eine Schutzfunktion gegen Radikalbildung und Apoptose zugesprochen. Es ist möglich, dass Karzinome, welches dieses Enzym synthetisieren, ebenso von dieser Schutzfunktion profitieren und dadurch als wesentlich aggressiver und invasiver einzustufen sind. Diese Erkenntnis kann auch eine Erklärung dafür sein, dass TKTL-1 ein Maß für Resistenz des Tumors gegenüber Radio- und Chemotherapien darstellt. Aktuelle Studien belegen inzwischen die deutlich kürzere Überlebenszeit bei TKTL-1-positiven Patienten.

Bewertung, Ausblick und klinische Bedeutung

Aufgrund aktueller Studien und neuer Erkenntnisse ist die laborchemische Diagnostik im Therapieregime von Kopf-Hals-Malignomen wieder in Bewegung geraten. Selbstverständlich dient diese Diagnostik wie bisher zur Mitbeurteilung der jeweiligen onkologischen Therapiefähigkeit (Tumoroperation und/oder Radio- und Chemotherapie), dennoch finden spezielle Tumormarker zusätzlich Beachtung und können ggf. in die Routinediagnostik im Rahmen der Patientenberatung, Diagnostik, Therapie, Therapieerfolgskontrolle und Nachsorge miteinfließen (Monitoring). Obwohl die Datenlage derzeit noch keinen Einsatz in der breiten klinischen Routine empfehlen lässt, ergeben sich doch diskutierbare Ansätze, die im Folgenden kurz skizziert werden sollen.

Therapieentscheidung und Therapieerfolgskontrolle sollen unter Berücksichtigung spezieller Tumormarker (insbesondere TKTL-1 und Apo-10), die als objektive Kriterien dienen, die Entscheidung zu Gunsten der Radikalität einer Primäroperation bzw. einer frühzeitigen Nachresektion oder adjuvanten Strahlen- und/oder Chemotherapie sowohl für den Patienten als auch für den Behandler vereinfachen. Aufgrund der hohen (kombinierten) Sensitivität (95,8 %) und Spezifität (97,3 %) von TKTL-1 und APO-10 könnten hierdurch frühzeitig Rezidive und/oder Metastasierungen erfasst werden.

Für die patientenindividuelle Entscheidungsfindung bezüglich der Dauer des Tumorrecalls (5–10 Jahre

bzw. lebenslang) sowie bezüglich der zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Nachsorgeuntersuchungen könnten so auch die Tumormarker-Titer berücksichtigt werden. Die Notwendigkeit und die Häufigkeit von strahlenbelastenden bildgebenden Verlaufskontrollen (z. B. CT/PET) im Rahmen der Recallroutine müssten dann neu bewertet werden.

Auch nach Abschluss des regulären Nachuntersuchungszeitraums in der spezialisierten Fachklinik (bzw. durch den spezialisierten Facharzt) könnte dann bzgl. der Tumormarkeruntersuchung im Rahmen von routinemäßigen Blutabnahmen zumindest ein lebenslanger „Tumormarkerrecall“ auch durch den Hausarzt erfolgen bzw. fortgesetzt werden.

Hinsichtlich der Therapie ergeben sich ebenfalls neue Aspekte, da durch die neu gewertete Bedeutung von TKTL-1 es wahrscheinlich erscheint, dass der Kohlenhydratstoffwechsel sowohl bei der Tumorgenese als auch bei der Tumorprogredienz eine wesentliche Rolle spielt. Kurzfristige ketogene Ernährungsumstellungen (ggf. durch spezielle Flüssignahrung) während einer Strahlen- und Chemotherapie, ggf. auch unmittelbar präoperativ, könnten zu besseren Therapieergebnissen führen. Spezielle Diäten bei Tumorpatienten sind bisher jedoch noch kritisch zu sehen, da diese auch die perioperative Morbidität verschlechtern können.

Vor einer diesbezüglichen endgültigen Bewertung und Erstellung von Richtlinien stehen jedoch noch weitere multizentrische Studien mit einer validen und reproduzierbaren Datenlage aus. Die Auswertungen der aktuell laufenden Studien werden hierzu hoffentlich bald evidente Daten liefern.

Literatur

- 1 Coy JF, Dressler D, Wilde J et al (2005) Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer. *Clinical Laboratory* 51: 257–273
- 2 Coy JF (2014) Diagnostisch und metabolisch optimierte Tumorchirurgie. *Passion Chirurgie* 4(6): Artikel 02_02
- 3 Feyen O, Coy JF, Prasad V et al (2012) EDIM blood test: a non-invasive method to detect up-regulated glucose metabolism in patients with malignancies. *Future Oncology* 8 (10): 1349–1359
- 4 Grimm M, Schmitt S, Teriete P et al (2013) A biomarker based detection and characterization of carcinomas exploiting two fundamental biophysical mechanisms in mammalian cells. *BMC Cancer* 13: 569
- 5 Kuropkat C, Lippert BM, Werner JA (2002) Follow-up with serum CYFRA 21-1 in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Oncology* 63: 280–285
- 6 Li B, Iglesias-Pedraz JM, Chen LY et al (2014) Down-regulation of the Werner syndrome protein induces a metabolic shift that compromises redox homeostasis and limits proliferation of cancer cells. *Aging Cell* 13 (2): 367–378
- 7 Schroeder U, Himpe B, Pries R et al (2013) Decline of lactate in tumor tissue after ketonic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer* 65(6): 843–849
- 8 Schwaab J, Horisberger K, Ströbel P et al (2011) Expression of transketolase like gene 1 (TKTL1) predicts disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 11: 363
- 9 Shinozuka K, Uzawa K, Fushimi K et al (2009) Down-regulation of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in oral squamous cell carcinoma: correlation with tumor progression and poor prognosis. *Oncology* 76(6): 387–97
- 10 Wang XY, Hu D, Yan X (2013) Diagnostic accuracy of Cyfra 21-1 for head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(17): 2383–2389
- 11 Warburg O, Posener K, Negelein E (1924) Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochemische Zeitschrift* 152: 309–344
- 12 Xu X, zur Hausen A, Coy JF et al (2009): Transketolase-like protein 1 (TKTL1) is required for rapid cell growth and full viability of human tumor cells. *Int J Cancer* 124(6): 1330–1337

Histologische Diagnosesicherung mit praktischer Anleitung zur Probengewinnung

C. Pache, C. Weiler, S. Ihrler, M. Ehrenfeld

Einleitung

Nach der ausführlichen klinischen Untersuchung und gegebenenfalls nach einer weiterführenden bildgebenden Diagnostik ist zur Diagnosesicherung bei Tumoren oder tumorähnlichen Läsionen die Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) erforderlich. Diese dient der Festlegung einer definitiven Diagnose durch den Pathologen und damit der Bestätigung oder dem Ausschluss einer klinisch gestellten vorläufigen Diagnose. Dabei ist es notwendig, dem Pathologen möglichst exakte klinische Angaben und gegebenenfalls Befunde der bildgebenden Untersuchung mitzuteilen, da bei einem Teil der Läsionen eine zweifelsfreie diagnostische Beurteilung bzw. Klassifikation allein histologisch nicht oder nicht mit ausreichender Sicherheit möglich ist (z. B. hochdifferenzierte/verruköse Plattenepithel-Läsionen).

Nach Erhalt der pathologischen Diagnose ist der Kliniker dafür verantwortlich zu prüfen, ob der klinische Befund mit dem histopathologischen Befund in Einklang gebracht werden kann. Sollte sich eine Diskrepanz zwischen histopathologischer und klinischer Diagnose ergeben, ist gemeinsam mit dem Pathologen eine Klärung herbeizuführen. Falls die Biopsie unspezifisch verändertes (z. B. nekrotisches) oder nicht repräsentatives Gewebe ergibt, muss – am besten nach Rücksprache mit dem Pathologen – eine weitere Biopsie, ggf. mit repräsentativerem Material entnommen werden.

Indikationen zur Durchführung der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)

- Ulzeröse Haut- oder Schleimhautveränderungen, die länger als 3–4 Wochen bestehen, nicht abheilen oder sogar an Ausmaß zunehmen

- Klinischer Verdacht auf ein malignes Geschehen
- Therapieresistente oder refraktäre Gewebeeränderungen
- Weißliche, nicht abwischbare Mundschleimhautveränderungen
- Persistierende Schwellungen unklarer Genese

Relative Kontraindikationen zur Durchführung der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)

- Probebiopsie (Inzisionsbiopsie) aus einer schwärzlich-bläulich-bräunlichen asymmetrischen unscharf begrenzten Haut- oder Schleimhautveränderung bei Verdacht auf ein malignes Melanom, sofern eine In-toto-Resektion möglich ist. Ausnahme: schwierige anatomische Lokalisation und ausgedehnte Größe der Haut- oder Schleimhautveränderung
- Biopsien bei hochgradigem Verdacht auf ein Malignom ohne vorherige Dokumentation durch einen Kollegen, der nicht in die weitere Behandlung involviert ist

Absolute Kontraindikationen zur Durchführung der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)

- Generelle Kontraindikation zur Durchführung eines kleinen chirurgischen Eingriffes wegen schwerwiegender Grunderkrankungen

Technische Aspekte und Dokumentation

Vor einer Probeentnahme, insbesondere bei Verdacht auf einen bösartigen Tumor, sollte unbedingt eine Fotodokumentation erfolgen, insbesondere, wenn möglicherweise die Weiterbehandlung nicht

durch den Arzt erfolgt, der die Biopsie entnimmt. Zudem sollte eine Probeentnahme mit möglichen Staging-Untersuchungen koordiniert werden, wenn durch die Biopsie und deren Auswirkungen (z. B. Einblutung) die lokale und regionale Tumorausbreitungsdiagnostik erschwert oder verzögert (z. B. bei Einblutung) werden kann.

Nach der Indikationsstellung zur Entnahme einer Gewebeprobe und Festlegung der jeweiligen Biopsiemethode erfolgt die gründliche Desinfektion mit einem farblosen Haut- oder Schleimhautdesinfektionsmittel. Für die Durchführung einer Biopsie ist eine geeignete Anästhesie erforderlich. In den meisten Fällen kann die Biopsie in Lokalanästhesie durchgeführt werden, wobei darauf geachtet werden muss, das Lokalanästhetikum nicht direkt in den Bereich der Biopsie zu injizieren. Es empfiehlt sich, ein Lokalanästhetikum mit beigefügtem Vasokonstriktor zu verwenden, um die Blutung möglichst gering zu halten und dadurch eine gute Übersichtlichkeit zu bewahren. Spezielle Indikationen oder schwere Zugänglichkeit können das Durchführen einer Biopsie in Vollnarkose erforderlich machen.

Bei der Entnahme einer Gewebeprobe sollte unabhängig von der jeweilig gewählten Biopsiemethode auf eine vorsichtige Vorgehensweise geachtet werden, um Gewebeschädigungen, wie Quetschungen, Risse oder Kauterisierung zu vermeiden.

Wenn möglich sollte die Biopsie umgebendes normales Gewebe mit einbeziehen, da die Beurteilung des Übergangs zwischen normalem Gewebe und pathologischer Veränderung wesentlich für die korrekte Diagnosestellung sein kann. Ebenso ist darauf zu achten, dass die Größe der Biopsie nicht zu klein ausfällt und bei einer Probe Mukosa und Submukosa miterfasst werden. Bei großflächigen Leuko- oder Erythroplakien können Biopsien an mehreren, besonders auffälligen Stellen sinnvoll sein. Dies ist der Entstehung von Dysplasien der Schleimhaut geschuldet, die sich multizentrisch darstellen können. Die Autofluoreszenz und Chemolumineszenz mit den entsprechenden Lichtquellen und Färbemethoden können als Hilfsmittel zum Einsatz kommen.

Üblicherweise erfolgt die Biopsie mechanisch (z. B. Skalpell oder Biopsiezange), auf Laser oder Elektroskalpell sollte aufgrund der dadurch bedingten thermischen Gewebeveränderung verzichtet werden.

Das Biopsat muss unmittelbar nach Entnahme in eine Fixierlösung gebracht oder weiterverarbeitet werden. Zur Fixierung einer Gewebeprobe wird bei den meisten Verdachtsdiagnosen eine gepufferte 4 %ige wässrige Formalinlösung verwendet. Das so fixierte Präparat wird beschriftet an den Pathologen weitergeleitet. Bei bestimmten Verdachtsdiagnosen (beispielsweise bei Verdacht auf Lymphom) kann auch die umgehende Weiterleitung nativen Materials an den Pathologen sinnvoll sein und muss im Einzelfall mit dem Pathologen vor der Probengewinnung abgesprochen werden.

Biopsiemethoden

Grundsätzlich sollte dem Pathologen mitgeteilt werden, ob es sich bei dem übersendeten Material um eine Inzisions- oder Exzisionsbiopsie handelt, da nur bei letzterer eine Stellungnahme zu den Resektionsrändern erforderlich ist. Wissenschaftlich viel diskutiert werden die Auswahl der Biopsieart (Inzisions- versus Exzisionsbiopsie) und die Wahl des chirurgischen Instruments zur Biopsiedurchführung. Letzteres kann einen Einfluss auf Artefakte im Präparat haben. Es sei angemerkt, dass experimentelle Studien gezeigt haben, dass es bei T1 und T2 Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle zu einem Anstieg von Halslymphknoten-Metastasen nach Inzisionsbiopsien kam. Ebenso konnte nach konventionellen Skalpellinzisionsbiopsien das Vorhandensein von Tumorzellen im peripheren Blut 15 Minuten postoperativ nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass die lasergestützte Biopsienahme das „Seeding“ von Tumorzellen minimieren kann. Studien, die dies bestätigen, stehen jedoch noch aus.

Inzisionsbiopsie (sogenannte Probebiopsie)

Bei größeren pathologischen Veränderungen sollte ein repräsentatives Areal aus dem Randbereich des Befunds entnommen werden, was als Probe- oder Inzisionsbiopsie bezeichnet wird. In manchen Fällen kann die Entnahme von zwei oder mehreren Inzisionsbiopsien zur Beurteilung erforderlich sein. Eine ellipsenförmige Schnittführung, die normales Gewebe einzubeziehen hat, erleichtert den nachfolgenden Wundverschluss.

Exzisionsbiopsie

Bei kleinen Gewebeeränderungen, insbesondere bei bräunlich-schwärzlichen Veränderungen, sollte das gesamte Areal einschließlich eines schmalen Streifens normalen angrenzenden Gewebes entfernt werden. Diese Art der Entnahme einer Gewebeprobe wird als Exzisionsbiopsie (Synonyme: Exzision für in der Haut oder Schleimhaut gelegene Veränderungen, Exstirpation für tiefer in den Weichgeweben lokalisierte Neubildungen und Exkochleation für die Entfernung aus dem Knochen) bezeichnet.

Auch bei größeren pathologischen Veränderungen kann eine Exzisionsbiopsie erfolgen. Falls aufwendige chirurgische Rekonstruktionen erforderlich sind, ist jedoch häufig eine initiale Diagnosesicherung durch Inzisionsbiopsie sinnvoll. Streng genommen kann eine Exzisionsbiopsie bei tumoröser Veränderung mit einer Tumorresektion gleichgesetzt werden. Zur Durchführung einer Tumorresektion wird auf das Kapitel Tumorresektion verwiesen. Dennoch sei an dieser Stelle auf häufig auftretende Probleme bei der Bearbeitung eines Tumorstückpräparats durch den Pathologen hingewiesen:

- Bei an den seitlichen bzw. basalen Absetzungs-rändern stark eingerissenen Präparaten sind verlässliche Angaben zum Resektionsrand (R0/R1) nur sehr eingeschränkt möglich.
- Bei hinsichtlich der anatomischen Lokalisation nur unzureichend bezeichneten Resektaten ist eine exakte Tumorklassifikation (nach UICC 7. Auflage 2010, 3. korr. Nachdruck) dann je nach Lokalisation nur bedingt möglich.
- Häufig werden im Rahmen der Tumorresektion im Schnellschnitt die Resektionsränder separat entnommen und auf Tumorfreiheit untersucht. Bei dem zusätzlich zur Untersuchung anstehenden Tumorstückpräparat findet sich dann manchmal ein Heran- bzw. Hineinreichen der Tumorzellverbände an den Resektionsrand (streng genommen eine R1-Situation), obwohl in der Zusammenschau der Befunde tatsächlich eine R0-Situation vorliegt.

Stanzbiopsie

In manchen Fällen, insbesondere bei Mundschleimhautveränderungen, kann die Entnahme der Gewe-

beprobe mithilfe eines speziellen Stanzbiopsie-Instruments durchgeführt werden. Dabei wird mit einem Stanzinstrument unter rotierenden Bewegungen bei leichtem Druck ein Haut- oder Schleimhaut-Gewebezyylinder gewonnen, der sich leicht mit dem Skalpell oder der Schere von der Unterlage (Subkutis/Submukosa) entfernen lässt.

Knochenbiopsie

Zur Abklärung suspekter Veränderungen im Bereich der Gesichtsschädelknochen ist es notwendig, eine Knochenbiopsie zu entnehmen. Üblicherweise wird nach Freilegung des Knochens ein Knochenzylinder mittels eines Trepanbohrers entnommen. Alternativ kann die Knochenbiopsie auch mit der Fräse, dem Meißel oder der oszillierenden Säge durchgeführt werden. Dabei ist bei der Entnahme der Knochenbiopsie auf angrenzende anatomische Strukturen, wie Nerven oder Nasennebenhöhlen, in Abhängigkeit von der jeweiligen Lokalisation zu achten und sind diese möglichst zu schonen. Gerade bei Knochengewebe stellen ausreichende klinische Angaben für den bearbeitenden Pathologen essenzielle Voraussetzungen dar, denn in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung (z. B. Infiltration durch einen bekannten Tumor, unklarer Tumor oder Verdacht auf lymphoproliferative Erkrankung) stehen zwei konkurrierende Verfahren zur Probenaufarbeitung zur Verfügung:

- Schnelle Entkalkung in Ameisensäure mit der Folge einer zum Teil sehr stark eingeschränkten zellulären Morphologie und Immunhistochemie
- Langsame Entkalkung in EDTA mit sehr gutem Strukturerehalt und nahezu uneingeschränkten immunhistochemischen Färbemethoden

Zytologie

Zumeist sind zytologische Untersuchungsmethoden bei Fragestellungen im Kopf-Hals-Bereich nicht indiziert, da sehr häufig nur uncharakteristische, nicht spezifische Untersuchungsergebnisse resultieren. Der Vollständigkeit halber seien im Folgenden die möglichen zytologischen Untersuchungsmethoden genannt, wobei in der Praxis lediglich die Punktionszytologie der Gl. parotidea eine gewisse Bedeutung hat.

Bürstenzytologie (Exfoliativzytologie)

Während die Exfoliativzytologie z. B. in der Gynäkologie bei der Diagnostik von Portio/Cervix zu einem der Standardverfahren gehört, spielt sie bei der Beurteilung von Epitheldysplasien oder -atypien, insbesondere bei der Diagnostik maligner Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich, eine untergeordnete Rolle. Bei makroskopisch malignitätsverdächtigen Schleimhautveränderungen sollte stets eine Biopsie durchgeführt werden.

Von einzelnen Zytologen/Pathologen wird eine Zytologie von Bürstenabstrichen z. B. bei leukoplakischen Läsionen der Mundschleimhaut propagiert. Da viele reaktive und neoplastische Prozesse der Mundschleimhaut an der Oberfläche mit stärkerer Keratinisierung einhergehen und bei Abstrichen oberflächlich erfasstes Keratose- bzw. Hornmaterial in den meisten Fällen keine klare Dignitätsbeurteilung erlaubt, ist dieses Vorgehen sehr umstritten und wird von der Mehrzahl der Pathologen abgelehnt.

Feinnadelpunktionsbiopsie

Die Feinnadelbiopsie zur Beurteilung tiefer liegender pathologischer Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich, wie z. B. Halslymphknoten oder Tumoren der großen Speicheldrüsen, haben nach kontroverser Diskussion, insbesondere in Deutschland an Bedeutung verloren, weil häufig nur wenig Zellmaterial in den Punktaten gefunden werden kann. Der Erfolg dieser Technik hängt sehr stark von großer Erfahrung aller Beteiligten ab (Punkteur und Zytologe/Pathologe) und erfordert eine enge und langfristige Kooperation. Dies ist in vielen deutschen Institutionen nicht ausreichend gewährleistet.

Empfehlungen

- Vor Durchführung einer Biopsie sollte unbedingt eine Fotodokumentation der jeweiligen Veränderung erfolgen, da dies einerseits eine wichtige Information an den nachfolgenden Behandler darstellt und andererseits das Ergebnis der histopathologischen Begutachtung manchmal eine „Überraschung“ in sich bergen kann.

- Bei großflächigen dysplastischen Schleimhautarealen empfehlen sich multilokuläre Biopsien.
- Große Biopsate sollten gekennzeichnet und/oder markiert werden (z. B. Fadenmarkierung oder Biopsat mit unterschiedlich farbigen Nadeln auf Kork markieren und fotografieren), sodass die Orientierung für den Pathologen bei der histopathologischen Begutachtung erhalten bleibt.
- Bei entsprechender Lokalisation und Patientengruppe sollte eine Testung auf HPV erfolgen.
- Dem Pathologen sollten beim Verdacht auf eine seltene oder atypische tumoröse Läsion oder einen Tumor unbedingt weitere Unterlagen (z. B. prätherapeutische Fotodokumentation und/oder Röntgendiagnostik) zur Verfügung gestellt werden, um die histopathologische Diagnosestellung zu erleichtern.

Literatur

- 1 Ogden RG, Cowpe JG, Wight AJ (1997) Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. *J Oral Pathol Med* 26: 201–205
- 2 Reichert PA, Philipsen HP (1999) Biopsie. In: Reichert PA, Philipsen HP, Rateitschak KH, Wolf HF (eds) *Oralpathologie, Farbatlant der Zahnmedizin*, Band 14. Thieme, Stuttgart
- 3 Gerlach KL, Pape HD (1995) Tumorchirurgie, Allgemeine Grundlagen. In: Hausamen JE, Machtens E, Reuther J (eds) *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Kirschnersche allgemeine und spezielle Operationslehre*. Springer, Heidelberg
- 4 Radtke J (1988) Stanzbiopsie und Schneidbiopsie. *Fortschr Kiefer Gesichtschirurg* XXXIII: 13–15
- 5 Benson E, Li R, Eisele D et al (2014) The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 50(6): 565–574
- 6 Fakhry C, Gillison ML (2006) Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 24: 2606–2611
- 7 Mehrotra R, Gupta DK (2011) Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol* 3: 33
- 8 Böcking A, Sproll C, Stöcklein N et al (2011) Role of brush biopsy and DNA cytometry for prevention, diagnosis, therapy, and followup care of oral cancer. *J Oncol*: 875–959. doi: 10.1155/2011/875959

Therapieentscheidung und multimodale Therapiekonzepte, Lebensqualität

D. Pouget-Schors, F. Zimmermann, G. Mast

In der Kopf-Hals-Region – wie Mundhöhle, Pharynx und Larynx – treffen auf engstem anatomischen Raum eine Vielzahl verschiedener Gewebe aufeinander, aus denen gut- wie bösartige Tumoren entstehen können, zunehmend häufiger mit steigendem Alter der Patienten:

- Plattenepithelkarzinome der Haut und der Mukosa (mit gut 85 % Anteil)
- Adenokarzinome der Speicheldrüsen (ca. 5 %)
- Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes (vor allem Lymphome)
- Malignome des mesenchymalen Gewebes (vor allem Sarkome)
- Tumoren des Stützgewebes (vor allem des Knorpels).

Bei einem prozentualen Anteil von ca. 6 % an allen Malignomen werden jährlich weltweit etwa 650 000 neue Karzinome der Kopf-Hals-Region diagnostiziert, anteilig mehr als 130 000 in Europa, davon die meisten in lokal fortgeschrittenen Stadien und damit einer Mortalität von nahezu 50 % [1–3].

Viele der Tumoren werden in lokal fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und haben sich zu dem Zeitpunkt bereits diffus in der komplexen Umgebung ausgebreitet. Dies und der häufig durch Noxen und Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankungen und arterielle Verschlusskrankheiten reduzierte Allgemein- und Ernährungszustand erklären die zumeist ungünstige Prognose [4]: Weniger als 40 % der Patienten mit Karzinomen im Stadium III und IVA sowie nicht einmal 15 % der Patienten mit Tumoren im Stadium IVB leben noch 5 Jahre nach der ersten Diagnose-sicherung [5].

Bei der im Hinblick auf die Häufigkeit führenden histopathologischen Untergruppe der plattenepithelialen Karzinome findet sich eine vergleichsweise gute Prognose nur bei den frühen Tumorstadien und den in westlichen Ländern seltenen nasopharyngealen Karzinomen sowie bei den in ihrer Häufigkeit zunehmenden HPV-positiven oropharyngealen Karzinomen. Vor allem jüngere Patienten ohne die klassischen Noxen in der Vorgeschichte sind von diesen HPV-positiven Karzinomen betroffen. In Anbetracht der weiterhin hohen Rezidivraten erscheint eine weniger aggressive Tumorthherapie außerhalb von Studien allerdings bislang in keiner Untergruppe der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung gerechtfertigt.

Zielsetzung einer optimierten interdisziplinären Zusammenarbeit sollten neben einer entsprechenden frühzeitigen, bislang aber frustrierten Aufklärungsarbeit über die Risikofaktoren zur Entstehung dieser Karzinome auch die Etablierung optimierter Untersuchungen und präziser bildgebender Verfahren im Rahmen von Screening und Diagnostik bei neu diagnostizierter Erkrankung sein. Hinderlich sind hierbei vor allem die häufig eingeschränkte Compliance der typischen Risikogruppe mit Alkohol- und Tabakabusus und der Mangel an hochpräzisen diagnostischen, endoskopischen und radiologischen Verfahren. Ob sich die Integration der sogenannten biologischen Bildgebung in dieser Situation der Früherkennung bewährt, muss erst noch geprüft werden. Die bisherigen Ergebnisse sind bis auf eine zuverlässigere Detektion von Fernmetastasen eher enttäuschend.

Da häufig bei Erstdiagnose fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen, steht zu Beginn der therapeutischen Entscheidung die Klärung der Zielsetzung

der Therapie ganz im Vordergrund: kurativ oder palliativ. Idealerweise wird diese Entscheidung gemeinsam mit dem Patienten und seinen Vertrauenspersonen – seien es nun Angehörige oder bislang schon betreuende Ärzte – sowie allen onkologisch tätigen Fachdisziplinen getroffen, von den Diagnostikern über die therapeutischen Disziplinen bis hin zur physikalischen Medizin. Zentrale therapeutische Fachdisziplinen sind die chirurgischen Fächer (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Plastische Chirurgie) und die konservativ onkologischen Disziplinen (Strahlentherapie, medizinische Onkologie).

Bei den therapeutischen Überlegungen stehen im Rahmen des chirurgischen Behandlungskonzepts zwei Zielsetzungen im Vordergrund: Neben der angestrebten vollständigen Tumorentfernung mit ihrem wesentlichen krankheitsprognostischen Einfluss besteht ein hoher rekonstruktiver Anspruch in Hinblick auf den Erhalt einer guten Lebensqualität. Es ist nicht damit getan, den Tumor um jeden Preis zu entfernen; vielmehr geht es darum, neben der Tumorentfernung auch die ästhetische und funktionelle Integrität des Patienten wiederherzustellen. Dies erfordert in der chirurgischen Therapie ausgedehnter Tumoren auch ein hohes Maß an plastisch-rekonstruktivem Vermögen mit entsprechenden personellen und apparativen Ressourcen. Dennoch sind den Maßnahmen Grenzen gesetzt, sei es funktioneller oder kosmetischer Art, auch wenn sich diese Grenzen durch zunehmende Fachkenntnis und Erfahrung immer weiter verschoben haben. Werden resezierende Verfahren eingesetzt, sollten immer auch die Möglichkeiten einer sofortigen oder späteren Rekonstruktion bedacht und dem Patienten geeignete Verfahren angeboten werden.

Trotz geeigneter chirurgischer Verfahren rezidivieren lokal fortgeschrittene Tumoren häufig lokal bzw. lokoregionär. Daher sind in der Regel adjuvante oder additive Therapien obligat, die bei Vorliegen von Risikofaktoren – inkompletter Tumorsektion oder kapselüberschreitendem Tumorstadium im Bereich der lokoregionären Lymphknoten – als simultane Radiochemotherapie zügig eingeleitet werden müssen, um ihr Potenzial voll auszuschöpfen [5]. Limitiert werden diese Möglichkeiten multimodaler therapeutischer Verfahren durch die sich gegenseitig verschärfenden akuten und chronischen Toxizitäten, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können.

In Ergänzung und zuweilen auch im Wettbewerb mit operativen Verfahren, vor allem wenn es um funktionelle Überlegungen geht, stehen die konservativen onkologischen Verfahren. So stellen neben dem primär operativen Vorgehen die primäre Strahlentherapie früher Karzinome [6, 7] und die simultane Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Erkrankungen wirkliche Behandlungsalternativen dar [8, 9, 10]. Hierbei wird häufig eine weitere Zerstörung des den Tumor umgebenden Bindegewebes vermieden. Diese konservativen Therapieverfahren, seien es kombinierte Radio- und Chemotherapien oder eine bei Bedarf (z. B. höheres Lebensalter des Patienten oder schwere Komorbiditäten) weniger aggressive optimierte Kombinationstherapie (z. B. alleinige hyperfraktionierte Radiotherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Cetuximab) [6, 7, 9, 10] haben eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle bei Funktionserhalt der wichtigsten Strukturen für Nahrungsaufnahme (ggf. Schmecken, Riechen, Sehen) und Kommunikation als Ziel – und damit auch den Erhalt der Lebensqualität. Dennoch sind auch bei diesen Maßnahmen Nebenwirkungen an der Tagesordnung, die dauerhaft zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen können – allen voran Xerostomie, Geschmacksstörungen, Dysphagie und Schmerzen. Diese verlangen nach einer supportiven Therapie, die ebenso wie die Sequenz und Dosierung von Radio- und Chemotherapie optimal interdisziplinär abgestimmt werden müssen, ggf. sogar im Rahmen einer stationären Betreuung der Patienten. Verbleibende Resttumoren nach primär konservativen Therapien – vor allem im Bereich des zervikalen Lymphabflusses – können bei Bedarf 6–12 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie in einer Operation reseziert werden (sog. Salvage-Operation). Andererseits erscheint auch ein fest geplantes operatives Vorgehen nach vorheriger Radio- oder Radiochemotherapie denkbar, wenn diese im Sinne eines neoadjuvanten Konzepts zu einer ausreichenden Tumorremission geführt haben, um eine vollständige Resektion des Tumors zu erlauben [5]. Bislang fehlen allerdings die klinischen Daten zu diesem Vorgehen, die diese Methoden rechtfertigen könnten.

Wenn bereits essenzielle Strukturen durch den Tumor zerstört wurden (z. B. das Kehlkopfskelett), ist auch nach einer optimalen konservativen onkologischen Therapie keine Restitutio ad integrum zu

erzielen. Dann wird man sich in enger interdisziplinärer Absprache auf ein radikales operatives Vorgehen und eine plastische Rekonstruktion einigen, auch wenn diese nur einen Teil der ursprünglichen Funktion wiederherstellen kann, ggf. eingebunden in eine trimodale Therapie mit nachfolgender Radiochemotherapie.

Viele der lokal fortgeschrittenen Tumoren sind allerdings bereits initial – aufgrund eines infiltrierenden Wachstums zu den oder entlang der großen Halsgefäße, in die Orbita oder die Schädelbasis – lokal irresektabel und würden es auch nach einer Vorbehandlung bleiben. Bei ausgedehnten Infiltrationen von Zunge und Zungengrund sowie in den Kehlkopf bzw. Ösophaguseingang können für die Patienten beträchtliche funktionelle Einbußen nach radikaler Resektion aber auch nach hochdosierten Radiochemotherapien verbleiben. Bei zeitgleichem Vorliegen weiterer ungünstiger prognostischer Faktoren (z. B. Lymphknoten- oder Fernmetastasen) ist daher die Zielsetzung lokal radikaler Therapien kritisch zu hinterfragen. Gerade bei der Abstimmung der Sequenz der Therapien und auch beim Verzicht auf therapeutische Maßnahmen ist die enge Zusammenarbeit aller Disziplinen erforderlich, um zu einem für den Patienten günstigen Behandlungsergebnis zu kommen [5, 6, 8–12]. Hier treten zunehmend Gesichtspunkte der Lebensqualität in den Vordergrund. Nicht nur die Länge des Überlebens, sondern auch die Qualität des Lebens spielt bei der Wahl der Therapie eine wesentliche Rolle [13, 14].

Die Lebensqualität wird im Gesundheitswesen betont vor einem ethischen Hintergrund gesehen – im Spannungsfeld von Lebensinhalt, Lebenszielen, Lebensfreude, Leiden und Sterben. Sie stellt ein Optimierungsprinzip in der Patientenversorgung angesichts diagnostischer Befunde und prognostischer Einschätzung dar und ihre Messung trägt insofern zur Qualitätssicherung bei. „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bezeichnet ein multidimensionales psychologisches Konstrukt, das meist durch mindestens vier Komponenten beschrieben und beeinflusst wird: das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionale Kompetenz. Als subjektiv bestimmtes Konstrukt ist sie bei Patienten nicht direkt beobachtbar. Von großer Bedeutung sind daher sowohl die Selbsteinschätzung durch die Patienten hinsichtlich Befinden und Funktionsfä-

higkeit als auch die Fremdeinschätzung (z. B. durch Arzt oder Angehörige) [13], zumal beide Beurteilungen im Allgemeinen nicht im erwarteten Ausmaß korrelieren. Die subjektive Lebenszufriedenheit variiert abhängig von Wahrnehmung, individuellen Bedeutungszuschreibungen sowie eigenen Wertmaßstäben.

Bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen werden zentrale Themen der Lebensqualität bei langfristiger bzw. permanenter Morbidität durch Symptome und/oder Funktionseinbußen tangiert. Folgende moderierenden Faktoren konnten, neben medizinischen Faktoren wie operatives bzw. radiotherapeutisches Vorgehen, isoliert werden: Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation und -stadium, emotionaler Status, Tabak- und Alkoholkonsum, Partnerschaft und Einkommen, Performance-Status [14]. Doch dabei gilt zu bedenken: In einer Studie an einer repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe konnte mittels objektiv erfassbarer Personenmerkmale (Alter, Familienstand, Haushaltsgröße, Ausbildungsstand, soziale Klasse, Arbeitssituation, Einkommen, soziales Netzwerk, Krankheitstage und Religion) nur 14,2 % der Varianz subjektiver Lebensqualität aufgeklärt werden [15].

Eine prädiktiv angelegte Lebensqualitätsevaluation für die Zeit nach der Strahlentherapie zeigte bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, dass Geschlecht und medizinische Krankheitsfaktoren wie Laryngektomie oder Tumorstadium einen geringeren Einfluss auf die Lebensqualität aufwiesen als soziodemografische Patientenmerkmale wie Kinderlosigkeit, geringere Schulbildung, Arbeitslosigkeit und Alkoholabusus [16]. Die Messung der Lebensqualität (QOL) in klinischen Studien hat in den letzten Jahren in dem Maße zugenommen, wie ihre Bedeutung als ein weiterer Endpunkt neben Tumorkontrolle und Überleben realisiert wurde. Dies gilt insbesondere für den Vergleich von Maßnahmen mit ansonsten fast identischem Outcome, im Falle von Kopf-Hals-Tumoren also der lokalen Tumorkontrolle und dem Überleben [17]. Ergebnisse der Lebensqualitätsforschung können zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen, insbesondere im Hinblick auf die Intensität der Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Die Identifikation von psychosozialen Belastungen bei Patienten ist für die Planung adäquater Behandlungs- und Rehabilitationsmaßnahmen unerlässlich [18].

Generell hängt also die Einschätzung der Lebensqualität stark von subjektiven und emotionalen Faktoren ab. So können vorübergehende oder bleibende Entstellungen durch Lymphödem bzw. Mutilationen in der psychosozial hochbesetzten Gesichts- und Halsregion die soziale Integrationsfähigkeit auf eine harte Probe stellen und zu psychischen Begleitreaktionen führen. Dazu zählen vor allem Distress, Angst und Depression mit Scham, psychosozialer Rückzug und Compliance-Probleme, denn Mimik und Gestik, die Gesichtssymmetrie sowie die Artikulationsfähigkeit prägen das Selbstwörterleben und die kommunikativen Ausdrucksfähigkeiten. Der Arzt-Patient-Beziehung kommt daher große Bedeutung zu; sie beinhaltet den kontinuierlichen Kontakt, die Erfassung der subjektiven Lebensqualität des Patienten und die Aufklärung über geplante Maßnahmen und vorübergehende oder permanente Einschränkungen. Liegen bereits beträchtliche funktionelle oder gar kosmetische Einbußen aufgrund der Tumorerkrankung vor, ist eine begleitende psychoonkologische Betreuung sinnvoll, um „die Kunst, zu leben“ notfalls wieder zu erlernen. Die Evidenz der positiven Beeinflussung der Lebensqualität durch psychoonkologische Therapien ist mittlerweile für bestimmte Tumorentitäten gesichert [17, 18, 19].

Spätere oder begleitende rehabilitative Maßnahmen sind dann erforderlich, wenn Ernährung, Sprache und Sozial- wie Berufsleben durch die Erkrankung oder die Folgen der Therapie eingeschränkt sind. Ziel dieser Rehabilitation sollte die rasche und zuverlässige Integration des Patienten in seine Umgebung sein, die sich vor allem nach größeren und zuweilen auch mutilierenden Eingriffen schwierig gestaltet. Das Erlernen des Umgangs mit Irritationen bis hin zur Diskrimination im sozialen Umfeld im Rahmen einer psychoonkologischen Therapie kann die Lebensqualität erheblich verbessern.

Der Nationale Krebsplan hat 2012 vorrangig u. a. den Kontext der Lebensqualität in seine Ziele aufgenommen: Ziel 9 fokussiert die psychoonkologische Versorgung: „Adäquate Maßnahmen ... können die Bewältigung der Krebserkrankung unterstützen, psychische und psychosomatische Symptome lindern und die Lebensqualität, die soziale Integration sowie die Therapietreue verbessern.“ Insbesondere geht es um die Identifizierung und Behebung von Versorgungslücken sowie die

Verbesserung des Zugangs zu Versorgungsangeboten [20]. Die 2014 neu erstellte S3-1 Leitlinie Psychoonkologie liefert den Rahmen dazu [21].

Zukünftiges Ziel der interdisziplinären Zusammenarbeit sollte es sein, ein für jeden Patienten passendes, individuelles Therapieprotokoll zu entwickeln, das unter Ausnutzung aller diagnostischen, therapeutischen und supportiven Möglichkeiten bei geringer Nebenwirkungsrate – sowohl akut wie chronisch – zu einer weiteren Verbesserung der Heilungsrate führt, unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten vor allem im Hinblick auf einen Funktionserhalt der gesunden peritumoralen Gewebe und Strukturen.

Literatur

- 1 [http:// globoscan.iarc.fr](http://globoscan.iarc.fr)
- 2 Simard EP, Torre LA, Jemal A (2014) International trends in head and neck cancer incidence rates. Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncology* 50: 387–403
- 3 Denaro N, Russi EG, Adamo V et al (2014) State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology* 86: 212–229
- 4 Gillison ML, Zhang Q, Jordan R et al (2012) Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 30: 2102–2111
- 5 Yogi V, Singh Op (2005) Induction followed with concurrent chemo radiotherapy in advanced head and neck cancer. *J Cancer Res Ther* 1: 198–203
- 6 Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7–16
- 7 Nguyen LN, Ang KK (2002) Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. *Lancet Oncol* 3: 693–701
- 8 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 355: 949–955
- 9 Bourhis J, Lefebvre JL, Vermorken JB (2010) Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options? *Eur J Cancer* 46: 1979–1989

- 10 Fujii M (2014) Recent multidisciplinary approach with molecular targeted drugs for advanced head and neck cancer. *Int J Clin Oncol* 19: 220–229
- 11 Harari PM, Harris J, Kies MS et al (2014) Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* [Epub ahead of print Jul 7]. pii: JCO.2013.53.9163
- 12 Fowler JF, Lindstrom MJ (1992) Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 457–467
- 13 Bullinger M, Ravens-Sieberer U, Siegrist J (2000) Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin – eine Einführung. In: Bullinger M, Siegrist J, Ravens-Sieberer U (eds) *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und soziologischer Perspektive*. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie, Band 18. Hogrefe, Göttingen
- 14 Chandu A, Smith AC, Rogers SN (2006) Health-related quality of life in oral cancer: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 64: 495–502
- 15 Herschbach P, Henrich G (1998) The significance of objective determinants for the subjective quality of life. *Psychosom Med* 60 (Abstr. 1): 113–114
- 16 Sehlen S, Lenk M, Herschbach P (2003) Lebensqualität (LQ) von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In: Wollenberg B, Zimmermann F (eds) *Manual Kopf-Hals-Malignome*, Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München
- 17 Chera BS, Eisbruch A, Murphy BA et al (2014) Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in head and neck cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 106(7) [Epub ahead of print Jul 8]. doi: 10.1093/jnci/dju127
- 18 Semple C, Parahoo K, Morman A et al (2013) Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 7: doi: 10.1002/14651858
- 19 Pouget-Schors D, Härtl K, Köhm J et al (2014, im Druck) *Psychoonkologie*. In Ostermann H (ed) *Manual Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie*, 2. Aufl. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt München
- 20 <http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-9-psychoonkologische-versorgung.html>
- 21 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLk_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_1.1.pdf

Tumorresektion

C. S. Betz, S. Otto

Die Therapieprinzipien bei Tumorerkrankungen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich sind abhängig von der Diagnose, der Lokalisation und der Ausdehnung der Raumforderungen. Zu unterscheiden sind die Begriffe Exzision (Tumorentfernung aus der Körperoberfläche, Haut oder Schleimhaut), Exstirpation (Ausschälung des Tumors aus tiefer gelegenen Geweben), Exkochleation (Tumorentfernung aus dem Knochen) und Resektion (Entfernung des Tumors zusammen mit gesundem umliegendem Gewebe). Bei Infiltration des Knochens muss dieser mitreseziert werden. Am Unterkiefer unterscheidet man partielle Resektionen mit Erhalt der Unterkieferkontinuität (rim resection) von Segmentresektionen mit Verlust der Unterkieferkontinuität (Unterkieferkontinuitätsresektionen).

Für die Resektion kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz. Prinzipiell sind hier sogenannte „cold steel“ Verfahren (Skalpells, Schere, Säge) von anderen Methoden (Laserresektion, Trans Oral Robotic Surgery, Hoch-/Radiofrequenzresektion etc.) abzugrenzen. Letztere weisen meist neben einer präzisen Schnittfähigkeit noch einen koagulatorischen Effekt im Randbereich auf, sodass die Notwendigkeit zur Blutstillung vermindert wird. Ein direkter Vergleich der Resektionsverfahren ist bisher nicht in größerem, statistisch relevantem Rahmen durchgeführt worden, sodass die Wahl des Resektionsverfahrens teilweise von der apparativen Verfügbarkeit und jeweiligen Präferenz des operierenden Kopf-Hals-Chirurgen abhängig ist.

Bei benignen Tumoren ist die chirurgische Tumorentfernung ohne Sicherheitsabstand unter Funktionserhalt die Therapie der Wahl. Eine wichtige Ausnahme stellt hierbei das pleomorphe Adenom, der häufigste benigne Tumor der Kopfspeicheldrü-

sen, dar, bei dem aufgrund von bekannten Kapsel-dehiszenzen und Pseudopodienbildungen zumindest eine sogenannte extrakapsuläre Resektion (d. h. normales Drüsengewebe verbleibt auf der Tumorkapsel und wird mitreseziert) zur Vermeidung von Rezidiven empfehlenswert ist. Eine weitere Ausnahme stellen teilweise vaskuläre Malformationen dar, die beispielsweise auch durch Embolisation oder Lasertherapie in ihrer Ausdehnung reduziert oder auch definitiv therapiert werden können.

Die Behandlung maligner Tumoren kann eine kurative oder auch palliative Zielsetzung haben. Während bei Ersterem die Heilung des Patienten angestrebt wird, steht bei der palliativen Therapie die Linderung von Funktionseinschränkungen und/oder von Schmerzen im Vordergrund. Die radikale Tumorentfernung ist definiert als Tumorresektion mit einem auf die Tumorart abgestimmten, klinischen Sicherheitsabstand. Die Einführung der histologischen Schnellschnittdiagnostik hat sich als zusätzliche Maßnahme zur Absicherung des klinischen Sicherheitsabstands an Weichgeweberesektionsrändern etabliert. Bei Knochen steht eine solche Maßnahme derzeit nicht standardisiert zur Verfügung. Allerdings gibt es erste, vielversprechende zytologische Ansätze, die derzeit in größeren Kollektiven etabliert werden. Derzeit wird bei Plattenepithelkarzinomen ein minimaler, histologisch nachvollziehbarer Sicherheitsabstand von zumindest 0,5 cm am histologischen Präparat empfohlen, unabhängig davon, ob Knochen und/oder Weichteile betroffen sind. Dabei müssen auch funktionelle Folgeschäden durch Entfernung von Muskelgewebe, Nerven und Gefäßen in Kauf genommen werden. Eine Ausnahme ist die Resektion kleiner,

auf die Stimmrinne begrenzter Tumoren, für die ein Sicherheitsabstand von nur 1–3 mm einzuhalten ist. Zu beachten ist hierbei, dass nach Tumorresektion ein erheblicher Schrumpfungprozess des Gewebes beobachtet wird, sodass der klinisch gewählte Sicherheitsabstand deutlich größer (in der Regel nahezu doppelt so groß) gewählt werden muss, um diesem Umstand Rechnung zu tragen.

Zur Beschreibung des Tumorstadiums nach der Behandlung wurde die R-Klassifikation eingeführt. Sie spiegelt den Effekt der Therapie wider und beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen und die Prognose der Tumorerkrankung. Pathologisch werden R0- (kein Resttumor), R1- (mikroskopisch Resttumor oder Resektionsgrenzen ≤ 1 mm) und R2a-Resektionen (makroskopisch Resttumor, mikroskopisch nicht bestätigt) von R2b-Resektionen (makroskopisch Resttumor, auch mikroskopisch bestätigt) unterschieden. Eine R0-Resektion gilt als „close margin“ Resektion (Resektion mit knappem Sicherheitsabstand), wenn der minimale Sicherheitsabstand im Resektionspräparat weniger als 5 mm beträgt. Ein derartiger Resektionsstatus hat erneut Einfluss auf die weitere Therapieentscheidung sowie die Prognose, ist allerdings aufgrund der häufigen Nähe der Tumoren zu vitalen Strukturen bei gleichzeitig engen anatomischen Verhältnissen teilweise nicht vermeidbar.

Im Folgenden sind Resektionsverfahren für Tumoren des Gesichts sowie des oberen Luft-Speiseweges jeweils detaillierter beschrieben. Auf die Beschreibung der Ausräumung der ableitenden Lymphwege (Neck Dissection) ist bei einem eigens zu dieser Thematik vorliegenden Kapitel verzichtet worden.

Hauttumoren des Gesichts

Bösartige Hauttumoren sollten in Abhängigkeit von Tumorentität und Tumorstadium mit einem Sicherheitsabstand von 3–20 mm im histologischen Präparat reseziert werden (Kolk et al. 2014). Das Prinzip der Tumorentfernung mit primärer Defektdeckung ist heutzutage als Therapieverfahren anerkannt. Die Voraussetzung hierfür ist eine größtmögliche Sicherheit von tumorfreien Grenzen. Ist die Sicherheit der Tumorentfernung zweifelhaft, was insbesondere beim Basalzellkarzinom häufiger der Fall ist, sollte zweiphasig vorgegangen werden.

Dies heißt, dass nach erfolgter Tumorresektion zunächst ein temporärer, provisorischer Wundverschluss mit Hautersatzmaterialien oder Tamponadenverbänden o. Ä. durchgeführt wird, dann wird das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung abgewartet und der Wundverschluss erst bei bestätigter Tumorfreiheit sekundär durchgeführt. Bei Tumorpersistenz kann durch Nachresektion versucht werden, das Stadium R0 zu erreichen.

Bei der Resektion ist im Gesichtsbereich möglichst auf den Erhalt der unterschiedlichen ästhetischen Einheiten sowie der Funktion von Augen, Nase, Mund und Ohren zu achten. Die Planung der Resektion muss Lokalisation, Flächen- und Tiefenausdehnung sowie Möglichkeiten der Rekonstruktion mit einbeziehen. Stellvertretend soll hier auf die Tumoren im Bereich der Unterlippe eingegangen werden. Für T1- und T2-Karzinome ist eine Unterlippenteilresektion, z. B. in Form eines Keils indiziert. Die Wunde kann primär geschlossen werden. Die Unterlippe toleriert den Verlust von etwa einem Drittel des Gewebes, ohne in der Funktion maßgeblich eingeschränkt zu sein. Allerdings wird dadurch der Nachteil einer etwas verkleinerten Mundöffnung gebilligt. Bei Tumoren im T3- oder T4-Stadium kann dagegen eine Totalresektion der Unterlippe notwendig werden. Der Wundverschluss unter Berücksichtigung der Funktion und Ästhetik gelingt hier zumeist mit lokalen, plastisch-rekonstruktiven Verfahren.

Tumoren des Oberkiefers (inklusive Hart- und Weichgaumen)

Im Mukoperiostbereich des Hartgaumens kann die Veränderung mit Sicherheitsabstand reseziert werden, danach wird die Wunde der freien Granulation überlassen. Bei Beteiligung des Knochens ist das Vorgehen abhängig davon, ob der Tumor dem Knochen aufsitzt oder den Knochen in seiner gesamten Höhe infiltriert. Im ersten Fall kann der Tumor abgetragen werden, im zweiten Fall muss eine durchgehende Resektion durchgeführt werden. Die Weichgewebe werden je nach Größe mitreseziert. Tumoren des Weichgaumens werden reseziert und, wenn möglich, primär gedeckt. Ist der Alveolarkamm betroffen, ist das Ausmaß der Resektion abhängig von der Flächen- und Tiefenausdehnung. Entweder ist ausschließlich das bedeckende Weich-

gewebe betroffen oder der Knochen ist ebenfalls infiltriert. Ersteres kann durch Resektion der Schleimhaut und oberflächliches Abtragen des Knochens mit anschließender Lappenplastik therapiert werden. Bei nachgewiesener Infiltration des Knochens wird dieser inklusive der Zähne entfernt. Große Raumforderungen bedürfen einer partiellen oder totalen Halbseitenresektion des Oberkiefers, die (abhängig von der Ausdehnung) über einen intraoralen oder über kombiniert intraoral-extraorale Zugänge (z. B. erweiterte laterale Rhinotomie nach Weber-Dieffenbach-Fergusson oder Midfacial Degloving) durchgeführt werden können. In seltenen Fällen kann auch die totale Resektion der Maxilla notwendig sein.

Nach der Resektion ist regelmäßig die Kieferhöhle und/oder die Nasenhöhle eröffnet. Dies hat für die Rehabilitation des Patienten gerade bezüglich der gestörten Sprache und der erschwerten Nahrungsaufnahme eine besondere Bedeutung. Direkt nach der Resektion können eine Tamponade und eine bereits im Vorfeld angefertigte Verbandplatte den Abschluss schaffen. Später kann die Eingliederung eines Obturators diese Funktion übernehmen. Dies ermöglicht die klinische Kontrolle des ehemaligen Tumorbettes, an die sich (bei Wunsch des Patienten) eine zeitversetzte, plastische Rekonstruktion meist mit freier Lappenplastik anschließen kann. Prinzipiell kann bei klinisch sicheren Resektionsgrenzen auch direkt eine Rekonstruktion erfolgen, da sich die Vorstellung, dass die definitive Rekonstruktion erst dann erfolgen soll, sobald die Rezidivwahrscheinlichkeit gering ist, nicht als eindeutiger prognostischer Vorteil bestätigt hat.

Tumoren der Orbita

Die Beteiligung der Orbita stellt den Chirurgen vor eine besondere Herausforderung. Im Vorfeld ist eine genaue Diagnostik bezüglich der Lokalisation und der Ausdehnung der Raumforderung notwendig, denn das Augenlicht ist für den Betroffenen von besonderer Wichtigkeit. Während in der Vergangenheit eine knöcherne Infiltration der Orbita als Indikation für eine komplette Ausräumung des Augenhöhleninhalts galt, sieht man dies heutzutage nur bei einer eindeutigen Infiltration des weichgewebigen Orbitainhalts als indiziert an. Bei Resektionen größerer Teilbereiche des Orbitabodens und/

oder der medialen Orbitawand ist eine direkte Rekonstruktion der orbitalen Wandung (in der Regel mittels vorgefertigter und angepassten Titan-Mesh-Implantaten) anzustreben, da es sonst zu einer Verlagerung des Orbitainhalts mit entsprechender Symptomatik kommen kann.

Die chirurgische Resektion von Tumoren im Bereich der unteren Mundhöhlenetage muss die Zunge, den Mundboden sowie den knöchernen Unterkiefer als entscheidende anatomische Strukturen in Bezug auf die orale Kommunikation, die Nahrungsaufnahme und die ästhetische Gesamtsituation berücksichtigen.

Tumoren der Mundhöhle (inklusive Unterkiefer)

Klar abgrenzbare, gutartige Tumoren können von intraoral im Sinne einer Enukleation oder in Form einer Kastenresektion entfernt werden. Kann die Abgrenzung der Raumforderung nicht klar definiert werden, sollte ein klinischer Sicherheitsabstand von 1 cm eingeplant werden. Wird der Knochen vertikal weitgehend vom Tumor durchsetzt, muss eine Kontinuitätsresektion durchgeführt werden. Diese kann über einen intraoralen oder extraoralen Zugang durchgeführt werden. Der extraorale Zugang hat den Vorteil der besseren Gesamtübersicht bei der Tumorsektion und der anschließenden Rekonstruktion.

Bösartige Tumoren

Primär ist eine vollständige Tumorsektion ohne „close margins“ anzustreben. Abhängig von der Beteiligung der oben genannten, anatomischen Strukturen (Zunge, Mundboden, Unterkiefer) ergeben sich Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes der Resektion sowie der Ansprüche an die Rekonstruktion.

Bei Beteiligung des Zungenkörpers können Teilentfernungen bis zur Hälfte seiner Masse (Hemiglossektomie) relativ gut kompensiert werden, was Artikulation sowie Schluckfunktion betrifft. Eine reine Zungenteilresektion, die transoral erfolgen kann, erfordert in der Regel keine Rekonstruktion. Hierbei wichtig zu erwähnen ist die Tatsache, dass eine eventuell transoral durchtrennte und ligierte Arteria

lingualis zwingend im Halsbereich nochmals ligiert werden sollte, um eine im Rahmen der sekundären Wundheilung mögliche, hochgefährliche arterielle Blutung aus derselben zu vermeiden. Müssen Teile des Mundbodens mitentfernt werden, so ist eine Rekonstruktion (beispielsweise mittels eines freien Radialislappens) zur Vermeidung einer narbigen Fixierung der Restzunge am Mundboden mit entsprechenden Funktionseinschränkungen empfehlenswert. Bei subtotalen Resektionen der oralen Teile der Zunge, die in der Regel mit einem beträchtlichen Funktionsverlust einhergehen, ist darauf zu achten, dass die Arteria lingualis der tumorfernen Seite erhalten bleibt, da sonst die Restzunge ischämisch wird. Eine Rekonstruktion ist hier prinzipiell empfehlenswert. Komplette Resektionen der Zunge (Glossektomien) werden aufgrund der schlechten zu erwartenden Funktion nur selten als primäre Tumortherapie gewählt und bleiben meist Rezidivfällen ohne andere therapeutische Optionen bei starkem Therapiewunsch des betroffenen Patienten vorbehalten. In den meisten Fällen ist hier bei ausgeprägter Aspirationsgefahr eine zeitgleiche Laryngektomie indiziert, um pulmonale Komplikationen zu vermeiden. Die Resektion kann hier über ein temporäres Mandibula-Split oder von kaudal über den „tongue drop“, dem sogenannten „pull through“ Zugang erfolgen. Eine Rekonstruktion sollte eine hügelartige, weichgewebige Anhebung des Mundbodens zum Ziel haben, durch die bei Bewegung des Unterkiefers ein Abschluss mit dem Weichgaumen erreicht werden kann. Hierfür sind diverse rekonstruktive Methoden beschrieben.

Bei Tumordinfiltration des Periosts des Unterkiefers oder beginnender Invasion der Kompakta ist zumeist eine Kastenresektion (rim resection) der Mandibula zusätzlich zur weichgewebigen Resektion ausreichend. Diese kann transoral (bei Betreffen der vorderen Mundabschnitte) oder über einen „lip split“ Zugang (bei Tumorsitz in den hinteren Mundabschnitten, z. B. Trigonum retromandibulare) durchgeführt werden. Bei eindeutiger Knocheninvasion ist eine Kontinuitätsresektion der Mandibula indiziert. Eine Rekonstruktion (beispielsweise mittels freiem, osteomyokutanem Fibula-Transplantat) kann hierbei entweder ein- oder zweizeitig erfolgen.

Tumoren des Oropharynx

Der Oropharynx wird in die Unterregionen Zungenrund (mit Vallecule und linguale Epiglottisfläche), Oropharynxseitenwände (Tonsillenloggen, Glossotonsillarfurche, Gaumenbögen) und die Oropharynxhinterwand eingeteilt. Unabhängig von der Lokalisation und dem Staging ist eine komplette Tumorresektion mit einem klinischen Sicherheitsabstand von circa 1,0 cm zu empfehlen.

Die Resektion kleinerer Tumoren, die nur relativ oberflächlich infiltrieren, kann weitgehend lokalisationsunabhängig laser- oder mikrochirurgisch von enoral erfolgen, wenn der Tumor gut einstellbar ist. Aufgrund der schwierigen Exposition stellen Zungenrundtumoren sicherlich für die transorale Laser-Mikrochirurgie die größte Herausforderung dar. Zu beachten ist bei transoralen Resektionen im Oropharynxbereich prinzipiell die anatomische Nähe zu größeren Gefäßstrukturen. Insbesondere die lateral der Tonsillenloge verlaufenden Aa. palatina ascendens et descendens und A. pharyngea ascendens sowie die in der Tiefe der Glossotonsillarfurche verlaufende A. lingualis (oder gar die A. carotis externa) stellen bei ausgedehnten Resektionen ein Gefahrenpotenzial dar. Kommt es im Rahmen einer oropharyngealen Tumorresektion zu freiliegenden Gefäßen, so ist eine Abdeckung mittels Gewebetransfer zu empfehlen.

Bei größeren und/oder von enoral nicht adäquat exponierbaren Tumoren ist eine Resektion des Tumors von außen über eine laterale oder mediane Pharyngotomie durchzuführen. Nach zervikaler Lymphknotendisektion und gegebenenfalls Unterbindung der tumorversorgenden Gefäße wird der Pharynx mit ausreichendem Sicherheitsabstand kaudal des Tumors (meist auf Höhe der Vallecule) eröffnet und dieser sodann in kaudal-kranialer Richtung mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand reseziert. Bei ausgedehnten Tumoren, die weit nach kranial reichen, kann der Tumor auch durch eine Kombination aus transoralem und transzervikalem Zugang suffizient entfernt werden, sodass eine temporäre Mandibulotomie zur besseren Exposition nur noch in Ausnahmefällen (z. B. Salvage-Operation bei Zustand nach Strahlentherapie) indiziert ist. Im Anschluss an größere Resektionen ist eine Rekonstruktion des Pharynx zur Wiederherstellung der Funktion sowie Gefäßprotektion durchzuführen. Nur bei sehr kleinen Defekten ist

dies über eine primäre, mehrschichtige Pharynxnaht zu bewerkstelligen; bei größeren Defekten ist eine Rekonstruktion mittels gestielten oder freien Fernlappenplastiken indiziert.

Tumoren des Hypopharynx

In dorso-kaudaler Richtung setzt sich der Pharynx in den Hypopharynx fort, der in drei Unterregionen eingeteilt wird: die Sinus piriformes, die Hypopharynx-Hinterwand und die Postkrikoid-Region. Bei der Resektion von hypopharyngealen Malignomen wird entsprechend den bösartigen Oropharynx-Tumoren ein makroskopischer, klinischer Sicherheitsabstand von zumindest 1 cm empfohlen. Bei kleineren Tumoren mit begrenzter Tiefenausdehnung ist erneut eine transorale, mikroskopisch-kontrollierte Laserresektion zu empfehlen. Grundvoraussetzung hierfür ist zum einen erneut die gute Exponierbarkeit des Tumors, weshalb sich diese Therapieform vornehmlich für begrenzt wachsende Tumoren der lateralen und hinteren Wand des Hypopharynx und nicht für solche der medialen Sinus-piriformis-Wand oder der Postkrikoid-Region eignet. Zum anderen gilt es als Voraussetzung für diese Form der funktionserhaltenden Chirurgie, dass weder der Fundus des Sinus piriformis durch den Tumor erreicht wird noch das Krikoid und/oder beide Arytaenoid-Knorpel infiltriert sein dürfen. Um dies zu beurteilen, ist neben der endoskopischen Beurteilung auch immer eine präoperativ durchgeführte MRT empfehlenswert. Postoperativ bleibt die Resektionshöhle der freien Granulation überlassen, rekonstruktive Maßnahmen sind in der Regel nicht erforderlich.

Werden die Voraussetzungen für eine transorale Laserresektion nicht erfüllt, so muss der Tumor über eine Operation von außen reseziert werden. Bei Tumoren, die auf die anteriore und/oder mediale Wand eines Sinus piriformis begrenzt sind und weder den Fundus des Sinus erreichen noch das Krikoid oder beide Arytaenoid-Knorpel infiltrieren, kann eine funktionserhaltende Hemipharyngolaryngektomie (nach *Laccourreye*) erfolgen. Diese beinhaltet eine pharyngeale Rekonstruktion mittels Schildknorpelperichondrium sowie infrahyoidaler Muskulatur oder freier Lappenplastik. Andernfalls muss eine totale Laryngektomie in Kombination mit einer partiellen oder totalen Pharyngektomie

vorgenommen werden. Die pharyngeale Rekonstruktion kann bei streng einseitigem Tumorsitz meist durch eine primäre, mehrschichtige Pharynxnaht erfolgen. Bei ausgeprägteren Defekten ist eine Rekonstruktion mittels gestielten oder freien Lappenplastiken durchzuführen.

Tumoren des Larynx

Tumoren des Larynx können entweder laserchirurgisch oder mittels klassischer Larynxteilresektionen bzw. der Laryngektomie reseziert werden. Vorteile der Laserchirurgie im Vergleich zu klassischen Operationsverfahren von außen sind die weniger stark ausgeprägten, postoperativen endolaryngealen Schwellungszustände, weshalb häufig auf eine temporäre Tracheotomie verzichtet werden kann, sowie ein meist besserer Funktionserhalt des Larynx mit verminderter Aspirationsgefahr. Unabhängig hiervon gilt die Empfehlung, bei der Tumorentfernung einen klinischen Sicherheitsabstand von zumindest 1 cm zu wahren. Ausgenommen hiervon sind kleine, auf die Stimmlippe begrenzte Karzinome, für die ein Sicherheitsabstand von nur 1–3 mm einzuhalten ist. Hinsichtlich ihrer Lage sowie ihrer tumorbiologischen Eigenschaften (Ausbreitungsrichtung, Metastasierungstendenz) werden Malignome des Larynx in folgende drei Gruppen eingeteilt:

Tumoren der Supraglottis (35 %)

Die supraglottische Region des Larynx unterteilt sich in die Region der Taschenfalten, die aryepiglottischen Falten sowie die laryngeal gerichtete Epiglottisfläche.

Bösartige Tumoren mit begrenzter Ausdehnung (T1, T2, teilweise T3)

Die mikrolaryngoskopisch kontrollierte, laserchirurgische Resektion stellt bei T1- (eine Unterregion betroffen, normale Stimmlippenbeweglichkeit) und T2-Tumoren (mehr als eine Unterregion betroffen oder Einwachsen des Tumors in die Glottis, normale Stimmlippenbeweglichkeit) sowie guter Einstellbarkeit des Tumors die Methode der Wahl dar. Auch selektionierte T3-Tumoren (z. B. bei Befall der ipsilateralen, medialen Sinus-piriformis-Wand

oder des prä-epiglottischen Fettkörpers) sollten aufgrund der oben erwähnten Vorteile laserchirurgisch entfernt werden. Bei der Resektion ist allerdings zu beachten, dass ein Funktionserhalt des Larynx nur dann (und auch nicht in allen Fällen) erreicht werden kann, wenn zumindest beide Stellknorpel oder einseitig sowohl der Arytaenoidknorpel als auch die aryepiglottische Falte erhalten bleiben. Als Alternative zur Laserresektion kann, beispielsweise bei mangelhafter Exponierbarkeit des Tumors in der Mikrolaryngoskopie, eine horizontale Larynxteilresektion von außen erfolgen, an die sich als rekonstruktive Maßnahme eine permanente Verlagerung des Restlarynx nach kranial mittels spezieller Nahttechniken anschließt.

Bösartige Tumoren mit größerer Ausdehnung (T3, T4)

Bei ausgedehntem Tumorwachstum ist die klassische Laryngektomie (z. T. in Kombination mit teilweiser oder kompletter Pharyngektomie) von außen zu empfehlen. Hierbei ist bei Absetzen des skelettieren, die Tumormassen enthaltenden Larynx auf eine adäquate Schonung der hypopharyngealen Schleimhaut zu achten, um ausreichend Material für den primären, mehrschichtigen Pharynxverschluss verfügbar zu haben. Ein Aspirationsrisiko für den Patienten besteht hier im Vergleich zu allen Teilresektionsverfahren nicht; bei persistierender Aspiration nach Kehlkopfteilresektion (laserchirurgisch oder klassisch von außen) ist demnach ebenfalls eine Kompletentfernung des Kehlkopfes zu erwägen.

Tumoren der Glottis (60 %)

Definitionsgemäß reicht die sogenannte glottische Ebene von der Höhe der Spitze des Sinus Morgagni bis 10 mm unterhalb des freien Stimmlippenrands.

Bösartige Tumoren mit begrenzter Ausdehnung (T1, T2, teilweise T3)

Bei guter Einstellbarkeit des Tumors und begrenzter Ausdehnung ist prinzipiell eine laserchirurgische Resektion zu empfehlen. Dies gilt insbesondere für T1a- (nur eine Stimmlippe betroffen, normale Stimmlippenbeweglichkeit) und T2-Tumoren (eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit und/oder Ausbreitung in Supra-/Subglottis). Auch bei ausge-

wählten T3-Tumoren (z. B. bei streng einseitigem Wachstum und fehlender Infiltration des Schildknorpels) ist eine mikrolaryngoskopisch kontrollierte Laserresektion sinnvoll. Bei ungenügend einstellbarem bzw. einsehbarem Kehlkopf sind alternativ hierzu klassische operative Verfahren von außen (Thyreotomie und Chordektomie bei T1a-Tumoren; frontolaterale und frontoanteriore Larynxteilresektion bei T1b- und kleineren T2-Tumoren; Hemilaryngektomie und subtotale Laryngektomie bei ausgedehnteren T2- und begrenzten T3-Tumoren) einzusetzen. Insbesondere für T1b-Tumoren (beide Stimmlippen betroffen; normale Stimmlippenbeweglichkeit) wird das klassische Verfahren der frontolateralen bzw. frontoanterioren Larynxteilresektion teilweise der endolaryngealen Laserresektion vorgezogen, da die Tumoren vor allem im Bereich der vorderen Kommissur häufig nicht ausreichend einzustellen sind. Für alle Operationsverfahren von außen sind aufgrund der Schwellungsgefahr jeweils zu Beginn der Operation temporäre Tracheotomien (z. T. Thyreotomien) durchzuführen.

Bösartige Tumoren mit größerer Ausdehnung (T3, T4)

Ebenso wie bei ausgedehnteren Tumoren der supraglottischen Region ist auch in diesem Fall eine totale Laryngektomie indiziert.

Tumoren der Subglottis (< 5 %)

Es handelt sich hierbei um Malignome, die definitivgemäß ihren Ausgang von der Schleimhaut im Bereich 10 mm unterhalb des freien Stimmlippenrands bis zur Unterkante des Ringknorpels nehmen. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren bestehen keine einheitlich standardisierten Therapieregime. Da sie aufgrund der Lokalisation bis auf Ausnahmen von enoral aus meist nicht ausreichend exponierbar sind, bietet sich hier eine laserchirurgische Resektion in der Regel nicht an. Auch bei T1-Tumoren wäre somit ein Vorgehen von außen, bei T2-Tumoren sinnvollerweise eine Laryngektomie unter Einschluss der Schilddrüse durchzuführen, da diese häufig bereits vom Tumor infiltriert ist. Eine Alternative stellt bei dieser Tumorentität die primäre Radiochemotherapie dar. Sollte dies nicht erfolgreich sein, muss eine Rettungschirurgie im Sinne einer Laryngektomie durchgeführt werden.

Literatur

- 1 Albergotti WG, Nguyen SA, Zenk J et al (2012) Extracapsular dissection for benign parotid tumors: a meta-analysis. *Laryngoscope* 122(9): 1954–1960
- 2 Bier J (1995) Tumoren der oberen Mundhöhlenetage. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Heidelberg
- 3 Bier J (1999) Tumoren im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich. *Praxis der Zahnheilkunde* 10/II. Urban & Schwarzenberg, München
- 4 Bootz F (2003) Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts (Leitlinie). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- 5 Domarus H (1995) Tumoroperationen des Gesichtes und der Kopfhaut. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Heidelberg
- 6 Ehrenfeld M, Prein J (2002) Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. *Spezielle Chirurgie. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde*, Band 2
- 7 Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP et al (2010) What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: a metaanalysis of the literature. *Plast Reconstr Surg* 126: 1222–1231
- 8 Kansy K, Mueller AA, Muecke T et al; DÖSAK Collaborative Group for Microsurgical Reconstruction (2014) *J Craniomaxillofac Surg* May 11 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jcms.2014.04.030
- 9 Khan AA, Potter M, Cubitt JJ et al (2013) *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66(4):467–471
- 10 Maurer J, Jacob R, Fischer Y et al (2001) *Chirurgische Therapie der Pharynx. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. Thieme, Stuttgart
- 11 McMahon J, O'Brien CJ, Pathak I et al (2003) Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 41(4): 224–231
- 12 Nieberler M, Häusler P, Drecoll E et al (2014) Evaluation of intraoperative cytological assessment of bone resection margins in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Cytopathol* 122(9): 646–656
- 13 Pape HD, Gerlach KL (1995) *Tumoroperationen der unteren Mundhöhlenetage. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Springer, Heidelberg
- 14 Steiner W (1997) *Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege. Schwerpunkt Tumorchirurgie*. Thieme, Stuttgart
- 15 Tröltzsch M, Knösel T, Eichinger C et al (2014) Clinicopathologic features of squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg* 72(7): 1291–1300
- 16 Wolff KD, Bootz F, Beck J et al (2012) Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms – S3 Leitlinie. awmf.org
- 17 Wolff KD, Follmann M, Nast A (2012) Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *Dtsch Arztebl Int* 109(48): 829–835

Laserchirurgie

C. S. Betz

Erstmals Anfang der 1970er Jahre wurde von *Jako* und *Strong* (Boston) der CO₂-Laser in der Mikrochirurgie des Larynx eingesetzt [1]. Insbesondere durch die umfangreichen Arbeiten von *W. Steiner* (Göttingen) und Mitarbeitern wurde die Indikation zur Laserchirurgie auf Kopf-Hals-Karzinome außerhalb der Stimmlippen erweitert. In den vergangenen Jahren wurde die Lasertechnologie verfeinert, das Wissen über Licht-Gewebe-Interaktionen vermehrt und der Einsatz zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren in Studien überprüft. Zur Laserchirurgie von Kopf-Hals-Tumoren findet der CO₂-Laser den weitaus breitesten Einsatz. Sein infrarotes Licht von 10 600 nm Wellenlänge wird fast ausschließlich von Wasser absorbiert. Dadurch ist seine Eindringtiefe in das Gewebe auf Bruchteile eines Millimeters limitiert und es wird dadurch an der Eintrittsstelle bis zur sogenannten Ablation erhitzt. Somit werden gleichzeitig mit der Durchtrennung des Gewebes kleine Blutgefäße koaguliert. Bei Verwendung des Dauerstrich-Modus („continuous wave mode“) entsteht eine relativ große Koagulationszone im umliegenden Gewebe, weshalb sich dieser Modus für Resektionen in stärker durchbluteten Arealen (Zunge, Supraglottis) eignet. Die Verwendung eines gepulsten Laserstrahls (z. B. Super-Puls oder Ultra-Puls) erzielt eine größere Schnitttiefe bei deutlich kleinerem, thermischem Randsaum; bei niedriger Energieeinstellung können hier sehr exakte Schnitte (bei zeitgleich geringer ausgeprägter Blutstillung) vollzogen werden, wie dies beispielsweise im Bereich der Stimmlippen sinnvoll ist. Abgesehen von der Laserresektion können sehr oberflächliche Gewebeveränderungen auch mit defokussiertem Strahl direkt ablatiert werden.

Da der CO₂-Laser in das Operationsmikroskop eingekoppelt werden kann, eignet er sich besonders zur mikroskopisch kontrollierten, blutungsarmen, berührungsfreien Resektion von Tumoren der Schleimhaut in sonst transoral schwer zugänglichen Bereichen des oberen Aerodigestivtraktes. Ein Manko dieses Verfahrens ist es, dass ein Schneiden nur in einer Achse parallel zu der des Stützrohres erfolgen kann; eine Einkopplung des Lasers in ein Robotersystem könnte hier gegebenenfalls Abhilfe schaffen, muss jedoch im Rahmen größerer Studien noch hinsichtlich der klinischen Wertigkeit überprüft werden. Aus physikalischen Gründen ist eine Einkopplung des CO₂-Laserlichts in eine Laserfaser nicht möglich, wohl aber in ein Handstück für Resektionsverfahren in der Mundhöhle sowie in eine Hohlleiterfaser zu Laserung beispielsweise im Oropharynx.

Indikationen

Voraussetzung zur transoralen laserchirurgischen Tumorresektion ist eine gute endoskopische Einstellbarkeit und begrenzte Tiefeninfiltration des Tumors. Zur Resektion eignen sich insbesondere Dysplasien, Carcinoma in situ und frühe Karzinome der Stimmlippenebene sowie der Supraglottis, ebenso wie oberflächlich wachsende Karzinome der Mundhöhle und des Oro- und Hypopharynx. Bei guter Indikationsstellung können teilweise auch größere Tumoren auf diese Art und Weise suffizient reseziert werden. Der erfahrene Operateur erkennt bei der mikroskopisch kontrollierten Resektion leicht die Tumorgrenzen und bedarf nur wenig (Schnellschnitt-) histologischer Kontrolle; Tumorgewebe unterscheidet sich zusätzlich deutlich durch

seine Schnitteigenschaften von gesundem, beim Schnitt leichter auseinanderweichendem Gewebe. Bei korrekt eingestelltem, scharf fokussiertem Laserstrahl und damit gering gehaltenen Koagulationsartefakten ist die (Schnellschnitt-) histologische Kontrolle der Resektionsränder gut möglich. Der Tumor selbst wird entweder (bei kleinem Volumen und guter Übersicht) in toto oder in „Piece meal“-Technik entfernt. Hierbei ist es selbst für den erfahrenen Operateur teilweise schwierig, die anatomische Orientierung zu behalten, die jedoch für die vollständige Resektion unabdingbar ist. Der initial vielfach geäußerte Verdacht, eine Resektion in Teilen unter Durchtrennung des Tumors könnte sich negativ auf die Prognose der behandelten Pateinten auswirken, bewahrheitete sich selbst in größeren Studien nicht. *W. Steiner* und Mitarbeiter konnten vielmehr bereits frühzeitig zeigen, dass mit der transoralen laserchirurgischen Tumorsektion mit der konventionellen Chirurgie vergleichbare Heilungsraten erzielt werden können [2, 3], was später im Rahmen weiterer Untersuchungen bestätigt werden konnte (siehe einzelne Organsysteme). Allerdings sollte hier angemerkt werden, dass die zu erwartenden Ergebnisse bei flacher Lernkurve stark vom laserchirurgischen Erfahrungshorizont des Operateurs abhängig sind [4]. Offensichtliche und vielfach bestätigte Vorteile der minimalinvasiven Laserchirurgie im Vergleich zur offenen Chirurgie liegen im Funktions- und Organerhalt und der guten Verträglichkeit. Nachteile sind die manchmal schlechtere Übersicht und längere Operationsdauer gegenüber der Resektion von außen.

Larynx

Zur Behandlung von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums T1a und T1b ist die endoskopische, mikroskopisch kontrollierte CO₂-Laserektomie inzwischen international zur Therapie der Wahl geworden. Dieses Vorgehen hat sich auch bei Befall der vorderen Kommissur bewährt [5], erfordert jedoch besondere Erfahrung und Sorgfalt des Operateurs. Im Bereich der Stimmlippen erscheint ein Sicherheitsabstand von ≥ 1 mm ausreichend für eine langfristige, lokale Tumorkontrolle. Im Vergleich zur primären Strahlentherapie erzielt die Laserchirurgie eine entsprechende Stimmqualität (die selbstredend vom Ausmaß der Resektion abhängig ist) sowie Heilungsrate bei kürzerer Behandlungsdauer [6–9].

Weiterhin bleibt die Option der Strahlentherapie für ein späteres Rezidiv- oder Zweitkarzinom erhalten. Gegenüber der frontolateralen Larynxteilresektion als klassischem offenen Resektionsverfahren geht die Laserchirurgie im Schnitt mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt einher und erweist sich somit als kosteneffizienter, ist der Stimmerhalt in der Regel besser, kann meist auf eine Tracheotomie sowie nasogastrale Ernährungssonde verzichtet werden und wird das Risiko der Streuung von Tumorzellen in die Halsweichteile vermieden [7, 10, 11].

Auch supraglottische T1-Karzinome sowie ausgewählte glottische und supraglottische Karzinome des Stadiums T2–T3 (teilweise sogar T4a) können bei guter endoskopischer Einstellbarkeit transoral erfolgreich laserreseziert werden. In den meisten Fällen ist hier eine zeitgleiche, elektive, temporäre Tracheotomie zur Sicherung der Luftwege in der direkt postoperativen Phase nötig. Bei diesem endoskopischen Vorgehen ist die Mitnahme von Knorpel zum Erreichen eines ausreichenden Sicherheitsabstands möglich, es sollte jedoch zur Aufrechterhaltung der Larynxfunktion zumindest ein mobiler Arytenoid-Komplex erhalten bleiben. Der Sicherheitsabstand muss bei Tumoren außerhalb der Stimmlippen größer (≥ 5 mm) sein als bei Stimmlippentumoren. Ähnlich wie bei klassischen Tumorsektionen von außen ist bei klinischen N0-Situationen eine zusätzliche, beidseitige, elektive Neck Dissection ab Stadium T2 bei supraglottischen und ab T3 bei glottischen Larynxkarzinomen nötig; bei nachgewiesenen Metastasen erfolgt in jedem Fall eine Lymphknotendissektion. Erneut werden hier in größeren Studien Ergebnisse präsentiert, die hinsichtlich der langfristigen Tumorkontrolle mit denen konventioneller Verfahren (Strahlentherapie, offene Chirurgie) vergleichbar sind, in Hinblick auf funktionelle Aspekte jedoch (insbesondere, was die Schluckfunktion nach Resektion supraglottischer Tumoren im Vergleich zur horizontalen Larynxteilresektion betrifft) überlegen erscheinen [12–19].

An dieser Stelle sei aber nochmals darauf hingewiesen, dass bei zunehmender Größe der Tumoren die persönliche Erfahrung des Operateurs an Bedeutung stark zunimmt. So werden in der klinischen Routine gerade bei größeren Tumoren oft nicht die Heilungsraten erzielt, die von Zentren mit besonderer Expertise auf diesem Gebiet im Rahmen von

Studien ermittelt wurden [4]. Gerade bei voluminöseren Malignomen, die während des Eingriffs mit dem Laser in mehrere Fragmente unterteilt werden müssen, ist auch die Beurteilung der Schnittländer durch den Pathologen problematisch und erfordert eine sehr exakte Orientierung der Präparate und Absprache mit dem Pathologen.

Hypopharynx

Bei flächig wachsenden Karzinomen des Hypopharynx mit geringer Tiefeninfiltration (T1–T3) ermöglicht die Laserresektion oft einen exzellenten Funktionserhalt bei zeitgleich guten onkologischen Ergebnissen [20–26]. Auch Tumoren, die auf die Supraglottis des Larynx übergreifen, können laserchirurgisch behandelt werden. Für die Eignung zur Laserresektion sprechen eine gute Verschieblichkeit des Tumors im Schleimhautniveau und ein oberflächliches Wachstum in der radiologischen Bildgebung (CT oder MRT). Um postoperativ eine ausreichende Schluckfunktion zu gewährleisten, sollten weder die Aryknorpel tumorinfiltriert, noch die Beweglichkeit der Stimmlippen eingeschränkt sein. Bei Bedarf erfolgt im Anschluss an die Operation, die in der Regel eine Neck Dissection einschließt, eine Strahlentherapie (ggf. plus Chemotherapie).

Mundhöhle und Oropharynx

In Mundhöhle und Oropharynx sind vornehmlich die ansonsten eher schwer erreichbaren Zungenrundtumoren für die transorale Laserresektion geeignet, wenn diese nicht weit in die Tiefe infiltrieren. Auch oberflächlich wachsende Tonsillen- und Zungenrandkarzinome lassen sich gut mittels CO₂-Laser entfernen. In der Literatur sind hier erneut gute, mit anderen Verfahren zumindest vergleichbare onkologische Ergebnisse bei teilweise verbesserter, postoperativer Funktionalität beschrieben worden [27–32]. Bei der Resektion ist darauf zu achten, dass insbesondere bei Tumoren der Zunge und des Zungengrundes ein Sicherheitsabstand von mehr als 5–10 mm gerade auch in der muskulären Absetzungsschicht erforderlich ist, da hier fingerförmige Infiltrationen in die Tiefe regelmäßig zu finden sind. Dieser Sicherheitsabstand kann unter der Vergrößerung des Operationsmikroskops leicht unterschätzt werden. Das Resektionsgebiet epithe-

liert nach der Laserresektion in der Regel gut und kann somit offen gelassen werden, wodurch ein frühzeitiges Erkennen von Tumorrezidiven besser möglich wird. Bei größeren oralen und oropharyngealen Karzinomen ist eher eine klassische Resektion mit Rekonstruktion zur Abdeckung der Halsweichteile inklusive großer Gefäße (bei Tumoren der Tonsillenregion) sowie zur Verhinderung einer postoperativen, narbigen Fixierung der Zunge am Mundboden (bei Tumoren des Zungenrandes) empfehlenswert.

Rezidivkarzinome

Die Behandlungsmöglichkeiten von Tumorrezidiven, insbesondere nach vorausgegangener Strahlentherapie, sind beschränkt. Beim Larynxkarzinom existiert mit der Laryngektomie ein zwar entstellendes, aber onkologisch bewährtes Therapieverfahren. Steiner konnte zeigen, dass sich die Laserchirurgie auch zum Einsatz bei Rezidiv-Stimm lippenkarzinomen nach vorheriger Strahlentherapie eignet [33]. Weiterhin ist die Behandlung von Lokalrezidiven nach endoskopischer Resektion durch eine Laserresektion, gefolgt von Strahlen-(Chemo-)therapie mit kurativer Intention und guter Verträglichkeit möglich [34, 35].

Literatur

- 1 Strong MS, Jako GJ (1972) Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81:791–798
- 2 Steiner W (1993) Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 14: 116–121
- 3 Ambrosch P, Kron M, Steiner W (1998) Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107: 680–688
- 4 Bernal-Sprekelsen M, Blanch JL, Caballero-Borrego M, Vilaseca I (2013) The learning curve in transoral laser microsurgery for malignant tumors of the larynx and hypopharynx: parameters for a levelled surgical approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270: 623–628
- 5 Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM et al (2004) Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* 114: 1485–1491
- 6 Tamura E, Kitahara S, Ogura M et al (2003) Voice quality after laser surgery or radiotherapy for T1a glottic carcinoma. *Laryngoscope* 113: 910–914

- 7 Dey P, Arnold D, Wight R et al (2002) Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002027
- 8 Delsupehe KG, Zink I, Lejaegere M, Bastian RW (1999) Voice quality after narrow-margin laser cordectomy compared with laryngeal irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:528–533
- 9 Vilaseca I, Huerta P, Blanch JL et al (2008) Voice quality after CO₂ laser cordectomy--what can we really expect? *Head Neck* 30:43–49
- 10 Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR et al (2009) Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1333–1352
- 11 Ambrosch P (2007) The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15: 82–88
- 12 Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C (2008) Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head Neck* 30:750–755
- 13 Peretti G, Piazza C, Cattaneo A et al (2006) Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115: 827–832
- 14 Canis M, Martin A, Ihler F et al (2014) Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma – results of 391 patients. *Head Neck* 36(6): 859–866 [Epub ahead of print]
- 15 Canis M, Martin A, Ihler F et al (2013) Results of transoral laser microsurgery for supraglottic carcinoma in 277 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270: 2315–2326
- 16 Hinni ML, Salassa JR, Grant DG et al (2007) Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 1198–1204
- 17 Peretti G, Piazza C, Cocco D et al (2010) Transoral CO(2) laser treatment for T(is)–T(3) glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck* 32: 977–983
- 18 Blanch JL, Vilaseca I, Caballero M, et al (2011) Outcome of transoral laser microsurgery for T2-T3 tumors growing in the laryngeal anterior commissure. *Head Neck* 33:1252–1259
- 19 Preuss SF, Cramer K, Klussmann JP et al (2009) Transoral laser surgery for laryngeal cancer: outcome, complications and prognostic factors in 275 patients. *Eur J Surg Oncol* 35: 235–240
- 20 Steiner W, Ambrosch P, Hess CF et al (2001) Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 58–67
- 21 Rudert HH, Hofst S (2003) Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260: 198–206
- 22 Vilaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Moragas M (2004) CO₂ laser surgery: a larynx preservation alternative for selected hypopharyngeal carcinomas. *Head Neck* 26: 953–959
- 23 Suárez C, Rodrigo JP (2013) Transoral microsurgery for treatment of laryngeal and pharyngeal cancers. *Curr Oncol Rep* 15: 134–141
- 24 Leong SC, Kathan C, Mortimore S (2010) Early outcomes after transoral CO₂ laser resection of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: one centre's experience. *J Laryngol Otol* 124: 185–193
- 25 Kutter J, Lang F, Monnier P, Pasche P (2007) Transoral laser surgery for pharyngeal and pharyngolaryngeal carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 139–144
- 26 Martin A, Jäckel MC, Christiansen H et al (2008) Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 118: 398–402
- 27 Steiner W, Fierek O, Ambrosch P et al (2003) Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 36–43
- 28 Grant DG, Salassa J, Hinni ML et al (2006) Carcinoma of the tongue base treated by transoral laser microsurgery, part 1: a prospective analysis of oncologic and functional outcomes. *Laryngoscope* 116: 2150–2155
- 29 Henstrom DK, Moore EJ, Olsen KD et al (2009) Transoral resection for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135: 1231–1238
- 30 Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR et al (2011) Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck Surg* 33: 1683–1694
- 31 Sinha P, Hackman T, Nussenbaum B et al (2014) Transoral laser microsurgery for oral squamous cell carcinoma: oncologic outcomes and prognostic factors. *Head Neck* 36:340–351
- 32 Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z et al (2011) Prospective evaluation of outcome after transoral CO(2) laser resection of T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 180–187
- 33 Steiner W, Vogt P, Ambrosch P et al (2004) Transoral carbon dioxide laser microsurgery for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 26: 477–484
- 34 Christiansen H, Hermann RM, Martin A et al (2006) Long-term follow-up after transoral laser microsurgery and adjuvant radiotherapy for advanced recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1067–1074
- 35 Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H et al (2005) Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1368–1377

Neck Dissection

C. P. Cornelius, F. Probst, G. Mast

Einleitung

Seit mehr als hundert Jahren ist die zervikale Lymphadenektomie, operative Halslymphknoten-ausräumung oder Neck Dissection (ND) neben der Entfernung des Primärtumors im Allgemeinen integraler Bestandteil chirurgischer Behandlungskonzepte von Malignomen mit lymphogener Metastasierung bzw. Metastasierungspotenzial im Kopf-Hals-Bereich.

Bei klinisch und/oder bildgebend nachweisbaren Lymphknoten, sogenanntem N+ Hals, wird eine ND mit therapeutischer bzw. kurativer Intention vorgenommen. Bei diagnostisch inapparentem Nodalstatus, sogenanntem N0 Hals, kann eine elektive, prophylaktische oder explorative ND im Sinne eines operativen Stagings (z. B. Mikrometastasen, Feststellung einer extrakapsulären Tumorausbreitung [ECS]), durchgeführt werden. Kriterium für die elektive Indikationsstellung ist das Risiko einer subklinischen bzw. okkulten Lymphknotenbeteiligung in Abhängigkeit von den Charakteristika des Primärtumors. Das sind in erster Linie dessen topografische Lokalisation – in der Mundhöhle, in Oro-, Hypo-, Nasopharynx und Larynx, aber auch die Zugehörigkeit zu einer der Tumorentitäten in der äußeren Haut, in den Kopfspeicheldrüsen, im Nasennebenhöhlensystem, an der Schädelbasis oder in der Schilddrüse (papilläres Karzinom) etc. Darüber hinaus spielen die Art bzw. histopathologische Typisierung (z. B. Plattenepithelkarzinom), der Malignitätsgrad, die Tumorgöße bzw. die lokale Ausdehnung (T1–4 Kategorie) eine Rolle.

Zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms gibt es seit 2012 eine S3-Leitlinie (AWMF – online) [1]. Darin sind alle relevanten Literatur-

stellen zusammengetragen, in ihrer Evidenz bewertet und nach Aufarbeitung in einem Konsensverfahren als Statements und Handlungsempfehlungen aufgelistet. Die Schlüsselfragen dieser Leitlinie betreffen unter anderem bildgebende Verfahren und die operative Therapie der regionären Lymphknoten bzw. die Radikalität einer ND.

Die Aussagen dieser S3-Leitlinien zum oralen Plattenepithelkarzinom (OSCC) werden im Kontext der weiteren Ausführungen immer wieder beispielhaft berücksichtigt.

Die zuerst von *Crile* [5] propagierte klassische „radikale Neck Dissection“ (RND) beinhaltet die En-bloc-Resektion fibro-adipös/lymphatischer Strukturen in den Grenzen zwischen Unterkieferrand, Klavikula, Vorderrand des M. trapezius und des M. sternohyoideus bzw. des kontralateralen Digastrikusvorderbauches (vgl. Tabelle 1, Level I–V).

Bei der RND werden der M. sternocleidomastoideus, der M. omohyoideus, die V. jugularis interna, der N. accessorius und der sensible Halsplexus eingeschlossen, während andere nichtlymphatische Strukturen (A. carotis externa, N. hypoglossus, N. vagus) nur im Sonderfall einer „extendierten Neck Dissection“ (ERND) entfernt werden.

Ab Beginn der 1960er Jahre wurden mehrere Alternativen zur RND entwickelt, um eine „Überbehandlung“ und daraus resultierende Funktionsdefizite und Komplikationen zu vermeiden [17]. Bei der „modifizierten radikalen Neck Dissection“ (MRND), auch „konservative“ oder „funktionelle ND“ genannt, beschränkte sich die Resektion auf lymphatische Strukturen in der gleichen regionalen Ausdehnung wie bei einer klassischen RND [3, 4].

Die Begriffe „total“, „full“ oder „comprehensive ND“ wurden verwendet, um die Ausdehnung über alle Halsregionen zum Ausdruck zu bringen.

Mit der „selektiven ND“ (SND), auch als „limitierte ND“ bezeichnet, wurde dagegen die Ausräumung auf einzelne im Abflussgebiet des Primärtumors liegende Hals-Kompartimente eingeeengt [18]. Sogenannte „superselektive ND-Verfahren“ werden jüngst zur Behandlung residueller Lymphknotenmetastasen nach Radiochemotherapie angegeben [30] und rangieren unter dem Begriff „Salvage-Operation“. Beim Outcome der ND-Varianten einschließlich möglicher Kombinationen mit adjuvanten Protokollen werden neben der onkologischen Effektivität die Lebensqualität, der Funktionserhalt und die Minimierung der Morbidität beurteilt und verglichen.

Topografische Anatomie und Nomenklatur der Halslymphknotenregionen

Von den schätzungsweise 800 Lymphknoten im Körper eines Erwachsenen sind etwa 300 im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Anders ausgedrückt konzentriert sich ein Anteil von 40 % aller Lymphknoten auf 20 % des Gesamtkörpervolumens. Die Lymphknotengruppen einer Halsseite lassen sich in traditionell-deskriptiver Weise bestimmten topografisch-anatomischen Regionen zuordnen, bspw. Nodi submentales, Nodi submandibulares, Nodi cervicales anteriores. Die ursprünglich auf Vorschlägen des Head and Neck Service at Sloan Kettering Memorial Cancer Center [33] basierenden visuell-schematischen Einteilungssysteme verwenden durchnummerierte Level, die sich funktionell-anatomisch an der Pathophysiologie der Metastasierungsmuster orientieren und damit Relevanz für die Differenzialindikation der SND-Varianten haben.

Das weltweit meistverwendete Level-System AHNS/AAOHNS (American Head and Neck Society/American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery) [29, 31] geht zur Erfassung des Halslymphknoten-Status von sechs Leveln, davon drei in jeweils zwei Sublevel unterteilt aus, d. h. von insgesamt neun Einzelkompartimenten (Abbildung 1, Tabelle 1). Die anatomischen Grenzstrukturen und Landmarken der Level werden zur Detailerfassung und zuverlässigen Reproduzierbarkeit rou-

tinemäßig mit Bildgebungsverfahren identifiziert. Die zunehmende Anwendung der SND war Anlass zur Reevaluation dieses Klassifikationssystem und resultierte in Vorschlägen zu einer Aktualisierung mit einer exakter definierten Nomenklatur, welche die Level/Sublevel und die resezierten nichtlymphatischen Strukturen im Einzelnen nennt und auf traditionelle Ausdrucksweisen wie radikale oder modifizierte radikale Neck Dissection gänzlich verzichtet [12].

Metastasierungsmuster

Halslymphknoten-Metastasen gehen am häufigsten von epithelialen Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich aus. Darunter haben Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts, d. h. der Mund-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, die höchste Prävalenz. Der Lymphabfluss in der Kopf-Hals-Region folgt vorhersagbaren Wegen. Die initiale Metastasierungsrichtung bzw. das Metastasierungsmuster innerhalb der Lymphknoten-Level wird daher von der Lokalisation des Primärtumors bestimmt (Tabelle 1). Die Metastasierung im Halsbereich kann nach ipsilateral, kontralateral und – insbesondere bei Mittellinientumoren (anteriorer Mundboden, Zungengrund, Weichgaumen, supraglottischer Larynx) – nach bilateral erfolgen. Eine bilaterale Metastasierung verschlechtert die Prognose.

Beispielsweise kommt es nach den Statements der S3-Leitlinie beim Mundhöhlenkarzinom in

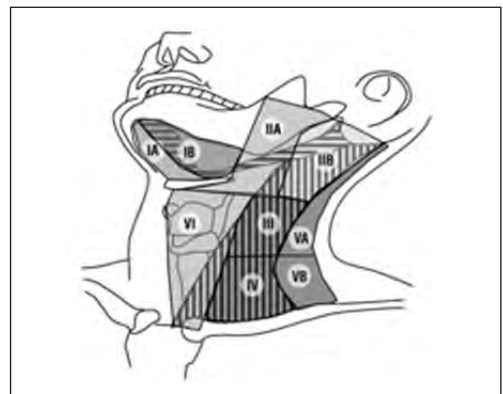


Abbildung 1. Seitenansicht. Topografische Einteilung der Level und Sublevel in der anterolateralen Halsregion nach der AHNS/AAOHNS-Einteilung [29].

Tabelle 1. Zervikale Lymphknoten-Level und -Sublevel: Die traditionellen anatomischen Bezeichnungen der Lymphknotengruppen, die anatomischen Begrenzungen der Level und die Lokalisationen der Primärtumoren, die typischerweise in die Level metastasieren, sind angegeben.

Lymphknoten-Level/-Sublevel	Name der Lymphknotengruppe	Anatomische Grenzen/Landmarken	Metastasierungsregion bei Primärtumor-Lokalisation
I	submental submandibulär		
Ia	submental	oben: Unterkiefferrand unten: Zungenbeinkörper lateral: Medialränder der vorderen Digastricusbäuche	anteriorer Mundboden vordere Zunge vorderer Unterkiefer Alveolarfortsatz Unterlippe
Ib	submandibulär	oben: Kaudalrand des Unterkieferkörpers unten/medial: große Zungenbeinhörner, vorderer Digastricusbauch lateral: hinterer Digastricusbauch bzw. M. stylohyoideus	Mundhöhle anterolateraler Mundboden Unterkieferkörper Gld. submandibularis anteriore Nasenhöhle Weichgewebe des Mittelgesichts
II	kraniojuguläre Gruppe (kraniales Drittel der V. jugularis interna)	oben: Schädelbasis unten: Unterkante des Zungenbeinkörpers medial: M. stylohyoideus bzw. Vertikallinie entlang der Dorsalfläche der Gld. submandibularis lateral: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus	Mundhöhle Nasenhöhle Nasopharynx Oropharynx Hypopharynx Larynx Parotis
Ila		Kompartiment anterior bzw. medial der durch den Verlauf des N. accessorius definierten Ebene	
Iib	submuskulärer Rezessus	Kompartiment posterior bzw. lateral der durch den N. accessorius definierten Ebene	Metastasenrisiko für Oropharynx größer als für Mundhöhle und Larynx
III	mittlere juguläre Gruppe (mittleres Drittel der V. jugularis interna)	oben: Unterkante des Zungenbeinkörpers unten: Unterkante des Krikoids medial: Lateralrand des M. sternohyoideus lateral: Lateralrand des M. sternocleidomastoideus	Mundhöhle Nasopharynx Oropharynx Hypopharynx Larynx
IV	kauojuguläre Gruppe (kaudales Drittel der V. jugularis interna, inklusive Virchow-Knoten)	oben: Unterkante des Krikoids unten: Klavikula medial: M. sternohyoideus lateral: Lateralrand des M. sternocleidomastoideus	Hypopharynx Schilddrüse zervikale Speiseröhre Larynx

Tabelle 1 (Fortsetzung). Zervikale Lymphknoten-Level und -Sublevel: Die traditionellen anatomischen Bezeichnungen der Lymphknotengruppen, die anatomischen Begrenzungen der Level und die Lokalisationen der Primärtumoren, die typischerweise in die Level metastasieren, sind angegeben.

Lymphknoten-Level/-Sublevel	Name der Lymphknotengruppe	Anatomische Grenzen/Landmarken	Metastasierungsregion bei Primärtumor-Lokalisation
V Teilung in Sublevel durch horizontal verlaufende Linie auf Höhe der Unterkante des Ringknorpels analog zur Begrenzung Level II bzw. III	posteriores Dreieck	oben: Apex zwischen M. sternocleidomastoideus und M. trapezius (Vorderkante) unten: Klavikula medial: Lateralrand des M. sternocleidomastoideus lateral: Vorderrand des M. trapezius	Nasopharynx Oropharynx Haut von Hinterkopf und Nacken (Maligne Melanome und Plattenepithelkarzinome)
Va	medioposteriore Gruppe mit Lymphknoten entlang des N. accessorius		
Vb	kaudoposteriore Gruppe mit Lymphknoten entlang der transversalen Halsgefäße und supraklavikulären Lymphknoten		
VI	anteriores Kompartiment mit prä- und paratrachealen, präkrikoidalen und perithyreoidalen Lymphknoten	oben: Zungenbein unten: Incisura jugularis manubrii sterni lateral: Aa. carotides communes	Schilddrüse glottischer und subglottischer Larynx Sinus piriformis zervikaler Ösophagus

20–40 % zu einer okkulten (klinisch und in der Bildgebung unauffälligen), nur histologisch feststellbaren Metastasierung in die Halslymphknoten. Nahezu immer sind dabei die Level I bis III, nur selten der Level V betroffen [1].

Die submentalen Lymphknoten im Sublevel IA sind selten betroffen und nur bei einer Lokalisation von Primärtumoren im anterioren Mundboden, der Unterlippe bzw. des Kinns oder im Mittelgesichts- und Nasenbereich involviert. In den submandibulären Level IB streuen Primärtumoren mit Lokalisation in den vorderen zwei Dritteln der Zunge, des Mundwinkels, der Oberlippe und Wange sowie der Nase und der Gld. submandibularis. Die Sublevel IIA und IIB entsprechen der oberen jugulären Lymphknotengruppe. Bei der Resektion des Sublevels IIB im submuskulären Rezessus unterhalb des M. sternocleidomastoideus besteht ein erhöhtes Läsionsrisiko für den N. accessorius. Bei Fehlen von Metastasen in Level IIA erscheint es beim cN0-Hals im Allgemeinen unnötig, den Level IIB mit auszuräumen. Level V wird ebenfalls in zwei Sublevel A und B unterteilt, da ein Metastasennachweis in den supraklavikulären Lymphknoten, entsprechend Sublevel VB, mit schlechterer Prognose ver-

bunden ist. In seltenen Fällen können beim OSCC Skip-Metastasen in den Levels III, IV oder V auftreten, bei denen die Lymphknotenstationen I und II übersprungen werden [7].

Primärtumoren des Pharynx und Larynx metastasieren überwiegend in die Level II, III und IV. In einer neueren Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass beim Hypopharynx- und Larynxkarzinom okkulte Lymphknotenmetastasen in Level IIB nur sehr selten vorkommen. Eine signifikante Korrelation solcher Level-IIB-Metastasen mit Metastasen der Level IIA oder III, mit dem klinischen T- oder N-Stadium ließ sich nicht erkennen. Bei der cN0-Situation, wird geschlussfolgert, sollte deshalb auf eine Ausräumung des Levels IIB sowohl ipsi- als auch kontralateral verzichtet werden [13]. Wegen der beschränkten Morbidität und der beträchtlichen Rate an Lymphknotenmetastasierung kann dafür plädiert werden, Level VI routinemäßig in die selektive Halslymphknotenausräumung beim Hypopharynx- und Larynxkarzinom mit einzubeziehen [6, 22].

Diese Vorgaben entsprechen einer Momentaufnahme der augenblicklich bekannten Verhältnisse

für die Mitbeteiligung der Level und Sublevel bei den einzelnen Tumorentitäten und -lokalisationen.

Diagnostische Methoden/Staging

Zur Erhebung des Halslymphknotenstatus wird die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur klinisch und mit Bildgebungsverfahren (B-Bild-Sonografie, CT und/oder MRT) untersucht (vgl. Kapitel Bildgebende Diagnostik).

Die Größe, Zahl und Seitenlokalisation regionaler Lymphknotenmetastasen (N+ Hals) wird entsprechend den N-Kategorien des TNM-Systems (Tabelle 2) angegeben [37]. Da die Höhenlokalisation (Level) der zervikalen Lymphknotenmetastasierung prognostische Relevanz hat, sollten die TNM-Klassifikation und das AHNS/AAOHNS-Level-System (z. B. Level VB) zum exakten Staging und zur Dokumentation unbedingt kombiniert werden. Das TNM-System sieht zur Kennzeichnung der Halsetage lediglich die Bezeichnung U (up) oder L (low) vor.

CT und MRT sind der klinischen Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen (Palpation) eindeutig überlegen. Die Genauigkeit der beiden Bildgebungsverfahren ist ähnlich einzuschätzen [34].

Die CT scheint für die Darstellung infrahyoidaler Lymphknotenmetastasen geringfügig zuverlässiger zu sein als die MRT, mit der sich aber anscheinend die Knoten entlang der Gefäßnervenscheide besser darstellen lassen [1]. Die Kombination von CT oder MRT und FDG PET (F-18-Fluoresoxyglukose Positronen-Emissions-Tomografie) kann die diagnostische Genauigkeit erhöhen, allerdings variieren Sensitivität und Spezifität innerhalb einzelner Studien erheblich, insbesondere bei Lymphknoten unter 10 mm Durchmesser. Bisher vermag jedoch kein bildgebendes Verfahren einen mikroskopischen Tumorfokus absolut auszuschließen. Um präoperativ genauer zu klären, ob eine Lymphknotenmetastasierung bei klinisch und/oder sonografisch auffälligen Lymphknoten vorliegt, wird zunehmend die ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie/-aspiration oder die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie der verdächtigen Lymphknoten eingesetzt [19].

Bei palpablen Lymphknoten kann die Spezifität bzw. Falsch-positiv-Rate bei Bestimmung der

Tabelle 2. N-Kategorien aller Kopf-Hals-Tumoren der TNM-Klassifikation der AJCC/UICC 2005 mit Ausnahme des Nasopharynx und der Schilddrüse (differe-
rente Tumorbiologie).

NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten bis maximal 3 cm Größe
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten mit mehr als 3 cm aber weniger als 6 cm Durchmesser
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.	

Lymphknotendignität durch die gezielte ultraschallgestützte Feinnadelbiopsie verbessert werden.

Zur Sentinel-Node-Biopsie (SLN-B) als weiterer Staging-Modalität siehe unten.

Klassifikation/Varianten der Neck Dissection

Eine ND wird in aller Regel zusammen mit der Resektion des Primärtumors vorgenommen. Im Rahmen transoraler laserchirurgischer Behandlungskonzepte der Karzinome des oberen Aerodigestivtrakts wird die ND auch zeitversetzt nach der Primärtherapie des Tumors durchgeführt. Die verschiedenen Formen der ND mit typischen Indikationen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Eine ND kann uni- oder bilateral durchgeführt werden. Bei Lokalisation des Tumors in der Nähe oder bei Überschreiten der Mittellinie (z. B. anteriores Mundbodenkarzinom) und bei sogenannten Mittellinientumoren (z. B. Zunge, Zungengrund, Supraglottis, Weichgaumen, Uvula) mit bekannter Tendenz zur kontralateralen Metastasierung aufgrund der anatomischen Lage der zugeordneten Lymphbahnen stellt sich die Indikation zur beidseitigen Halslymphknotenraumung.

Table 3. Neck-Dissection-Typen mit Angabe der resezierten lymphatischen und nichtlymphatischen Strukturen sowie einer Indikationsübersicht.

Neck-Dissection-Typ	Lymphknoten-Level	Resektion non-lymphatischer Strukturen	Indikation / Lokalisation Primärtumor
Komplette ND / ‚Comprehensive‘ ND			
Radikale Neck Dissection (RND)	I, II, III, IV, V	V. jugularis interna (VJI) M. omohyoideus (MO) M. sternocleidomastoideus (MSCM) N. accessorius (N. XI) Plexus cervicalis (PC) Gld. submandibularis (GSM) Gld. sublingualis (GSL)	Alle Primärtumor-Lokalisationen bei Nachweis extrakapsulärer Lymphknotenmetastasierung (N2-/N3-Stadien)
Modifizierte radikale Neck Dissection (MRND), drei mögliche Typen	I, II, III, IV, V	Alle Typen: Resektion GSM / (ggf. GSL) Typ 1: Resektion VJI, MSCM; Erhalt N. XI Typ 2: Resektion VJI; Erhalt N. XI, MSCM Typ 3: Erhalt N. XI, MSCM, VJI	Alle Primärtumor-Lokalisationen mit nachgewiesenem Lymphknotenbefall (N1, N2), jedoch ohne extrakapsuläre Ausbreitung, Typ 1 und 2 nur bei Involvierung des MSCM und/oder VJI
Extendierte radikale Neck Dissection (ERND)	I, II, III, IV, V, VI zusätzlich Lymph-knotenregionen: retroaurikulär subokzipital parotideal retro-, parapharyngeal mediastinal axillär	siehe Standard-RND zusätzlich: Haut Karotis kaudale Hirnnerven Halsmuskulatur Parotis evtl. paraspinale Muskulatur, Halswirbel, usw.	Extrakapsuläre Metastasierung/Infiltration/Invasion in Umgebungsstrukturen in- oder außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs: Haut A. carotis paraspinale Muskulatur Halswirbel Schädelbasis Mediastinum Axilla
Selektive ND (Limitierter Umfang)			
Supraomohyoidale Neck Dissection (SOND)	I, II, III	GSM / GSL	Karzinome/Malignome: Mundhöhle (Zunge) Unterkiefer Wange Weichgaumen Intermaxillär-/Retromolarregion vorderer Tonsillenpol anteriorer Oropharynx
Extendierte supraomohyoidale Neck Dissection (ESOND)	I, II, II, IV	GSM / GSL	Tumoren mit Metastasierungstendenz in Level IV: Zunge Retromolarregion vorderer Tonsillenpol Weichgaumen

Tabelle 3 (Fortsetzung). Neck-Dissection-Typen mit Angabe der resezierten lymphatischen und nichtlymphatischen Strukturen sowie einer Indikationsübersicht.

Neck-Dissection-Typ	Lymphknotenlevel	Resektion non-lymphatischer Strukturen	Indikation / Lokalisation Primärtumor
Laterale/antero-laterale Neck Dissection (LND)	II, III, IV	keine	Oropharynxkarzinom Larynxkarzinom
Posterolaterale Neck Dissection (PLND)	II, III, IV, V bei Hautmalignomen im Hinterkopf-Nacken-Bereich zusätzlich subokzipitale/retroaurikuläre Lymphknoten	keine	Oropharynxkarzinom mit Involvierung dorsaler Abschnitte/Pharynxhinterwand Larynxkarzinom mit Involvierung dorsaler Abschnitte Hinterkopf/ Halshaut
Anteriore Neck Dissection (AND)/Central Compartment Neck Dissection	VI	keine	Schilddrüsenmalignome bei T3-/ T4- Unterlippenkarzinomen zusätzlich zu SOND bilateral bei Larynxkarzinomen mit ventralem Durchbruch in Kombination mit ipsi- oder bilateraler LND oder PLND
Superselektive Neck Dissection/Node Picking			

Die Indikationen für eine klassische RND, d. h. vollständige Ausräumung aller Level I bis V unter Erhalt der A. carotis communis, der Nn. hypoglossus, vagus, lingualis und phrenicus sowie des Plexus cervicalis sind nach Sichtweise heutiger Behandlungskonzepte extrem limitiert und entsprechen keinem Standard mehr.

Die RND kommt, wenn überhaupt, noch bei fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung (N3-Stadium) mit oder ohne Hautbeteiligung, bei ECS-(Extracapsular-Spread-)Filialisierung mit Infiltration des N. accessorius, des M. sternocleidomastoideus oder der V. jugularis interna in der oberen Halsetage sowie bei Rezidivmetastasen in Betracht [16]. Innerhalb multimodaler Konzepte werden in solchen Situationen anstelle einer RND nach initialer Radiochemotherapie nur die involvierten Level und direkt betroffene nonlymphatische Strukturen reseziert, gegebenenfalls zusätzlich mit Strukturen, die früher unter der Rubrik ERND (z. B. parapharyngeale, paratracheale/mediastinale Lymphknoten, Parotis, kaudale Hirnnerven, M. scalenus) subsumiert worden sind [15], – anders ausgedrückt, die ND wird selektiv individualisiert bis zur Minimalvariante einer Single-Level-Dissection.

Die verschiedenen Typen der MRND umfassen ebenfalls eine komplette (comprehensive) Ausräumung der Level I–V unter Erhalt ausgewählter nichtlymphatischer Strukturen.

Der Erhalt des N. accessorius bei einer MRND von Typ 1 oder Typ 2 senkt die Morbidität gegenüber einer RND bereits erheblich [1].

Der M. sternocleidomastoideus und/oder die V. jugularis sollten nur reseziert werden, wenn diese Strukturen direkt infiltriert sind.

Bei bilateraler ND sollte die V. jugularis interna wenigstens auf einer Halsseite unbedingt erhalten bleiben.

Die Alternative zur umfassenden (comprehensive) Neck Dissection in den Leveln I–V einer lateralen Halsseite sind selektive ND-Verfahren, die sich auf die Ausräumung von weniger als 5 Leveln beschränken. Beim oralen Plattenepithelkarzinom (OSCC) sind dies in der Regel die Level I–III [1]. Grundlage für die SND sind die, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors, vorhersagbaren Metastasierungsmuster für Plattenepithelkarzinome des obe-

ren Aerodigestivtrakts, deren Kenntnis sich anfangs aus der pathohistologischen Aufarbeitung von Präparaten aus den Leveln I–V von Neck Dissections ergeben hat, inzwischen aber aus dem klinischem Follow-up und der Bildgebung hergeleitet wird.

Neck Dissection beim cN0 Hals

Therapeutische Optionen beim cN0 Hals bestehen in Verlaufskontrollen („wait and see policy“ mit regelmäßigem Follow-up und Kontrollsonografien), einer elektiven ND oder einer elektiven Strahlentherapie. Grundsätzliches Problem aller Therapieentscheidungen beim cN0 Hals ist das Vorkommen von okkulten oder subklinischen Metastasen. Abhängig von der Lokalisation und Größe des Primärtumors werden für den klinisch/bildgebend untersuchten initialen cN0 Hals nach pathohistologischer Aufarbeitung von Neck-Dissection-Präparaten Konversionsraten zum pN+ Hals in einer Höhe von 15–50 % angegeben [36].

Unter Verwendung retrospektiver Daten wurde mit statistischen Testmethoden der Versuch unternommen, die optimale Verfahrensweise als Funktion der Wahrscheinlichkeit für okkulte Metastasen beim cN0 Hals zu ermitteln und das Risiko (Overtreatment, Morbidität, reduzierte Überlebenszeit) gegenüber dem Benefit zu analysieren [35]. Schlussfolgerung war, dass bei einer Wahrscheinlichkeit $\geq 20\%$ die Vorteile einer elektiven Behandlung überwiegen und eine elektive (prophylaktische) ND eindeutig zu rechtfertigen ist [1].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse aus vier prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien (aus den Jahren 1980, 1989, 1999 und 2009) zum Vergleich von Nachbeobachtung und Neck Dissection für den cN0 Hals beim OSCC zeigte, dass eine elektive ND das relative Risiko für das spätere Auftreten von Lymphknotenmetastasen und ein tumorabhängiges Versterben reduziert [11].

Zahlreichen randomisierten klinischen Studien zufolge soll bei Verzicht auf eine elektive ND beim OSCC mit einer deutlich schlechteren Prognose zu rechnen sein, auch wenn bei späterer Metastasierung eine therapeutische Halslymphknotenausräumung nachgeholt wird [1].

Andererseits wird den elektiven Verfahren beim cN0 Hals in vereinzelt Studien zum HNSCC kein

Überlebensvorteil gegenüber der Nachbeobachtung und Sekundärbehandlung von Metastasen attestiert [20].

Angesichts der umfangreicheren Datenlage zugunsten einer elektiven ND wurde in den S3-Leitlinien für das OSCC pragmatisch die Empfehlung ausgesprochen, dass bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden soll [1]. Auch bei Oropharynxkarzinomen wird für den cN0 Hals die elektive Neck Dissection empfohlen.

Bei der Suche nach geeigneten Prognoseparametern zur Prädiktion okkulter Lymphknotenmetastasen (T-Stadium, Differenzierungsgrad, Tumormarker, HPV-Status usw.) richtet sich beim OSCC im Frühstadium ein besonderes Interesse auf die Infiltrationstiefe. Für pT1 cN0 mit einer Infiltrationstiefe ≥ 4 mm ergibt sich nach Untersuchungen an 212 Tumoren und Verlaufsbeobachtungen des Nodalstatus eine absolute Indikation zur elektiven ND [25]. Dabei dürfen jedoch die Unsicherheiten bei der Bestimmung der Tiefeninvasion an Biopsien nicht übersehen werden. Die exaktere Beurteilungsgrundlage sind die pathohistologischen Befunde nach vollständiger Resektion des Primärtumors und damit ggf. eine zweizeitige ND.

Bei einem klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0) unterscheiden sich die Ergebnisse einer selektiven, d. h. einer limitierten ND nicht von denen einer MRND [1].

Eine Auskunft zur Frage, welche Level beim cN0 Hals bei unterschiedlicher Lokalisation eines Primärtumors im Rahmen einer SND ausgeräumt werden sollten, geben Tabelle 3 (letzte Spalte) sowie die jeweiligen Organkapitel mit der aktuellen Studienlage. Geänderte Gesichtspunkte sind hier als mögliche Konsequenz neuer chirurgischer Techniken, z. B. der Transoralen Robot-Chirurgie (TORS) oder auch der Robot-assistierten ND sowie im Kontext evidenzbasierter multimodaler Therapiekonzepte zu erwarten.

Wie weiter oben erwähnt, wurde für das OSCC gezeigt, dass eine Metastasierung im Wesentlichen in die Level I–III stattfindet, während Level V nur selten involviert ist [1].

Indessen wurde beim Zungenkarzinom häufiger auch eine Metastasierung in den Level IV beschrie-

ben, sodass dessen Einbeziehung in die SND überlegt werden muss.

Der Level IIB, der aufgrund der Läsionsmöglichkeiten für den N. accessorius als anatomisch kritisches Kompartiment gilt, ist beim OSCC im Falle eines cN0 Halses nur selten befallen (ca. 5 %), wobei auch dafür fast ausnahmslos Zungenkarzinome verantwortlich sind. Bei Mundbodenkarzinomen ist ein Verzicht auf die Ausräumung des Level IIB fakultativ vertretbar, für Zungenkarzinome hingegen ist die Ausräumung obligat.

Bei Mittellinien-nahen oder Mittellinien-überschreitenden Tumoren (z. B. anteriores oder anterolaterales Mundbodenkarzinom, T2–T4 Glottiskarzinome mit bilateraler Tumorausdehnung und T1–T4 Subglottistumoren) nimmt die Wahrscheinlichkeit einer kontra- oder bilateralen Metastasierung zu. Für den bilateralen cN0 Hals resultieren dann mehrere potenzielle Szenarien (bilateral pN0, ipsilateral pN+/kontralateral pN0, ipsilateral N0/kontralateral pN+ und bilateral pN+), die bei Auswahl der Level für die beidseitige SND Berücksichtigung finden sollten.

Bei ipsilateralen cN+ und kontralateralen cN0-Konstellationen ist eine SND auf der Gegenseite des Tumors onkologisch anzuraten, denn das Risiko einer kontralateralen Metastasierung steigt mit zunehmender T- und ipsilateraler N-Kategorie.

Ergibt sich beim OSCC in der pathohistologischen Aufarbeitung des Präparats einer SND (Level I–III) eine Lymphknotenbeteiligung, so wird entweder die Komplettierung der ND mit Ausräumung der Level IV und V (und)/oder eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen [1, 9]. Handlungsempfehlungen aufgrund hochgradiger Evidenz zu dieser Problematik gibt es bisher allerdings nicht.

Wesentlicher Stellenwert für diesen Entscheidungsprozess kommt dem Nachweis einer extrakapsulären Tumorausbreitung (ECS, Extracapsular spread), als Wegweiser zur postoperativen kombinierten Radiochemotherapie zu.

Zusammenfassend hat die SND beim cN0 Hals gleichzeitig elektive und kurative Intention, zum Staging des Halslymphknotenstatus und ggf. zur Entfernung von Mikrometastasen, um dann auf relativ sicherer Basis weitere Therapienotwendigkeiten, wie Resektion zusätzlicher Lymphknotenlevel und adjuvante Therapiemodalitäten, festzulegen

und damit Rezidivfreiheit und Überlebensraten zu verbessern.

Zur Sentinel-Node-Biopsie (SLN-B), die beim cN0 Hals eventuell eine Alternative zur elektiven ND darstellen kann, siehe unten.

Neck Dissection beim cN+ Hals

Konsens besteht darüber, dass beim cN+ Hals in der Regel eine angemessene ND erforderlich ist. Bei apparanter Metastasierung des cN1 und cN2 Halses kann nach Resektion lymphatischer Strukturen im Sinne einer MRND in ausgewählten Fällen von der gleichen Effizienz ausgegangen werden wie bei einer RND. Bei vergleichbaren Tumor- und Lymphknotenstadien ist für die MRND eine ebenso zuverlässige lokale Tumorkontrolle wie für die RND vielfach belegt.

Weil beim cN+ Hals ein hohes Risiko für okkulte Metastasen in klinisch bis dato unauffälligem Level besteht, ist eine lokale Resektion der offensichtlich betroffenen Lymphknoten allein nicht als ausreichend anzusehen [1].

Beim OSCC mit regionärer Metastasierung in den Level I–III werden Wahrscheinlichkeiten von 7–17 % für eine Beteiligung des Levels IV und von 0–6 % für den Level V angegeben. Der Level IIB ist regelmäßig befallen und sollte in jedem Fall ausgeräumt werden. Selbst wenn keine Metastasierung in den Leveln II–IV vorliegt, sind sog. Skip-Metastasen in Level V möglich. Die operative Ausräumung des Levels V bei einer MRND ist mit einem erhöhten Läsionsrisiko für den N. accessorius und mit negativen Folgen für die Lebensqualität verbunden.

In Kombination mit einer postoperativen Radiochemotherapie konnte bei ausgewählten OSCC-Fällen nach bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung ohne lokal fortgeschrittenen Befall (cN1) für eine SND in den Leveln I–III eine gleichwertige Tumorkontrolle wie bei einer MRND mit postoperativer Radiotherapie gezeigt werden [1]. Selektive ND-Verfahren mit Ausräumung der Level I–III zeigten beim sogenannten „limitierten“ pN+ Hals des OSCC, d. h. bei singulären, kleinen und klar definierbaren Lymphknotenmetastasen keine Unterschiede zum pN0 Hals in der regionären Tumorkontrolle [26]. Momentan fehlen prospektive Daten mit ausreichender Evidenz, um das Konzept einer SND

ohne postoperative Radio- oder Radiochemotherapie bei einem cN+ Befund vorbehaltlos zu empfehlen.

Algorithmen für das operative Management der Halslymphknoten-Metastasierung bei unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom = cancer of unknown primary) sind den speziellen Kapiteln dieses Manuals zu entnehmen, ebenso die Indikationsstellung zur nachgeholtten ND bei residuellen zervikalen Metastasen nach Radio- bzw. Radiochemotherapie in fortgeschrittenen Tumorstadien.

Morbidität der Neck Dissection

Detaillierte Reviews der eingriffstypischen intra- und perioperativen Komplikationsmöglichkeiten bei Ausräumung der verschiedenen Lymphknoten-Level sowie deren Management finden sich in den Beschreibungen zur OP-Technik der ND [28, 36]. Im Vordergrund der Langzeitmorbidität nach ND stehen somatosensorische und vor allem motorische Defizite, deren Ursachen in Läsionen oder Resektionen von Ästen des Plexus cervicalis und/oder des N. accessorius zu suchen sind. Aus den Segmenten C3 und C4 stammende Äste des Plexus cervicalis sind an der Innervation des M. trapezius beteiligt, sodass deren Schädigung im Level III zur Denervation und späteren Atrophie aller Anteile des M. trapezius führen kann, selbst wenn der N. accessorius in seinen Hauptbestandteilen im Level V intakt bleibt.

Läsionen des N. accessorius bei Ausräumung des Level IIB resultieren neben der Lähmung des M. trapezius in einer Parese des M. sternocleidomastoideus. Während der Ausfall des M. sternocleidomastoideus durch die tiefe Halsmuskulatur meist problemlos kompensiert wird, verändert sich durch die Trapeziusparese die Ruhelage des Schultergürtels mit progressiver Dysfunktion und Schmerzentwicklung im Schulter- und Nackenbereich. Es kommt zum Schultertiefstand, die Skapula verlagert sich nach lateral und vorne. Die Abduktion des Arms über die Horizontale bis zur Senkrechten wird unmöglich. Die Folge der funktionellen Fehlbeanspruchung des Schultergürtels sind Missempfindungen und Schmerzen. Sie sind In Ruhe mäßig, nehmen aber bei Belastung erheblich zu und können in Oberarm oder Hand ausstrahlen. Ohne ständige Physiotherapie sind langfristig kaum noch beein-

flußbare degenerative Veränderungen, wie Subluxationen des Sternoklavikulargelenks bis hin zu Ermüdungsfrakturen des Schlüsselbeins möglich.

Es versteht sich von selbst, dass versucht wird, diesen schwerwiegenden Problemen von vornherein aus dem Weg zu gehen, indem bei einer SND Ausräumungen in Level V, IIB oder auch III unterlassen werden. Bei intraoperativen Läsionen oder Notwendigkeit zur Resektion nervaler Strukturen sollte die primäre Reparatur (Nervennaht oder Interposition z. B. von Suralistransplantaten) erwogen werden [21].

Massive chronische Lidödeme oder Lymphödeme in der Wangen-, Submandibular- und Halsregion können insbesondere nach umfangreicher ND in Kombination mit postoperativer Bestrahlung auftreten. Eigene Erfahrungen zeigen, dass durch eine freie mikrovaskuläre Lymphknoten transplantation von inguinal oder axillär der Lymphabfluss in solchen Fällen deutlich verbessert werden kann [21].

Konzept der Sentinel-Node-Biopsie (SLN-B)

Der Sentinel Node (SLN) oder Wächterlymphknoten ist im Frühstadium lymphogener Metastasierung maligner Primärtumoren der erste Passageort der Tumorzellen.

Sind im SLN Tumorzellverbände nachweisbar, dann ist der Wächterlymphknoten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Ausgangspunkt für weitere regionale Metastasen, was ein Upstaging bedeutet. Bei tumorfreiem SLN sind Lymphknotenmetastasen dagegen wenig wahrscheinlich, sodass sich bei initialen Tumorgrößen (T1/T2) die Frage stellt, ob bei negativem Metastasierungsstatus auf eine Neck Dissection mit potenzieller kollateraler Morbidität verzichtet werden kann [1].

Der Sentinel Node kann nach intra- oder peritumoraler Injektion von Patentblau und/oder eines radioaktiven Tracers (z. B. Technetium-99m Kolloid) markiert und intraoperativ mit einer Messsonde dargestellt werden.

In der S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom [1] ist das Statement zu lesen, dass noch keine belastbare Evidenz für die Eignung der SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung besteht.

Zwischenzeitlich publizierte Ergebnisse aus prospektiven multizentrischen Studien legen nahe, dass bei Mundhöhlenkarzinomen zumindest für T1-Karzinome bei klinischem cN0-Hals eine SLN-B gerechtfertigt sein könnte [2, 27, 32].

Davon ausgenommen sind Mundbodenkarzinome aufgrund von ungünstigeren negativen Vorhersagewerten bzw. häufigerem Auftreten falsch negativer Ergebnisse.

Positive SLN mit pathohistologischem Nachweis zusätzlicher Mikrometastasen bei Patienten mit frühen oralen und oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen haben erhebliche Auswirkungen auf Tumorkontrolle und Überleben. Weitere Lymphknotenmetastasen können sich im gleichen SLN-positiven Level (SLN Basin) und in benachbarten oder nicht benachbarten sog. non-SLN-Leveln befinden, die beim OSCC in der Regel auf die AHNS/AAOHNS-Level I–III beschränkt sein sollen [14]. Vorhersagefaktoren für non-SLN-tumorpositive Lymphknoten beim OSCC sind die Tumorklassifikation – mit steigendem Risiko für weiter posterior in der Mundhöhle gelegene Primärtumoren – und eine Zunahme des Tumorumfanges bzw. der Tumorgroße (T-Stadium). Weitere identifizierbare Faktoren sind lymphovaskuläres Involvement, positive Resektatränder und ECS der non-SLN. Andererseits scheint die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von tumorpositiven non-SLN mit dem Anstieg der Zahl tumorfreier Lymphknoten im SLN Basin abzunehmen.

Falls sich diese Gegebenheiten in der derzeit noch in der Nachbeobachtungsphase befindlichen prospektiven Studie SENT (Sentinel European Node Trial) [2] bestätigen, lassen sich voraussichtlich verschiedene prognostische Patientengruppen differenzieren, die von mehr oder weniger aggressiven Behandlungsstrategien (Deeskalation) profitieren könnten.

Zusammenfassung

Die Indikationsstellung zur Art und insbesondere zur Ausdehnung einer Neck Dissection wird immer differenzierter. Die klassische RND hat eigentlich keine Bedeutung mehr. Die MRND wird zunehmend von SND-Varianten abgelöst: Beim N0 Hals gelten die verschiedenen SND-Varianten bereits als

Standard, auch in T2- und T3-Tumorstadien. Mit kurativer Intention beim cN+ Hals sind SND hingegen noch auf dem Prüfstand. Die Bemühungen haben eine Optimierung der Behandlungseffektivität bei gleichzeitiger Senkung der Morbidität zum Ziel, indem Lymphknotenlevel mit kalkulierbarem geringem Risiko für eine weitere okkulte Metastasierung von der ND ausgespart werden.

Dazu sind Studien für die verschiedenen Tumorentitäten und -lokalisationen mit der Absicht unterwegs, für verlässlichere Evidenzen bei der Durchführung einer SND zu sorgen. Für den klinischen Alltag verlangen diese Veränderungen der Datenlage eine ständige Aktualisierung entsprechender Behandlungsstrategien.

Die Basis zur Beschreibung von SND ist die Klassifikation bzw. das Lymphknoten-Level-System der AHNS/AAOHNS:

- Level I umfasst die submentale und submandibuläre Lymphknotengruppe,
- Level II die obere juguläre Gruppe mit Unterteilung in den Level IIA (antero-inferior) und den Level IIB (postero-superior).
- Level III und IV entsprechen den mittleren und unteren jugulären Lymphknoten,
- der Level V der Gruppe im lateralen Halsdreieck.

Hauptsächliche Ursachen für eine Dauermorbidität nach ND sind Läsionen des N. accessorius in Level IIB und V, gelegentlich auch nach Verletzungen des Plexus cervicalis im Level III.

Es macht Sinn, sich neuen Vorschlägen zur Präzisierung der Nomenklatur anzuschließen und nach einer ND die ausgeräumten Level sowie die resezierten nichtlymphatischen Strukturen immer konkret, z. B. in Klammern, anzugeben.

Die Sentinel-Node-Biopsie scheint bei kleinen Mundhöhlenkarzinomen – mit Ausnahme von Mundbodenkarzinomen – in der Lage zu sein, eine cN0-Situation am Hals zu verifizieren, sodass in der Folge auf eine SND verzichtet werden kann.

Literatur

- 1 S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie“ 2012: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-1000L.html>
- 2 Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T et al (2010) Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 17: 2459–2464
- 3 Bocca E, Pignataro O, Oldini C et al (1984) Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope* 94(7): 942–945
- 4 Byers RM (1985) Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 150(4): 414–421
- 5 Crile G (1906) Excision of cancer of the head and neck: with special consideration of the plan of dissection based on one hundred and thirty two operations. *JAMA* 4: 1780–1785
- 6 de Bree R, Leemans CR, Silver CE et al (2011) Paratracheal lymph node dissection in cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus: the need for guidelines. *Head Neck* 33(6): 912–916
- 7 Dias FL, Lima RA, Kligerman J et al (2006) Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134(3): 460–465
- 8 Dietz A, Knödler M, Lordick F (2014) Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologe* 20: 144–151
- 9 Dogan E, Cetinayak HO, Sarioglu S, Erdag TK, Ikiz AO (2014) Patterns of cervical lymph node metastases in oral tongue squamous cell carcinoma: implications for elective and therapeutic neck dissection. *J Laryngol Otol* 128: 268–273
- 10 Driessen JP, van Kempen PM, van der Heijden GJ et al (2013) Diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinomas: a systematic review. *Head Neck* [Epub ahead of print 2013 Dec 17]
- 11 Fasnun AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA, Sesterhenn AM (2011) A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral Oncol* 47: 320–324
- 12 Ferlito A, Robbins KT, Shah JP et al (2011) Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck* 33: 445–450
- 13 Gross BC, Olsen SM, Lewis JE et al (2013) Level IIB lymph node metastasis in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: single-institution case series and review of the literature. *Laryngoscope* 123(12): 3032–3036
- 14 Gurney BA, Shilling C, Putcha V et al (2012) Implications of a positive sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 34: 1580–1585
- 15 Hamoir M, Silver CE, Schmitz S et al (2013) Radical neck dissection: is it still indicated? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270: 1–4
- 16 Hamoir M, Ferlito A, Schmitz S et al (2012) The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease. *Oral Oncol* 48: 203–210
- 17 Harish K (2005) Neck Dissection: radical to conservative. *World J Surg Oncol* 3(1): 21
- 18 Hosal AS, Carrau RL, Johnson JT et al (2000) Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope* 110(12): 2037–2040
- 19 Kraft M, Laeng H, Schmuziger N, Arnoux A, Gurtler N (2008) Comparison of ultrasound-guided core-needle biopsy and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Head Neck* 30: 1457–1463
- 20 Layland MK, Sessions DG, Lenox J (2005) The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 115(4): 629–639
- 21 Machens HG (2014) Persönliche Mitteilung, Direktor der Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Klinikum rechts der Isar, TUM, München
- 22 Medina JE, Ferlito A, Robbins KT et al (2011) Central compartment dissection in laryngeal cancer. *Head Neck* 33(5): 746–752
- 23 Mehta V, Ferris RL (2012) Elective neck dissection: the gold standard for oral cavity carcinoma. *Oral Oncol* 48: 291–292
- 24 Mehta V, Nathan CA (2013) Prophylactic neck dissection in papillary thyroid cancer: when is it necessary? *Laryngoscope* 123: 2339–2340
- 25 Melchers LJ, Schuurung E, van Dijk BA et al (2012) Tumour infiltration depth \geq 4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 48: 337–342
- 26 Pathak KA, Das AK, Agarwal R et al (2006) Selective neck dissection (I–III) for node negative and node positive necks. *Oral Oncol* 42: 837–841
- 27 Pezier T, Nixon IJ, Gurney B et al (2012) Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma—a prospective case series. *Ann Surg Oncol* 19: 3528–3533
- 28 Reichert TE, Gosau M (2012) Chirurgie der Halslymphknoten. In: Hausamen JE, Machtens E, Reuther J, Eufinger H, Kübler A, Schliephake H (Hrsg.) *Mund-, Kiefer-Gesichts Chirurgie – Operationslehre und Atlas*, Springer Berlin Heidelberg, S. 445–460
- 29 Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al (2002) American Head and Neck Society: American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128(7): 751–758
- 30 Robbins KT, Doweck I, Samant S et al (2005) Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131(11): 965–969

- 31 Robbins KT, Shaha AR, Medina JE et al (2008) Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 536–538
- 32 Sebbesen L, Bilde A, Therkildsen M et al (2013) Three-year follow-up of sentinel node-negative patients with early oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Epub ahead of print 2013 Jun 26]
- 33 Shah JP, Strong E, Spiro RH et al (1981) Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clin Bull* 11(1): 25–33
- 34 Sumi M, Kimura Y, Sumi T, Nakamura T (2007) Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *J Magn Reson Imaging* 26: 1626–1633
- 35 Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS (1994) Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120(7): 699–702
- 36 Werner JA (2002) *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Onkologie und Differentialdiagnostik.* Springer, Heidelberg
- 37 Wittekind Ch, Asamura, Sobin LH (Hrsg.) *UICC (2014) TNM Atlas 6th Edition.* Wiley-Blackwell

Schnellschnittuntersuchung

C. Weiler, S. Ihrler, S. Schiel

Die Schnellschnitt- bzw. Gefrierschnittuntersuchung ist eine spezielle histologische Untersuchungsmethode, die primär entwickelt wurde, um intraoperative Fragestellungen zu beantworten, die einen wesentlichen Einfluss auf die weitere intraoperative Vorgehensweise haben. In der Regel sind die intraoperativen Fragestellungen:

- Tumorfreiheit der Resektionsränder
- Beurteilung des Ausmaßes einer Tumordinfiltration, welche für den Umfang bzw. die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion entscheidend ist (z. B. Infiltration von Leitstrukturen, wie Nerveninfiltration bzw. Kompartiment-überschreitendes Wachstum)
- Selten primäre Diagnosesicherung, nur wenn zuvor keine Probebiopsie möglich oder zielführend war.

Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass durch eine schlechtere Schnittqualität, eine möglicherweise weniger repräsentative Geweberfassung und den Zeitdruck bei der Beurteilung die Sicherheit der intraoperativen Diagnosestellung eingeschränkt ist. Damit ist auch in einem nicht unerheblichen Anteil der Fälle keine eindeutige Festlegung möglich. Grundsätzlich sollte man sich darüber im Klaren sein, dass die Gefrierschnittuntersuchung mit einem hohen personellen und zeitlichen Aufwand in der Pathologie verbunden ist.

Bei großen Tumorexzidaten ist es – im Hinblick auf eine zügige und effektive Bearbeitung – wichtig, dem Pathologen die relevanten Resektionsränder mitzuteilen bzw. zu kennzeichnen. Bei kleinen Probebiopsien sollte eine Schnellschnittuntersuchung vermieden werden bzw. sollte weiteres repräsentatives Gewebe zusätzlich zur Routineeinbettung über-

sandt werden, insbesondere um möglicherweise notwendige immunhistochemische Untersuchungen in optimaler Weise anschließen zu können. Dies gilt in ganz besonderem Maße bei klinischem Verdacht auf eine hämatologische bzw. lymphoproliferative Erkrankung, bei denen im Schnellschnitt im besten Fall nur ein Verdacht geäußert werden kann.

Bei der Entnahme von Schnellschnittmaterial gilt im Wesentlichen das, was schon im Kapitel histologische Diagnosesicherung mit praktischer Anleitung zur Probengewinnung ausgeführt wurde. Technisch gibt es zwei Vorgehensweisen bei der Schnellschnittdiagnostik:

A: Der Operateur entnimmt die Randproben selbst.

Vorteil: Gezielte Entnahme der Proben im Bereich der klinisch auffälligen Region; die Bearbeitung der Proben kann bereits in einem frühen Stadium der Operation erfolgen.

Nachteil: Gegebenenfalls hohe Anzahl an erforderlichen Schnitträndern; möglicherweise ausgeprägte Kauterisationsartefakte mit erschwelter Beurteilung.

B: Bearbeitung der Randschnitte des Tumormainpräparats durch den Pathologen.

Vorteil: Mit einer geringen Anzahl an Schnellschnitten lässt sich die gesamte Resektionsfläche abdecken; die Probenentnahme kann gewebeschonend und mit ausreichendem Material erfolgen.

Nachteil: Der Pathologe kennt die kritischen Bereiche des Präparats nicht bzw. aufgrund fehlender Lokalisationsangaben ist die Orientierung der Schnellschnitte erschwert. Dies kann die Befundung auch stark verzögern.

Grenzschnitte sollten grundsätzlich auf eine gewebebeschonende Art, möglichst ohne Quetschung und Risse entnommen werden. Auf einen Laser oder ein Elektroskalpell sollte aufgrund der thermischen Gewebezzerstörung verzichtet werden, zumal die Schnittqualität durch die erforderliche Gefriertechnik ohnehin erheblich eingeschränkt ist. Die Entnahme der Grenzschnitte sollte im Bereich der an die seitlichen und basalen Tumorsektionsränder des Tumorstückpräparats grenzenden Gewebe zirkulär entnommen werden. Auf eine exakte anatomische Bezeichnung und Markierung der jeweiligen Grenzschnitte durch den Operateur ist dabei zu achten.

Im Folgenden ein kurzer Überblick der Methodik:

Die Schnellschnittuntersuchungen werden prinzipiell mit der Gefriertechnik ohne vorherige Fixation durchgeführt. Die Gewebeprobe werden in einem speziellen Medium eingefroren. Die Ultrakryostaten erlauben 3–10 µm dicke Schnitte, die nach kurzer Fixation in Alkohol mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt werden. Eine Besonderheit stellt die Schnellschnittuntersuchung des Knochens in Verbindung mit zytologischer Diagnostik zur Beurteilung einer klinisch schwer einschätzbaren In-sano-Resektion z. B. des Unterkiefers dar. Das Verfahren befindet sich gerade in der Implementierung in die klinische Routine, ist von der Sicherheit her aber dem Schnellschnitt des Weichgewebes noch unterlegen (Nieberler et al. 2014) [6].

In der Zukunft wird die Schnellschnittuntersuchung vermutlich noch eine weitere wichtige Funktion zur Sicherstellung der Asservation von repräsentativem und vitalem Frischgewebe für zusätzliche, z. B. molekularpathologische Untersuchungen oder Chemosensitivitätstests erhalten.

Literatur

- 1 Meier JD, Oliver DA, Varvares MA (2005) Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck* 27(11): 952–958
- 2 Cooley ML, Hoffman HT, Robinson RA (2002) Discrepancies in frozen section mucosal margin tissue in laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 24(3): 262–267
- 3 Granick MS, Solomon MP, Erickson ER (1991) Accuracy and usefulness of frozen-section diagnosis. *Head Neck* 13(3): 255
- 4 Singh B, Li R, Xu L et al (2002) Prediction of survival in patients with head and neck cancer using the histoculture drug response assay. *Head Neck* 24(5): 437–442
- 5 Agaimy A, Stelzle F, Zenk J, Iro H (2012) Intraoperative Gefrierschnittdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Möglichkeiten, Grenzen, Fallstricke und Ratschläge für die tägliche Praxis. *Pathologe* 33: 389–396
- 6 Nieberler M, Häusler P, Drecol E et al (2014) Evaluation of intraoperative cytological assessment of bone resection margins in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Cytopathol* [Epub ahead of print 2014 Apr 18]. doi: 10.1002/cncy.21428

Rekonstruktive Verfahren

C. P. Cornelius, M. Ehrenfeld, G. Mast

Einleitung

Defekte nach chirurgischer Tumorablation variieren nach Form, Größe (Oberfläche, Volumen) und Art des zu Verlust gegangenen Gewebes. So können Gewebeerluste im Hals-, Unter- und Mittelgesicht oder Schädelbasisbereich lokalisiert sein und Knochen-, Knorpel- oder Weichgewebe einzeln bzw. in Kombination betreffen. Resektionsmaßnahmen werden sich neben den onkologischen Erfordernissen nach Möglichkeit an ästhetischen und funktionellen Einheiten in diesen Regionen orientieren und immer auf den Erhalt essenzieller Strukturen (Nerven, Blutgefäße) und Organe (Auge, Pharynx, Larynx, Zunge) ausgerichtet sein. Sobald die Resektion und der resultierende Defekt bzw. das funktionelle Defizit bestimmte Grenzen überschreitet, kann die Wiederherstellung von originärer Form und äußerer Ästhetik zusammen mit einer differenzierten physiologischen Rehabilitation zu einem schwierigen (Sprechen, Schlucken, Mimik) oder unlösbaren (Sehen) Problem werden. Die Optionen für eine Rekonstruktion sind deshalb vor Therapiebeginn abzustimmen und in ein multimodales kuratives oder palliatives Gesamtkonzept zu integrieren.

Zeitpunkt der Rekonstruktion

Ausgedehnte Tumorresektionen mit Exposition vitaler Strukturen (z. B. Halsgefäße, Schädelbasisdefekte nach intrakraniell) lassen sich nur unter der Voraussetzung einer Defektdeckung mithilfe eines primären Gewebetransfers realisieren. Innerhalb multimodaler TumortheraPIekonzepte bedeuten erfolgreiche Primärrekonstruktionen ebenfalls die probate Lösung für eine unverzögerte Weiter-

handlung. So kann eine postoperative Radiochemotherapie erst nach abgeschlossener Wundheilung mit suffizienten Weichgewebeerhältnissen über knöchernen Oberflächen und Defekten beginnen. Darüber hinaus ist die frühzeitige Wiederherstellung einer bestmöglichen Lebensqualität das Hauptargument für eine Primärrekonstruktion in der Kopf-Hals-Tumorchirurgie. Da sich die Überlebensraten bei Kopf-Hals-Tumoren über die letzten Jahrzehnte nicht dramatisch verbessert haben, wird den körperlichen, funktionellen, ästhetischen und damit sozialen Dimensionen des Befindens während der verbleibenden Lebenszeit der Vorrang eingeräumt. Sekundärrekonstruktionen erscheinen unter diesem Gesichtspunkt nur noch im Ausnahmefall gerechtfertigt; im Zeitintervall bis zu einer definitiven Rekonstruktion bieten unverschlossene Defekthöhlen, z. B. nach einer Maxillektomie, jedoch eine ungehinderte klinische Kontrollmöglichkeit zur frühzeitigen Rezidiverkennung und gegebenenfalls zur Re-Intervention.

Defekt-Klassifikation

In der Planung eines rekonstruktiven Eingriffs sind die Topografie, Geometrie, Ausdehnung und Gewebezusammensetzung eines vorhandenen oder zu erwartenden Resektionsdefektes zu berücksichtigen. Demgegenüber steht die Verfügbarkeit autologen Gewebes, das lokal, regional oder als Fernlappen herangezogen werden kann. Alternativ oder ergänzend kommen alloplastische Materialien hinzu. Als Grundlage für Behandlungs-Algorithmen zur plastischen Wiederherstellung ist versucht worden, für einige häufig vorkommende Defekt-Typen im Kopf-Hals-Bereich Klassifikations-

teme zu etablieren, wobei ossäre und kartilaginäre Komponenten präziser zu systematisieren sind als Weichgewebeverluste und neurologische Defizite.

Unterkiefer

Unterschieden werden marginale Defekte nach Kasten- und/oder Innenspangen-Resektionen (auch Rim-Resektionen bezeichnet) von segmentalen Defekten nach Kontinuitätsresektionen. Die Lokalisation und Ausdehnung segmentaler Unterkieferdefekte lässt sich in einfache Formeln fassen. Das HCL-System [10] hat eine Einteilung in ein zentrales (C) Segment, das den Kinn-Symphysenabschnitt mit den Eckzahnregionen umfasst, ein laterales (L) Segment, entsprechend dem Corpus mandibulae einschließlich des Coronoids und einem hemimandibulären (H) Segment mit dem Gelenkkopf. Die Abkürzungen des differenzierteren CRBS-Systems [18] stehen für Condylus, Ramus, Body und Symphyse. Um eine Defektgrenze in der Symphysenmitte anzugeben, wird eine Unterteilung in Hemi-symphysen (S^H) vorgenommen.

Mundhöhle

Die oralen Weichgewebe lassen sich in verschiedene anatomische Zonen bzw. Funktionseinheiten gliedern: Mundboden, Zunge, Vestibulum, Wange, Retromolarregion, Gaumenbogen-Tonsillenregion, Weichgaumen, Oropharynx. Der Mundboden bzw. Sublingualraum ist wichtig für eine uneingeschränkte Zungenbeweglichkeit und als Sammelstelle im Salivationsprozess. Man unterscheidet anteriore, laterale und anterolaterale Mundboden-defekte. Zungendefekte können Verluste von Mukosa, hochkomplexen Muskelstrukturen und motorischen, sensiblen und gustatorischen Innervationsarealen beinhalten und damit Sprache, Speisebolustransport, Selbstreinigung der glosso-alveolären Rinne und die Kaufähigkeit beeinträchtigen. Entlang der Papillae vallatae verläuft die Demarkationslinie zwischen mobiler Zunge und Zungenrund. Zungendefekte werden in Longitudinalrichtung und in Vierteln der Zungenbreite (analog zu Zungenrand-, Hemiglossotomie-, Glossektomie-defekt) quantifiziert, gleichzeitig wird der Funktionsstatus der Restzunge bewertet [19]. Schleimhaut- und Muskeldefekte in Vestibulum oder Wange werden nach ihrer Topografie in labial oder bukkal

differenziert, um auf die Notwendigkeit zum Erhalt oder zur Wiederherstellung des gingivalen Sulkus im Lippen- und Wangenbereich hinzuweisen. Im Übergang zwischen Retromolarregion, Pterygomandibularfalte (im Klinikjargon: Intermaxillärregion), Tonsillenbett und Velum ist die Gaumenbogenmuskulatur (Mm. palatoglossi und palatopharyngei) angeordnet, die wesentlich zum velopharyngealen Abschluss beiträgt. Bisher werden Defekte in diesem Bereich nicht besonders klassifiziert, sondern unter die Defekte des Weichgaumens und des Oropharynx subsummiert. Nach Resektionen im Velumbereich werden Hemi- von Totaldefekten unterschieden. Im Oropharynx werden laterale und posteriore Wanddefekte gegenübergestellt.

Perioralregion

Priorität bei der plastischen Wiederherstellung in diesem Bereich haben die Lippenkompetenz (oraler Sphinkter-Mundschluss), der Erhalt normaler Beziehungen von Unter-, Oberlippe und des Mundwinkels mit Vermeidung eines Mikrostomas bzw. einer Mundöffnungseinschränkung, das Wechselspiel zwischen passivem Gesichtsausdruck und Mimik sowie individuelle Erfordernisse (z. B. ausreichende gingivo-labiale Sulkustiefe für herausnehmbarem Zahnersatz). Die Auswahl des Rekonstruktionsverfahrens richtet sich individuell nach den beteiligten Gewebeschichten (Vermillion, Kutis, Muskulatur, Schleimhaut, durchgehender Defekt), der Form des Defektes (Keil, Kasten, Oval, Kreis), seiner Größe (partielle, subtotale oder komplette Unter-, Oberlippe bzw. Quotient aus transversaler Defektgröße zur Lippenbreite $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{2}{3}$, usw.), Symmetrie (medial, mediolateral, lateral) und anatomischer Lage (zentral, lateral, Mundwinkel).

Oberkiefer/Hartgaumen/Orbita/Orbitainhalt

Sprachgebrauch und Nomenklatur zur Definition möglicher Defekte gehen hier ziemlich durcheinander. Klassifikationen, die auch prothetisch-epithetische und plastisch-rekonstruktive Versorgungskonzepte einschließen, wurden vorgestellt [4]. Die aktuellste und derzeit wohl akzeptierteste Variante unterscheidet sechs verschiedene Defektklassen und gibt Möglichkeiten zur Rekonstruktion mit Bezug zu publizierten Daten über die Anwendungs-

häufigkeit an [3]. Dadurch bekommt das System eine Flexibilität, die den klinischen Voraussetzungen und Bedürfnissen am besten entspricht.

Nervensystem

Neurologische Defizite haben entscheidende Auswirkungen auf das funktionelle Ergebnis nach einer Rekonstruktion. Motorische, sensible und sensorische Ausfallerscheinungen nach Resektion von Hirnnerven bzw. Hirnnervenästen sind bei der Klassifikation eines Defektes detailliert zu benennen.

Rekonstruktive Verfahren – Überblick

Die „Rekonstruktive Leiter“ dient als klassische Metapher, um das Gesamtrepertoire rekonstruktiver Methoden gegliedert nach operativ-technischem Aufwand und Risiko in steigender Anordnung darzustellen. Nach traditionellen Grundsätzen müssen sich die Überlegungen bei Planung einer Defektdeckung schrittweise auf den Stufen dieser Leiter – von einfach bis komplex – nach oben bewegen, um das sicherste Verfahren auszuwählen.

Die Stufen der Reihenfolge nach sind:

- Heilung per secundam, d. h. Spontanheilung mit Granulationsgewebekonstruktion, unterstützt durch Wundverbände, Tamponaden oder besondere Techniken (z. B. Vakuumversiegelung)
- Heilung per primam intentionem (einzeitiger oder serieller Wundverschluss nach Wundrandmobilisation)
- Hauttransplantationen (Spalthaut, Vollhaut)
- Defektangrenzende lokale Hautlappenplastiken, eventuell auch nach Vordehnung mit einem Skin expander. Differenzierung nach dem Vaskularisationsmuster in „axial“ und „random pattern flaps“
- Lokale Lappenplastiken mit Muskel (z. B. Temporalis-Lappen, Masseter-Transfer), Fett (Bichat-Fettkörper), Faszie (z. B. Galea-Periostlappen), Schleimhaut- bzw. Mukoperiost (z. B. Zungenrücken- oder Palatinallappen)
- Regionale Lappenplastiken aus der nicht an den Defekt angrenzenden weiteren Umgebung. Sie können z. B. muskulär, haut- und gefäßgestielt sein.
- Fernlappenplastiken (z. B. Wanderlappen, freier Gewebettransfer).

Alle Kategorien dieser Rangskala sind nicht nur im historischen Kontext ihrer Erstbeschreibung, sondern auch unter dem Aspekt kontinuierlicher Optimierung in ihrer Chronologie bis heute zu sehen. Fernlappenplastiken in Form von Wander- oder Rundstiellappen – dabei wird ein aus Haut-Fett-Gewebe bestehender zusammengerollter Brückenlappen nach Umpflanzung jeweils einer Stielseite mehrphasig aus dem Spendeareal in das Defektgebiet transportiert – sind heute keine Alternative mehr zu den sogenannten „free flaps“. Diese Bezeichnung wurde zum Synonym für den freien mikrochirurgisch revascularisierten Transfer autologen Gewebes während eines einzeitigen operativen Eingriffs [12]. Seit der klinischen Erstbeschreibung der heterotopen Transplantation eines von der A. und V. epigastrica inferior superficialis (SIEA) versorgten Haut-Fett-Lappens aus der Unterbauch-/Leistenregion durch mikrochirurgische Re-Anastomosierung [7] vor mehr als 30 Jahren hat der freie autologe Gewebettransfer enorme konzeptionelle und technische Fortschritte gemacht. So wurden Haut-, Muskel-, Knochen- und zusammengesetzte Lappen aus den verschiedensten „Donor-Regionen“ entwickelt, um dem Anspruch einer Wiederherstellung mit gleichartigem Gewebe (replacement in kind – Millard [14]) näher zu kommen.

Parallel dazu entstand auf der Grundlage anatomischer Vorarbeiten zur Vaskularisation von Haut und Extremitäten das Angiosom-Konzept [17]. Danach werden am menschlichen Körper insgesamt 40 dreidimensionale Gefäßterritorien zwischen Knochen und Hautoberfläche unterschieden. Jedes Territorium bzw. jeder dieser Gewebelöcher wird von einer tief gelegenen proximalen Ausgangsarterie (source or segmental artery) mit ihren peripheren Weiterverzweigungen und dem zugehörigen venösen Drainagesystem komplett versorgt. Der arterielle Gefäßstamm folgt dem Bindegewebsgerüst (inter-, intramuskuläre Septen, tiefe und oberflächliche Faszien-systeme) auf dem Weg zur Haut in Form weniger Muster. Der Verlauf der Arterienäste innerhalb oder außerhalb des Septen- bzw. Fasziengerüsts ist fundamental für das Design eines Lappens und bestimmt den Entnahmemodus, mit dem der Gefäßstiel und die sich anschließenden Perforatorgefäße (Varianten: septokutan, fasziokutan oder muskulokutan) sicher eingeschlossen werden. Wie der Name sagt, durchbrechen die Perforatoren die tiefe Faszien-schicht und versorgen die darüberlie-

gende subkutane Fettgewebsschicht und Haut. Das Angiosom-Konzept liefert ein umfassendes anatomisches Modell für „free flaps“ und hat wesentlich zu einem verbesserten Detailverständnis ihrer Gefäßarchitektur beigetragen. Auf der Kenntnis der Angiosome basiert die während der letzten Jahre zunehmend in Angriff genommene Entwicklung sogenannter „Perforatorlappen“ oder „freestyle free flaps“ [22]. Die Absicht ist, die Muskel- und Faszien-schichten in der Donorregion möglichst intakt zu belassen und dadurch die Morbidität zu minimieren.

Als Konsequenz daraus steigen die operativ technischen Anforderungen. Die Mikrodissektion zur Isolation der Perforatoren ist risikanter als bei herkömmlicher Präparierweise, Länge und Kaliber der Gefäße nehmen ab, je weiter terminal sie im Gefäßbaum abgesetzt werden und erfordern dann besondere Anastomosetechniken (supermicrosurgery). Derzeit ist noch nicht in breiter Front geklärt, wie die Sicherheit dieser neuen Verfahren in sämtlichen möglichen Einsatzbereichen, z. B. bei vorbestrahlten Patienten, eingeordnet werden kann. Es ist derzeit zu erwarten, dass diese Verfahren als Ergänzung und nicht als Ersatz der derzeit etablierten Verfahren zu sehen sind. Nach neueren prospektiven Studien liegen die Erfolgsquoten beim konventionellen freien Gewebetransfer bei 96–98 % [21]. Maßgebliche Faktoren für die Zuverlässigkeit sind eine hohe Anwendungsfrequenz und die standardisierte Verwendung einer kleinen Auswahl besonders geeigneter Lappentypen – sogenannter „workhorse flaps“ – in typischen Defektkonstellationen [15]. Von den circa 25 Lappen mit prinzipieller Eignung für Rekonstruktionen im Kopf-Hals-Bereich werden an den meisten Zentren in der Routine nicht mehr als drei bis sieben „workhorse“-Lappen angewendet. Zu den allgemein favorisierten Lappentypen gehören der Radialis-Unterarm, Latissimus dorsi, Rectus abdominis, die Scapula, Fibula, Crista iliaca bzw. der DCIA-Beckenkamm und das Jejunum. Der Anterior Lateral Thigh (ALT) gilt als Prototyp eines Perforatorlappens, unter anderem mit variablen Einsatzmöglichkeiten im Kopf-Hals-Bereich, und hat den Latissimus dorsi und Rectus abdominis vor allem in Asien [21], zunehmend auch in Nordamerika und Skandinavien aus der obigen Prioritätenliste verdrängt. In Deutschland konnte sich der ALT bisher kaum durchsetzen, die Präferenz haben nach wie vor Lappen aus der subaxillären Gefäßachse, die den lateralen Skapularand

und eine oder mehrere Weichgewebekomponenten (fasziokutane Insel paraskapulär/skapulär, Muskeln: Latissimus dorsi, Serratus anterior) einschließen können.

Evidenzbasierte Studien als Entscheidungshilfe bei der Differenzialindikation des optimal geeigneten revascularisierten Lappens in typischen Defektszenarien liegen bisher nicht vor. Bestimmend für die Wahl eines „free flaps“ zur Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich sind immer noch das technische Know-how und die Erfahrungen eines Teams, zudem die personellen und strukturellen Ressourcen (z. B. OP-Kapazitäten, postoperative Überwachungsmöglichkeiten) an einem Zentrum und nicht zuletzt die Zeit- und Kosteneffektivität neuer oder wenig verwendeter gegenüber etablierten Lappenvarianten. Wenn im Kopf-Hals-Bereich eine funktionelle Wiederherstellung mit einfacheren Verfahren nicht mehr befriedigend oder nur mehrphasig erreichbar ist, gehört der mikrovasculäre Gewebettransfer schon ab Defekten moderater Größenordnung zum Therapiestandard. Damit relativiert sich das sukzessive Prozedere auf der rekonstruktiven Leiter. Im Vertrauen auf die hohe Erfolgswahrscheinlichkeit eines revascularisierten Transfers haben sich die Paradigmen geändert. Die Forderung nach optimalen funktionellen und ästhetischen Lösungen verlangt es, bewusst mehrere Stufen der Leiter zu übergehen und einen freien Gewebettransfer nicht mehr als Ultima Ratio im Behandlungskonzept zu betrachten [12]. Selbst nach Verlust eines freien Lappens wird ein zweiter Rekonstruktionsversuch mit einem revascularisierten Gewebettransfer als nächster Behandlungsschritt empfohlen [21].

Mit der Präparation kutaner oder muskulärer Nervenäste und mikroneuraler Koaptation an entsprechende Hirnnervenäste wurde beabsichtigt, die funktionelle Integration freier Lappen in der Oromandibularregion durch eine neurosensible oder motorische Re-Innervation weiter zu perfektionieren. Die Ergebnisse nach solchen neurovaskulären Lappentransfers wurden bisher allerdings diametral beurteilt [2]. Für Einzelfälle oder klinische Kleinserien mit einer besonderen Defektproblematik ist in der Literatur eine unüberschaubare Fülle von Lappen-Modifikationen und Kombinationen sowie die Verbindung mit alloplastischen Ersatzmaterialien oder Prothesen/Epithesen aufzufinden. Außer der Wahl einer verlässlichen Lappenvariante können

verfeinerte oder apparative Anastomosetechniken mit verkürzten Ischämiezeiten, eine lokale pharmakologische Thromboseprophylaxe (Heparine, rt-PA) und apparative Monitoring-Verfahren zur postoperativen Überwachung der Lappenperfusion wesentlich zum Erfolg eines freien Gewebetransfers beitragen [9, 13]. Die Domäne bei Rekonstruktionen nach Tumorablationen im Kopf-Hals-Bereich liegt beim gefäßgestielten und freien Gewebetransfer.

Voraussetzungen für einen revaskularisierten Gewebetransfer

Das chronologische Patientenalter ist für die erfolgreiche Durchführung eines mikrovaskulären Gewebetransfers weniger wichtig als kardiovaskuläre und bronchopulmonale Begleiterkrankungen sowie der Nikotin- und Alkoholkonsum. Auch bei betagten Patienten im Alter von über 70 Jahren sind „free flaps“ technisch problemlos durchführbar, bei hochbetagten Patienten über 80 Jahre steigen jedoch die perioperative Morbidität und Mortalität deutlich. Im Rahmen des Tumorstagings und der Differenzialindikation für eine Free-flap-Rekonstruktion müssen internistische Komorbiditäten, insbesondere COPD, arterieller Bluthochdruck, vorausgegangene Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen, Klappenerkrankungen, Thromboembolien, Hepatopathien, Zirrhose, Pfortaderhochdruck, Adipositas, Diabetes mellitus und das Risiko eines postoperativen Alkoholentzug-Delirs unbedingt abgeklärt werden. Eine fortgeschrittene periphere arterielle Verschlusskrankheit oder anatomische Gefäßvarianten in der Donorregion kontraindizieren mitunter die Entnahmemöglichkeiten für einen Lappen (z. B. radialer Unterarm, Fibula). Zur Diagnostik sollten objektive Untersuchungstechniken mit hoher Sensitivität eingesetzt werden: Duplex-Dopplersonografie, NMR-Angiografie, gegebenenfalls DSA. Bei Sekundärrekonstruktionen oder bei Salvage- und Rezidiv-Operationen muss das Vorhandensein adäquater zervikaler Anschlussgefäße, vor allem venöser Drainagegefäße, mit den gleichen Methoden überprüft werden. Vorbestrahlungen sollen nach einer neueren Studie keinen Einfluss auf die Komplikationsrate eines freien Gewebetransfers haben [4]. Dagegen sprechen jedoch langjährige Erfahrungen mit extrem verzögerter Wundheilung und Infektionen nach Sofortrekonstruktionen post radiatio [6].

Rekonstruktive Verfahren – Zukunftsperspektiven

Die Neuentwicklungen in der Wiederherstellungschirurgie des Kopf-Gesicht-Hals-Bereiches sind vielfältig. Einige wenige seien hier ohne weitergehenden Kommentar mit Schlagworten gestreift:

- Präfabrizierte Lappen
- Zusammengesetzte Transplantationen
- Computergestützte Operationsplanung, Navigationstechniken, Robotik
- Tissue engineering und Endokultivierung von Gewebe [11, 20]
- Allogene revaskularisierte Transplantate: Gesichtsmodule, Zunge, Kehlkopf [1, 8, 16]
- Immunsuppression und Stammzelltransfer zur Minderung der Abstoßungsreaktion beim Transfer nichtparenchymatöser solider Organstrukturen.

Ein Großteil dieser Verfahren steckt trotz spektakulärer Anfangsmeldungen noch in den Kinderschuhen und hat bisher keinen Eingang in die Routine gefunden. Die technischen und ethischen Herausforderungen sind groß. Zukünftig zu erwarten ist jedoch eine drastische Vereinfachung der aktuellen chirurgisch-technischen Möglichkeiten auf der Grundlage eines für heutige Begriffe extremen biotechnologischen Aufwands.

Zusammenfassung

Rekonstruktive Verfahren lassen sich durch die Eigenschaften von Defekt und Kompatibilität des Donorgewebes für den Verschluss definieren. Der gefäßgestielte und mehr noch der revaskularisierte Gewebetransfer ist dabei ab mittleren Defektgrößen heute ebenso integraler Bestandteil komplexer plastischer Rekonstruktionen nach Tumorablationen im Kopf-Hals-Bereich, wie die Verwendung alloplastischer Materialien. Den gestiegenen Anforderungen an Funktion und Ästhetik wird mit innovativen Entwicklungen und Verbesserungen des Lappendesigns begegnet, die gleichzeitig für eine deutliche Verminderung der Hebedefektmorbidität sorgen. Perforatorlappen bieten seit einigen Jahren einen interessanten Ansatz dazu. Die mittlerweile verfügbaren Konzepte und die immer weiter reduzierten Komplikationsraten machen mikrochirurgische Rekonstruktionsmöglichkeiten heute zum dominierenden Therapieverfahren und nicht mehr, wie im Modell der rekonstruktiven Leiter oftmals postuliert, zur Ultima-Ratio-Behandlung.

Literatur

- 1 Baccarani A, Follmar KE, Das RR et al (2007) A pilot study in sub-SMAS face transplantation: defining donor compatibility and assessing outcomes in a cadaver model. *Plast Reconstr Surg* 119: 121–129
- 2 Boyd B, Mulholland S, Gullane P et al (1994) Reinnervated lateral antebraichial cutaneous neurosome flaps in oral reconstruction: are we making sense? *Plast Reconstr Surg* 93: 1350–1359, discussion 1360–1362
- 3 Brown JS, Shaw RJ (2010) Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol* 11: 1001–1008
- 4 Choi S, Schwartz DL, Farwell DG et al (2004) Radiation therapy does not impact local complication rates after free flap reconstruction for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 1308–1312
- 5 Cordeiro PG, Santamaria EA (2000) A classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects. *Plast Reconstr Surg* 105: 2331–2346; discussion 2347–2348
- 6 Cornelius CP, Hoffmann J, Krimmel M et al (1996) Plastisch rekonstruktive Chirurgie bei bestrahlten Patienten, Ergebnisse und Komplikationen. In: Schmelzle R (Hrsg) *Plastische und Wiederherstellungschirurgie – ein Jahrbuch*. Uni Med, Lorch, 402–407
- 7 Daniel RK, Taylor GI (1973) Distant transfer of an island flap by microvascular anastomosis. *Plast Reconstr Surg* 52: 111–117
- 8 Deveauchelle B, Badet L, Lengelé B et al (2006) First human face allograft: early report. *Lancet* 368: 204–208
- 9 Hölzle F, Rau A, Swaid S et al (2005) Simultanes nichtinvasives Monitoring mit Laser-Doppler-Flussmessung und Gewebespektrometrie bei fasziokutanen Radialislappen und osteokutanen Fibulatransplantaten. *Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie* 9: 290–299
- 10 Jewer DD, Boyd JB, Manktelow RT et al (1989) Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plast Reconstr Surg* 84: 391–403, discussion 404–405
- 11 Kermer Ch, Oeckher M (2004) Zungentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 116: 643–644
- 12 Lineaweaver WC (2005) Microsurgery and the reconstructive ladder. *Microsurgery* 25: 185–186
- 13 Matthias C (2005) Erste Ergebnisse zum Monitoring mikrovaskulär anastomosierter Radialistransplantate mittels laserinduzierter Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie. *Laryngorhinootologie* 84: 793–796
- 14 Millard DR (1986) *Principiplization of plastic surgery*. Little Brown & Company, Boston
- 15 Rosenthal E, Carroll W, Dobbs M et al (2004) Simplifying head and neck microvascular reconstruction. *Head Neck* 26: 930–936
- 16 Simionow M, Agaoglu G (2005) Allotransplantation of the face: how close are we? *Clin Plast Surg* 32: 401–410
- 17 Taylor GI (2003) The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. *Clin Plast Surg* 30: 331–342
- 18 Urken ML, Weinberg H, Vickery C et al (1991) Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 733–744
- 19 Urken ML, Moscoso JF, Lawson W et al (1994) A systematic approach to functional reconstruction of the oral cavity following partial and total glossectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 589–601
- 20 Warnke PH, Springer ING, Wiltfang J et al (2004) Growth and transplantation of a customized vascularized bone graft in man. *Lancet* 364: 766–770
- 21 Wei FC, Jain V, Celik N et al (2002) Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 antero-lateral thigh flaps. *Plast Reconstr Surg* 109: 2219–2226
- 22 Wei FC, Celik N (2003) Perforator flap entity. *Clin Plast Surg* 30: 325–329

Allgemeine Grundsätze der Strahlentherapie

S. Pigorsch, B. Röper, H. Wypior, F. Zimmermann

Die Strahlentherapie kann sowohl in kurativer als auch in palliativer Intention zur Behandlung von primären, rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt werden. In den frühen Tumorstadien (T1-2 N0 M0) bietet die Strahlentherapie eine realistische Chance auf Heilung, vergleichbar der nach radikalen operativen Verfahren. Die Wahl der Behandlungsmethode wird wesentlich durch die zu erwartenden Nebenwirkungen und einen möglichen Organerhalt mit guter Funktion beeinflusst. Dabei soll das therapeutische Vorgehen interdisziplinär und gemeinsam mit dem Patienten festgelegt werden. Wird die Indikation zur Radiotherapie gestellt, werden die Bestrahlungstechnik (perkutane oder interstitielle Radiotherapie) und das Fraktionierungsschema den individuellen Gegebenheiten angepasst. Die Konzepte der Strahlentherapie sollten sich in das gesamttherapeutische Prozedere einfügen. Möglich sind die alleinige Strahlentherapie oder ihre Kombination mit einer Chemotherapie prä- oder postoperativ – additiv oder adjuvant – sowie ein Einsatz unter palliativer Zielsetzung oder bei lokalen sowie lokoregionären Tumorrezidiven.

Indikation und Einsatz der Strahlentherapie

Primäre Radiotherapie

Eine alleinige Radiotherapie kann bei Tumoren in sehr frühen Stadien in kurativer Intention durchgeführt werden. Als Alternative zur primären Operation stützt sich die Entscheidung zur Radiotherapie auf vergleichbar gute Heilungsraten und die Möglichkeit eines guten funktionellen und ästhetischen Ergebnisses. Dabei sind die genaue Ausdehnung des Tumors, die exakte Histologie, seine Beziehung

zu kritischen Strukturen, der Allgemeinzustand und vor allem der Wunsch des Patienten zu berücksichtigen. Konventionell fraktionierte Schemata einer perkutanen Radiotherapie können bei frühen Larynx- oder Nasopharynxkarzinomen erfolgreich sein (z. B. 66 Gy Gesamtdosis in Einzeldosen von 2,0 Gy), interstitielle Therapien bei kleinen Tumoren der Lippen oder der Zunge.

Eine Indikation zur primären Strahlentherapie besteht bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, wenn multiple oder gravierende internistische Begleiterkrankungen vorliegen, die eine primäre Resektion oder den Einsatz einer simultanen Radiochemotherapie verbieten. Beim Einsatz einer alleinigen Strahlentherapie in der Behandlung lokal fortgeschrittener Tumoren ist ansonsten von einer palliativen Zielsetzung auszugehen. In diesen Fällen sollte eine Verbesserung der Therapieresultate durch eine Änderung des Fraktionierungsschemas angestrebt werden (z. B. eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie, siehe unten).

Im Einzelfall kann sich auch im metastasierten Stadium die Indikation zu einer lokalen Radiotherapie ergeben, wenn rasch ein lokaler palliativer Effekt erzielt werden soll und eine lokale Progression erwartet wird. In diesen Fällen können hypofraktionierte Schemata (z. B. 42 Gy Gesamtdosis in Fraktionen zu 3,0 Gy) eingesetzt werden.

Präoperative Radiotherapie

Mit der präoperativen Strahlenbehandlung werden verschiedene Ziele verfolgt:

- eine Sterilisation mikroskopischer Tumoranteile außerhalb der Resektionsgrenzen

- die Remission des Tumors (zumindest eine Volumenverkleinerung = Downsizing) zur Verbesserung der Resektabilität und
- eine bessere Verträglichkeit für die Normalgewebe aufgrund geringerer Strahlendosen.

Theoretisch verringert die Reduktion der Anzahl vitaler Tumorzellen eine intraoperative Tumorzell-dissemination. Um diesen Effekt zu erzielen, sind vermutlich etwa 50 Gy Gesamtdosis in konventioneller Fraktionierung auch bei Kopf-Hals-Tumoren notwendig. Trotz dieser theoretischen Argumente zugunsten einer präoperativen Strahlentherapie zeigte sich diese in einer vergleichenden RTOG-Studie (RTOG 73-03) [1] bezüglich der 5-Jahres-lokoregionären Rezidivrate (65 % vs. 48 %, $p = 0,04$) und des Überlebens (38 % vs. 33 %, $p = 0,1$) gegenüber einer postoperativen Radiotherapie unterlegen. Die alleinige präoperative Strahlentherapie wurde in der Routine daher schon frühzeitig weitgehend verlassen und sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. Im Einzelfall mag die Indikation gestellt werden, wenn es sich um junge Patienten handelt und bei lokal fortgeschrittenen Tumoren schon aufgrund der lokalen Symptomatik rein konservative Maßnahmen nicht ausreichend erfolversprechend scheinen; in diesen Fällen könnte anstelle einer definitiven oder präoperativen Radiochemotherapie eine hyperfraktionierte Strahlentherapie infrage kommen [2].

Im Gegensatz dazu gibt es weiterhin, auch aktuell, Studien zur präoperativen Radiochemotherapie, vor allem bei lokal fortgeschrittenen, aber noch denkbar resektablen Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx [3, 4, 5]. Hiermit wurden sehr gute lokale Tumorkontrollen und krankheitsspezifische Überlebensraten erzielt, sodass vergleichende Studien zu diesem Thema gerechtfertigt erscheinen. Bis zu deren Abschluss gilt das Vorgehen aber weiterhin als individueller Heilversuch außerhalb der Standards.

Postoperative Radiotherapie

Für lokal fortgeschrittene, resezierte Tumoren ist bei Vorliegen bestimmter, histopathologisch bestätigter Risikokonstellationen eine adjuvante Strahlentherapie sinnvoll. In der postoperativen Situation befinden sich höchstwahrscheinlich nur noch

wenige Tumorzellen in der ehemaligen makroskopischen Tumorregion und den umgebenden, nicht vollständig resektablen Lymphbahnen. Diese Tumorzellen könnten ohne eine Strahlentherapie proliferieren und den Ursprung eines lokoregionären Rezidivs darstellen. Es ist bekannt, dass die postoperative Strahlentherapie in der Lage ist, das lokoregionäre Rezidivrisiko zu senken und das Überleben zu verbessern. Bereits in den 1970er-Jahren wurden im Rahmen der RTOG 73-03-Studie [1] die Effekte einer präoperativen (50 Gy), postoperativen (60 Gy) und definitiven (65–70 Gy) Strahlentherapie auf Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und supraglottische Larynxkarzinome untersucht. Die 5-Jahres-lokoregionäre Kontrollrate war mit 65 % (vs. 48 % präoperativ) für die postoperativ bestrahlte Gruppe am besten. Im 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigten sich kaum Unterschiede (38 % vs. 33 %).

Die Indikation zur postoperativen Radiotherapie wird abhängig vom individuellen Rezidivrisiko gestellt:

- der Lokalisation und Größe des Primärtumors
- den Resektionsgrenzen (R0, R1, R2)
- einer vorliegenden Perineuralscheideninvasion (Pn1)
- einer Lymphangiainvasion (L1)
- dem Befall lokoregionärer Lymphknoten und deren Lokalisation sowie von
- einem möglichen extrakapsulären Wachstum befallener Lymphknoten.

Aus strahlenbiologischen Gründen (veränderter Gefäßstatus und dadurch bedingte relative Hypoxie mit Strahlenresistenz) sind in der postoperativen Situation höhere Gesamtdosen (60–66 Gy konventionell fraktioniert) gefordert als bei einer präoperativen Radiotherapie. Die postoperative Situation bietet den Vorteil der genauen Beschreibung der Tumorausdehnung im Operationsbericht und im histopathologischen Report. Diese werden vom Radioonkologen eingefordert, ggf. wird mit den Kollegen Rücksprache gehalten, um die präoperative Bildgebung mit den Berichten über die tatsächliche Tumorausdehnung abzugleichen. Dadurch können sämtliche Risikogebiete infolge inkompletter oder grenzwertiger Resektionen besser in der Zielvolumendefinition für die Boostvolumenplanung (Dosisboost) beachtet werden. Auch die Verteilung der tumorbefallenen und tumorfreien

Lymphknoten ist von Bedeutung. Die Bestrahlungsdosen können auf diese Weise individuell und risikoadaptiert verschrieben werden. Es wird nicht immer automatisch der gesamte zervikale Lymphabfluss behandelt, sondern es werden Regionen mit geringer Befallswahrscheinlichkeit (entweder aufgrund von Erfahrungen oder auf Basis der detaillierten Berichte) ausgespart, um eine dauerhaft gute Verträglichkeit der multimodalen Therapie zu ermöglichen. Zur Konturierung des zervikalen Lymphabflusses steht ein Atlas auf der Website der RTOG zur Verfügung. Des Weiteren wurden 2014 Konsensusempfehlungen von *Gregoire et al.* [6] zur Konturierung publiziert.

Ferner können anhand des histopathologischen Status Patienten selektiert werden, welche auf Grund geringer Risiken von einer adjuvanten Therapie nicht profitieren. Eine kombinierte Behandlung aus Operation und postoperativer Radiotherapie ist bei sehr frühen Tumorstadien (T1 G1-2 N0) für gewöhnlich nicht erforderlich und sollte nur bei knapper Tumorresektion indiziert werden, falls eine Nachresektion nicht ohne nennenswerte Erhöhung der Morbidität sinnvoll möglich ist.

Im Falle eines Tumors der Mundhöhle oder des Oropharynx mit Tumorbefall eines einzelnen zervikalen Lymphknotens mit weniger als 3 cm Größe und ohne Kapseldurchbruch wird man sich in Abhängigkeit von der Radikalität der Tumorresektion und der Neck Dissection für oder gegen eine adjuvante Strahlentherapie entscheiden, auch in Hinblick auf die Lebensqualität des betroffenen Patienten. Ein Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie für dieses Stadium (T1-2 N1) ist jedenfalls nicht belegt, wenn eine ausreichend sichere vollständige Tumorresektion erfolgte. Für diese Situation liegen kaum Literaturdaten zur klaren Indikationsstellung einer adjuvanten Strahlentherapie vor. Im Rahmen der laufenden DÖSAK pN1-Studie soll diese Fragestellung untersucht werden (Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. W. Wagner, Klinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Augustusplatz 2, D-55131 Mainz; Studienkoordinator: Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas). In diese Studie können Patienten mit den folgenden Kriterien eingeschlossen werden:

- Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und des Oropharynx bis zu einer pathohistologisch ermit-

telten Tumorgröße von maximal 4 cm unabhängig vom histologischen Differenzierungsgrad

- chirurgische Therapie in eindeutig tumorfreien Grenzen (R0-Resektion)
- histologisch nachgewiesene solitäre ipsilaterale Lymphknotenmetastase < 3 cm (pN1) ohne Lymphknotenkapseldurchbruch und ohne Lymphangiosis carcinomatosa im Tumorpräparat
- Allgemeinzustand, der eine Strahlentherapie ermöglicht (Karnofsky-Index ≥ 50) bzw. ECOG ≤ 2 .

Die Randomisierung erfolgt in einen Strahlentherapie- und einen Kontrollarm. Aufgrund des sehr seltenen Kollektivs können Patienten, die eine Randomisation ablehnen, aber dennoch mit einer Präferenz für Strahlentherapie oder Ablehnung einer Strahlentherapie an der Studie teilnehmen möchten, in einen prospektiven Beobachtungsarm der DÖSAK pN1-Studie eingeschlossen werden. Die Bestrahlung des Primärtumors und des befallenen Lymphabflussgebiets erfolgt mit einer Gesamtdosis am Primärtumorbett und in der Region des befallenen Lymphknotens von 59,4 Gy. Die Einzeldosis beträgt 1,8 Gy im Referenzpunkt je Fraktion. Die Fraktionierung beträgt 5 mal pro Woche (konventionelle Fraktionierung).

Vor allem Patienten mit Tumoren in intermediären Stadien (T3 bzw. N2 a-b) oder kritischer Lokalisation (z. B. T2 Hypopharynx) sollten mit Operation und postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden. Dabei rechtfertigt das Vorliegen der Risikofaktoren

- extrakapsulärer Lymphknotenbefall bzw.
- R1-Situation des Primärtumors

eine postoperative Radiochemotherapie, basierend auf zwei randomisierten Studien und deren detaillierter Metaanalyse [7, 8].

Die Zielvolumendefinition der Strahlentherapie hängt vom Ausmaß der initialen Tumorausdehnung und von der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung ab. Im Rahmen des postoperativen Therapiekonzepts sollten die maximalen Therapieoptionen ausgenutzt werden, da in der Rezidivsituation nur noch geringe Aussichten auf Heilung bestehen, allerdings unter Berücksichtigung möglicher bereits bestehender therapiebedingter Nebenwirkungen. Die adjuvante Strahlentherapie sollte so schnell wie möglich eingeleitet werden, da der Zeitraum von



CANCER DIVIDES. SO WE UNITE.

Varian's Mission ist die Erforschung und Entwicklung von Bestrahlungstechnologien, die Leben schützen und retten. Unser Ziel ist es mitzuhelfen, jedes Jahr 100'000 zusätzliche Krebspatienten zu retten. Um diese Herausforderung zu meistern, rüsten wir weltweit Spezialisten in der Krebstherapie mit modernsten Systemen für die Radiotherapie und Radiochirurgie aus.

Diese Systeme sind so gestaltet und ausgelegt, dass wir die Resultate und die Qualität der Behandlungen verbessern können und diese Therapien für mehr Patienten zugänglich sind.

der Tumorresektion bis zur letzten Strahlenbehandlung als prognostisch relevant gilt und eine Verlängerung über 13 Wochen hinaus zu deutlichen Einbußen der Heilungschancen führt [9, 10]; ggf. ist zur Kompensation eine akzeleriert-hyperfraktionierte Strahlentherapie sinnvoll, um den zeitlichen Verlust zumindest partiell auszugleichen.

Das Vorgehen bei weit fortgeschrittenen Tumoren (T3–T4) sollte individuell und interdisziplinär entschieden werden. Die Heilungsraten nach alleiniger, konventionell fraktionierter Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Tumoren sind sehr unbefriedigend. Lokoregionäre Rezidive treten bei bis zu über 75 % der alleinig bestrahlten Patienten auf. Wenn möglich sollte die alleinige Strahlentherapie hyperfraktioniert-akzeleriert appliziert werden. In den meisten Fällen wird man sich aber für eine simultane Radiochemotherapie entscheiden, bei der die Strahlentherapie entweder konventionell fraktioniert oder hyperfraktioniert-akzeleriert durchgeführt wird. Eine der definitiven Strahlenbehandlung vorangestellte reine Debulking-Operation hat zurzeit keinen wesentlichen Stellenwert, wenn nicht wenigstens eine R1-Resektion erzielt werden kann. Die postoperativ erforderlichen Strahlendosen liegen in denselben Bereichen wie bei einer primären Radiotherapie. Die Toxizität nimmt durch zwei aggressive Therapiekomponenten (Operation und Radiotherapie) beträchtlich zu. Es gibt bislang keinen Hinweis darauf, dass dieses Vorgehen außerhalb einer klinischen Studie gewählt werden sollte.

Tumorrezidive

In der Rezidivsituation gibt es verschiedene Therapieansätze, die maßgeblich durch die initiale Therapie und den Allgemeinzustand des Patienten bestimmt werden. Dazu gehören

- die postoperative Radiotherapie nach Rezidivchirurgie
- die kurative Radio(chemo)therapie (wenn bisher keine Strahlentherapie erfolgte)
- die palliative Rebestrahlung mit dem Ziel der vorübergehenden Tumorremission und vor allem Symptomlinderung (Analgesie) nach vorangegangener Strahlenbehandlung und
- die alleinige palliative Chemo- bzw. Antikörpertherapie.

In jedem Fall sollten alle sinnvollen Möglichkeiten einer nochmaligen Therapie erwogen werden, um keine Chance auf eine nochmalige kurative Therapie zu versäumen (siehe auch Kapitel Tumorrezidive und Zweitkarzinome).

Dosis und Fraktionierungsschemata

Entscheidenden Einfluss auf die Tumorremission, die lokale Tumorkontrolle und damit die Heilung nehmen die Gesamtdosis, das Fraktionierungsschema und die Gesamtbehandlungszeit der Strahlentherapie. Dies gilt für die primäre alleinige Radiotherapie, wohingegen der entscheidende Risikofaktor in der postoperativen Situation die Gesamtbehandlungszeit zu sein scheint. In frühen Tumorstadien (cT1-2 cN0 cM0) können in den meisten Regionen durch konventionell fraktionierte Schemata (5 x 1,8–2,0 Gy pro Woche) gute Tumorkontrollen und damit Heilungen erreicht werden. Die Situationen, bei denen ein Tumorbefall durch geänderte Fraktionierungskonzepte effektiver behandelt wird, werden in den Organkapiteln dargestellt (z. B. hypofraktionierte Strahlentherapie beim frühen Larynxkarzinom).

Wesentlich schlechtere Ergebnisse finden sich bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren nach konventioneller Fraktionierung. Mit diesem Schema (Gesamtdosen von circa 70 Gy in 7 Wochen) wird lediglich eine lokoregionäre Tumorkontrolle von gut 39 % nach 5 Jahren erzielt. Durch eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (Akzelerierung) (z. B. zusätzliche abendliche Einzeldosis für den Primärtumor) bei gleichzeitig leichter Erhöhung der Gesamtdosis und/oder eine Steigerung der Gesamtdosis bei gleichbleibender Gesamtbehandlungsdauer mit gleichzeitiger Reduktion der Dosis pro Fraktion (Hyperfraktionierung mit z. B. 2 x 1,2 Gy pro Tag bis 81 Gy) kann die Tumorkontrolle verbessert werden. Dies führt ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien und allgemeinen Überlebens. Im Rahmen eines hyperfraktioniert-akzelerierten Behandlungskonzepts ist mit einer Zunahme der Akuttoxizität zu rechnen, nicht jedoch mit einer Veränderung der Spättoxizität, wenn zur Erholung des Normalgewebes ein Zeitintervall von mindestens 6 Stunden, besser aber 8 Stunden zwischen den einzelnen Fraktionen eingeplant wird [11, 12, 13].

In sechs publizierten randomisierten Studien zur hyperfraktionierten Strahlentherapie bei lokal weit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren konnte eine signifikante Senkung der lokoregionären Rezidivraten (unter 50 %; Risikosenkung auf 0,35; 95 % Vertrauensbereich: 0,28–0,45) im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung gezeigt werden. In drei dieser Studien wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für die Hyperfraktionierung nachgewiesen (Reduktion der Mortalität um jeweils 30 %). Jedoch kam es in allen Studien zu einer Erhöhung der Akuttoxizität (CTC-Grad III–IV), vor allem der enoralen Mukositis. Unter adäquater Supportivtherapie heilten die Mukositiden folgenlos ab. Es war keine vermehrte Spättoxizität zu verzeichnen [12, 13].

Akzelerierte Therapiekonzepte (Reduktion der Gesamtbehandlungszeit durch Bestrahlung am Wochenende, Akzeleration zum Ende der Strahlentherapie) beinhalten eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit. In stark akzelerierten Behandlungskonzepten mit einer Verkürzung der Therapiedauer auf weniger als 4 Wochen wurde eine deutliche Senkung der Gesamtdosis vorgenommen, um die Akuttoxizität der Schleimhäute nicht zu überschreiten. Ebenso wie in den Studien zur Hyperfraktionierung trat eine erhöhte Akuttoxizität auf. In der Analyse der Langzeittoxizität der RTOG 90-03 [13] wurde gezeigt, dass die Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer unter 6 Wochen mit einer erhöhten Toxizität ab Grad 3 nach 5 Jahren einhergeht. Eine alleinige Akzelerierung erbrachte allerdings aus klinischer Sicht enttäuschende Ergebnisse bezüglich Überleben und lokaler Kontrolle. In der Metaanalyse von *Bourhis* et al. ergab sich ein 5-Jahres-Überlebensvorteil von 8 % für die Hyperfraktionierung, aber nur von 2 % für die Akzelerierung im Vergleich zur Normfraktionierung [12]. Eine Änderung der Fraktionierung im Vergleich zur Normfraktionierung zeigte in dieser Metaanalyse einen Vorteil in der lokoregionären Tumorkontrolle von 6,4 %, wobei sich dieser Vorteil vor allem auf die lokale und nicht die nodale Tumorkontrolle auswirkte. Den größten Benefit von einer Veränderung des Fraktionierungsschemas haben Patienten unter 50 Jahren.

Im Vergleich zwischen akzelerierter und hyperfraktionierter Strahlentherapie schneidet die akzelerierte Radiotherapie bezüglich lokaler und lokoregionärer Tumorkontrolle wie auch des Überlebens schlechter ab [13]. Allerdings existieren zu diesem

Thema keine aktuellen Metaanalysen, die auf Langzeitdaten basieren.

Die aktuell vorliegenden Studienergebnisse zur Therapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren konnten zumindest in Teilen eine weitere Verbesserung der Ergebnisse durch die simultane Applikation einer Chemotherapie begleitend zu einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie zeigen, wenngleich das optimale Konzept noch nicht gefunden wurde (siehe Kapitel Kombinierte Radiochemotherapie) [14, 15].

Der Einsatz der IMRT (intensitätsmodulierte Strahlentherapie) ermöglicht die Applikation eines simultan integrierten Boosts während einer Fraktion (SIB), was die zeitliche Belastung für die Patienten reduzieren kann. In diesem Konzept werden im Zielvolumen unterschiedliche Bestrahlungsdosen auf makroskopische Tumorareale (Primärtumor und Lymphknoten) und umgebende Zielvolumina (elektiv zu bestrahlender Lymphabfluss sowie Sicherheitssäume um den Primärtumor) appliziert. Beim Einsatz der SIB-Technik müssen während der Bestrahlungsserie über 6–7 Wochen mehrfach Kontrollplanungs-CTs durchgeführt werden, damit die Boostvolumendefinition gegebenenfalls nachjustiert werden kann. Aktuell existieren keine Publikationen von abgeschlossenen randomisierten Studien zum Vergleich einer normofraktionierten dreidimensionalen (3D) Strahlenbehandlung mit der IMRT (3D vs. IMRT) und mit der simultan integrierten Boostbestrahlung (3D vs. IMRT vs. SIB-IMRT).

Therapieplanung

Perkutane Strahlentherapie

Am häufigsten wird in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren die perkutane Strahlentherapie (mit Energien zwischen 6 und 10 Megaelektronenvolt [MeV]) mithilfe des Linearbeschleunigers (LINAC) eingesetzt. Kobaltgeräte werden kaum noch benutzt. Diese entsprechen dem Energiespektrum eines 4-MeV-LINAC. In der Planungsphase der Strahlentherapie sollte die Lagerung des Patienten sorgfältig überdacht werden, damit die optimale Erfassung des Zielvolumens (Primärtumor und zervikaler Lymphabfluss) unter bequemer Lagerung für den Patienten gewährleistet wird. Zur Immobili-

sation sind die Anfertigung einer individuellen thermoplastischen Maske, einer Fixationsschiene des Oberkiefers bzw. die Lagerung in einer Kopfschale unerlässlich. Das Maskenmaterial sollte im zu erwartenden Strahlengang dünn ausgezogen werden, damit kein wesentlicher Aufbaueffekt mit Erhöhung der Oberflächendosis (Hautdosis) auftritt.

Die Bestrahlungsplanung und -umsetzung sollte als intensitätsmodulierte Strahlentherapie auf Basis einer individuellen, CT-basierten Planung erfolgen, zumindest immer dann, wenn Lymphbahnen mit erfasst werden sollen und somit das Zielvolumen in seiner Ausdehnung sehr unregelmäßig geformt ist. In einigen, auch randomisierten Studien konnten bereits Vorteile durch die IMRT bezüglich geringerer Nebenwirkungen gezeigt werden, v. a. der Xerostomie [16]. Eine 3D-Bestrahlungsplanung ist nur noch in wenigen Situationen Standard.

Mithilfe von Multileaf-Kollimatoren ist es möglich, unterschiedliche Dosisintensitäten bei einzelnen Bestrahlungsfeldern zu realisieren und dadurch eine individuelle Verteilung der Strahlendosis im Tumorgewebe zu erreichen. Damit können theoretisch biologische Aspekte des Tumors, wie z. B. Tumorzelldichte bzw. Regionen aggressiven Tumorwachstums, berücksichtigt und gezielt mit höheren Strahlendosen behandelt werden. Gleichzeitig können so die Strahlendosen in kritischen Normalgeweben reduziert werden. Dies ist jedoch noch Gegenstand der Forschung und kein klinischer Standard.

Für seltene Tumoren der Schädelbasis (Chordome und Chondrosarkome) ist ein Vorteil schwerer Teilchen anzunehmen, auch wenn hierzu nur Phase-II-Studien vorliegen. Hier sind sowohl Vorteile der Dosisverteilung als auch eine höhere biologische Effektivität dieser Strahlenarten anzunehmen. Für den Einsatz der Protonentherapie existieren bisher keine Therapieergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Es liegen Ergebnisse zur Toxizität und zum Therapieansprechen aus unizentrischen Fallserien zur Protonenbehandlung, oftmals gemischt mit Photonenstrahlen, zu Nasenhöhlen-, Nasennebenhöhlen- und Olfaktoriusneuroblastomen vor. Kleinere Fallserien berichten über den Einsatz der Protonenstrahlung bei Nasopharynxkarzinomen, Mukosamelanomen und Oropharynxkarzinomen.

Die meisten Ergebnisse weisen auf eine gute Lokalkontrolle bei vertretbarem Toxizitätsprofil hin.

Eine weitere Therapiemöglichkeit bietet der Einsatz von Neutronenstrahlung, vor allem für Patienten mit Speicheldrüsentumoren, inkomplett resezierten Tumoren sowie bei Lokalrezidiven. Der biologische Effekt beruht auf dem hohen Ausmaß deponierter Energie im Zielgewebe und damit der Zunahme von Doppelstrangbrüchen sowie der Unabhängigkeit von der Gewebsoxygenierung (Wirksamkeit im hypoxischen Milieu). Vor allem bei irresektablen Rezidivtumoren scheint die Neutronen- der Photonentherapie überlegen zu sein, dasselbe gilt für Speicheldrüsentumoren (siehe gesondertes Kapitel).

Behandlung des zervikalen Lymphabflusses

Auch ein klinisch unauffälliger zervikaler Lymphabfluss trägt das Risiko für einen mikroskopischen Tumorbefall, abhängig von Größe, Lage und Art des Primärtumors. Durch die Applikation von 45–50 Gy Gesamtdosis kann eine Sterilisation von Tumorzellen und damit eine bis zu 90 %ige Lokalkontrolle von subklinisch befallenen Regionen erreicht werden [17].

Die Wahl des zu bestrahlenden Zielvolumens richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors und der vorangegangenen Therapie (Neck Dissection versus Exploration versus Bildgebung). Moderne Techniken erlauben auch die Aussparung kleinerer, aber relevanter Regionen am Hals, wenn das Risiko für einen subklinischen Befall als gering eingestuft wird und eine Schonung relevanter empfindlicher Gewebe (z. B. Speicheldrüsen zur Prävention der Xerostomie) sinnvoll erscheint [18].

Die adjuvante Radiotherapie sollte spätestens 6 Wochen postoperativ begonnen werden und möglichst bis 13 Wochen nach Operation abgeschlossen sein, da ansonsten mit einer höheren Rate von Lokalrezidiven zu rechnen ist. Bei Hinweis auf einen Tumorbefall des lymphonodulären Abflusses sind höhere Strahlendosen (circa 60 Gy) in diesen Bereichen erforderlich, wobei mit einer höheren Rate an Akut- und Spättoxizitäten zu rechnen ist. Große Lymphknotenmetastasen müssen in der Primärtherapie mit denselben Gesamtdosen behandelt werden wie der Primärtumor. In der adjuvanten Situation erfolgt die Dosierung risikoadaptiert,

wobei vor allem Regionen resezierter Lymphknoten mit Kapseldurchbruch eine höhere Gesamtdosis erhalten sollten (bis 64 Gy).

Interstitielle und intrakavitäre Strahlentherapie

Für Behandlungen von Tumoren der Lippen, der Mundhöhle und der Haut können interstitielle oder intrakavitäre Implantate eingesetzt werden [19]. Ihr Einsatz erfolgt zur lokalen Dosiserhöhung (Boost) zum Ende der perkutanen Radiotherapie, als lokale Therapie im Rahmen einer Tumorsektion früher oder intermediärer Tumorstadien oder als alleinige Behandlung in frühen Tumorstadien. Von Bedeutung ist eine enge und gute Zusammenarbeit von Radioonkologen und kooperierenden chirurgischen Disziplinen (HNO-Heilkunde, MKG-Chirurgie), da nur dann und bei entsprechender Erfahrung gute Ergebnisse erzielt werden. Aus diesem Grund gibt es nur wenige Zentren in Deutschland, die eine gute Therapie mit optimaler Therapieplanung anbieten können (Auskunft bei der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, DEGRO).

Bei der Planung der Brachytherapie sollte beachtet werden, dass die Quelle wenigstens 5 mm vom Mukoperiost der Mandibula entfernt sein sollte, um die Gefahr einer Osteoradionekrose so gering wie möglich zu halten. Im Einzelfall sind individuelle Abschirmungen anzufertigen. Im Rahmen der Brachytherapie kommen verschiedene Behandlungstechniken zur Anwendung:

Interstitielle Nadelimplantation

Das Radioisotop ^{192}Ir kann sowohl im Rahmen der LDR-(low dose rate)-Brachytherapie als auch im Rahmen der HDR-(high dose rate)-Brachytherapie oder PDR-(pulse dose rate)-Brachytherapie verwendet werden. Unterschiede bestehen in der pro Zeiteinheit applizierten Dosis, dem Zeitschema und der Liegedauer der interstitiellen Nadeln. Die klinischen Ergebnisse sind gleich, die Art der Anwendung ist vor allem vom Erfahrungsschatz des anwendenden Strahlentherapeuten abhängig. ^{192}Ir ist flexibel und kann aufgrund des geringen Durchmessers in kleinsten Nadeln untergebracht werden. Es gibt eine Gammastrahlung von im Mittel 0,35 MeV Energie ab. Die Halbwertstiefe beträgt 2 mm. Dieses interstitielle Verfahren wird vor allem bei Tumoren der Lippe, der

Zunge und des Mundbodens eingesetzt, wenn kein enger Kontakt zum Knochen besteht. Die Applikation kann bei kleinen Tumoren vor allem an der Lippe auch in Lokalanästhesie vorgenommen werden. Eine alleinige Brachytherapie ist für kleine Tumoren sinnvoll einsetzbar.

Endoluminale Einlage von Plastiktuben

Im Bereich des Gaumens und des Nasopharynx können durch die Mund- oder Nasenhöhle Plastikschläuche eingelegt werden, die sich direkt dem Tumor anlegen. Im Afterloading-Verfahren werden diese Schläuche mit radioaktiven Strahlern (^{192}Ir) beladen und die Tumoren von der Oberfläche her bestrahlt. Bei oberflächlich gelegenen Tumoren können sehr gute Tumorkontrollraten bei geringen Nebenwirkungen erzielt werden. In der Regel wird diese Therapie in Kombination mit einer perkutanen Radiotherapie oder als Rezidivbehandlung eingesetzt, wenn die Möglichkeiten einer nochmaligen perkutanen Strahlentherapie ausgeschöpft sind.

Seidenfadentechnik

Diese Technik wird vor allem bei kleinen Tumoren der Haut und der Augenlider verwendet, um gute ästhetische Ergebnisse zu erzielen. In geflochtene Seide werden 0,3 mm dicke ^{192}Ir -Stifte eingebracht. Der Tumor wird mit dem Seidenfaden durchwirkt, nach Applikation der Dosis wird der Faden durch Zug wieder entfernt.

Verlauf nach Strahlentherapie

Die Tumorremission nach Strahlentherapie hängt von vielen Faktoren ab: der relativen Tumorzell-dichte, dem Stromagewebsanteil, der Fähigkeit der Tumorzellen zur Repopulierung, der Zellumsatz-rate sowie der Fähigkeit, lokale avitale Tumorzellen abzubauen. Aus diesem Grund variiert die prognostische Bedeutung eines Tumorrestes nach Ende der Therapie in Abhängigkeit von Tumorhistologie, -grading und -lokalisierung. Obwohl ein in der Bildgebung darstellbarer Tumorrest am Ende der Therapie mit einer verminderten lokoregionären Tumorkontrollwahrscheinlichkeit verbunden ist, bedeutet dies jedoch nicht *per se*, dass es zu einem lokoregionären Rezidiv kommen muss [20, 21]. Da die klonogene Fähigkeit von sichtbaren Tumorresten

direkt nach Strahlentherapie bislang nicht beurteilbar ist, sollte auf engmaschige Kontrollen innerhalb der ersten 6 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie verzichtet werden, um den Patienten nicht unnötig zu verunsichern. Persistieren jedoch pathologisch veränderte Lymphknoten länger als 6 Wochen nach Radio- oder Radiochemotherapie, sollte eine Salvage-Operation ernsthaft erwogen werden.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Bei radiogen bedingten Nebenwirkungen am Normalgewebe unterscheidet man die akut einsetzende Toxizität bereits circa 2–3 Wochen nach Beginn der Radiotherapie bis zum 3. Monat nach Ende der Therapie und die Spättoxizitäten oder chronischen Strahlenfolgen, welche 3 Monate nach Strahlentherapieabschluss oder später im weiteren Leben einsetzen und dauerhaft persistieren können. Akute Strahlenreaktionen heilen im Allgemeinen nach Beendigung der Strahlentherapie innerhalb von circa 2–3 Wochen folgenlos ab. Sie entstehen durch eine verminderte Zellproliferationsrate bei gleichzeitig größerem Zellverlust. Zusätzlich entwickelt sich im Gewebe eine Entzündungsreaktion. Treten Vernarbungen aufgrund schlecht ausheilender Akuttoxizitäten auf und gehen diese in chronische Strahlenfolgen über, so spricht man von „consequential late effects“ (konsekutiven Spätfolgen).

Chronische Strahlenschäden treten mit einer Verzögerung zur Bestrahlung auf, sind nicht reversibel und oftmals progredient [22]. Sie werden durch Umbauvorgänge im Gefäßbett (Obliteration von Kapillaren, damit Verschlechterung der Nährstoffzufuhr, Ausprägung von Teleangiektasien) und dadurch bedingte Gewebnekrosen mit konsekutiver Fibrosierung und Verödung kleiner Lymphgefäße induziert.

Die Höhe der Einzeldosis determiniert die chronische Toxizität und die Gesamtbehandlungszeit die akute Toxizität. Allerdings ist zu beachten, dass jedes Gewebe eine eigene Radiosensitivität aufweist und sich auch verschiedene Individuen hinsichtlich ihrer Strahlenempfindlichkeit unterscheiden. Im Kopf-Hals-Bereich gibt es verschiedene Normalgewebe, die sich in ihrer Strahlenempfindlichkeit unterscheiden und die zu applizierende Fraktionsdosis und Gesamtdosis limitieren. Bei

hyperfraktioniert-akzelerierten Therapiekonzepten, d. h. zwei Bestrahlungsfraktionen pro Tag, ist auf ein Zeitintervall von mindestens 6 Stunden, besser aber 8 Stunden zu achten. Diese Intervalle sind notwendig, damit das Normalgewebe durch Reparaturmechanismen eine zweite Bestrahlung besser toleriert.

Chronische Nebenwirkungen sind durch radiogen bedingte Effekte auf langsam proliferierende Gewebe, wie das Gefäßendothel, Bindegewebe, Knochen und zentrales Nervensystem zu erklären. Die Toleranzdosen der spät reagierenden Gewebe unterscheiden sich beträchtlich und müssen in Abhängigkeit vom zu bestrahlenden Zielvolumen, der Wahl der Bestrahlungstechnik, Fraktionierung und Gesamtdosis der Strahlentherapie berücksichtigt werden. Diese Gewebe zeigen eine langsame Reparaturfähigkeit, sodass hohe Einzeldosen vermieden und bei hyperfraktionierten Schemata wenigstens 6 Stunden Erholungszeit zwischen den täglichen Fraktionen liegen sollten. Zu den chronischen Nebenwirkungen zählen: Xerostomie, Hautfibrose, Teleangiektasien, zervikales Lymphödem sowie Osteoradionekrosen. Der Einschluss von Speicheldrüsen in das Bestrahlungsfeld führt in den meisten Fällen zur Ausprägung einer irreversiblen, persistierenden Xerostomie. Zusätzlich kommt es zur Veränderung der Speichelzusammensetzung (> 60 % der Eiweißsekretion, Beeinträchtigung der bakteriziden Eigenschaften des Speichels). Die Umbauvorgänge in der Speicheldrüse beginnen sehr früh während der Strahlentherapie (ab circa 10 Gy). Zusätzlich zur Xerostomie kommt es zu einer transienten Dysgeusie (ab 30 Gy bei konventionell fraktionierter Strahlenbehandlung) – vor allem der Geschmacksqualitäten salzig und bitter [23]. In fast allen Fällen ist eine weitgehende Rückbildung der Dysgeusie innerhalb von Wochen bis zu 12 Monaten nach Ende der Radiotherapie zu beobachten. Infolge der veränderten bzw. fehlenden Salivation tritt eine Verschiebung der Mikroflora auf. Dies verstärkt die direkten kariösen Effekte der Strahlentherapie. Zahnsanierungen sind daher und auch zur Osteonekroseprophylaxe vor einer Strahlentherapie durchzuführen (spätestens circa 14 Tage vor Beginn der Therapie) [24, 25]. Zahnimplantate und Zahnfüllungen können bei Photonenbestrahlung durch die Entstehung von Sekundärelektronen zur Verstärkung der enoralen Mukositis, vor allem im Wangenbereich, führen. Um einen adäquaten

Abstand zwischen Zähnen und Wangenschleimhaut einzuhalten, wird die Anpassung von Kunststoff-Zahnschienen, sogenannten Strahlenschutzschienen, empfohlen. Nach Abschluss der Strahlentherapie sollten nachts optimal angepasste Zahnschienen getragen werden, um Fluor zur Kariesprophylaxe zu applizieren.

Dennoch kann das Auftreten einer Osteonekrose nicht ausgeschlossen werden. Die Therapie von infizierten Osteonekrosen besteht in der Resektion avitaler Knochenanteile (Sequestrotomie). Eine perioperative Antibiotikaphylaxe sollte obligat erfolgen. Die Vorteile eines präoperativen Einsatzes einer hyperbaren Sauerstofftherapie sind nicht gesichert. Eine Osteonekrose scheint häufiger bei zahntragenden Patienten aufzutreten, sodass einige Kliniken vor Beginn der Strahlentherapie eine weitgehende Extraktion der Zähne fordern; allerdings ist dieses Vorgehen nicht zuverlässig durch klinische Studien untermauert. Zahnextraktionen nach Abschluss der Strahlenbehandlung führen bei bestehenden Nekrosen zu einem deutlichen Anstieg des Infektionsrisikos. Daher sollte dieses Vorgehen sorgfältig zwischen den Fachdisziplinen abgestimmt und nur durch Experten vorgenommen werden [26]. Des Weiteren können auch Weichgewebsektrosen als chronische Nebenwirkungen auftreten. Zur Therapie scheint eine Kombination aus hyperbarer Sauerstofftherapie mit anschließender Resektion und Implantation von Schwenklappen aus nicht bestrahlten Gebieten sinnvoll.

Literatur

- Kramer S, Gelber RD, Snow JB et al (1987) Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 10(1): 19–30
- Lindholm P, Valavaara R, Aitasalo K et al (2006) Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 78: 146–151
- Persanidis C, Sulzbacher I, Mittlböck M et al (2013) Survival of patients with pathologic T0 N+ oral and oropharyngeal cancer after neoadjuvant therapy and surgery: the minority report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115: 293–298
- Klug C, Wutzl A, Kermer C et al (2005) Preoperative radiochemotherapy and radical resection for stages III and IV oral and oropharyngeal cancer: outcome of 222 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 143–148
- Klug C, Berzaczy D, Voracek M et al (2008) Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg* 36: 75–88
- Grégoire V, Ang K, Budach W et al (2014) Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 110(1): 172–181
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27(10): 843–850
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al (2012) Long-term follow-up of the RTOG 9501/Intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: 1198–1205
- Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T et al (2003) Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 399–412
- Muriel VP, Tejada MR, Luna del Castillo DD (2001) Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 60: 137–145
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al (2000) A radiation therapy oncology group (RTOG) phase-3-randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (48): 7–16
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al (2006) Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368: 843–854
- Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK et al (2014) Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(1): 13–20
- Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H et al (2006) Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1308–1316
- Nguyen-Tan P, Zhang E, Wheeler RH et al (2013) A phase 3 trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas (RTOG 0129): Long-term report of efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87: S56–S57

- 16 Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al (2011) Parotid-sparing intensity-modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12: 127–136
- 17 Fletcher GH (1984) Irradiation of subclinical disease in the draining lymphatics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 939–942
- 18 Doornaert P, Verbakel W, Rietveld DHF et al (2011) Sparing the contralateral submandibular gland without compromising PTV coverage by using volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol* 6: 74
- 19 Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C et al (2009) GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 91: 150–156
- 20 Barkely Jr HT, Fletcher GH (1977) The significance of residual disease after external irradiation of squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Radiology* 124: 493–495
- 21 Fazekas JT, Sommer C, Kramer S (1983) Tumour regression and other prognostic factors in advanced head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 957–964
- 22 Baumann M, Herrmann T (1997) Outcome of CHART radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck and in non-small cell bronchial carcinoma. *Strahlenther Onkol* 173: 341–343
- 23 Mossman KL, Shatzman AR, Chencharick JD (1981) Effects of radiotherapy on human parotid saliva. *Radiat Res* 88: 403–412
- 24 Bedwinek JM, Shokovsky LJ, Fletcher GH et al (1976) Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso- and oropharynx. *Radiology* 119: 665–667
- 25 Dörr W, Riesenbeck D (2000) Mundhöhle. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Urban & Vogel, München, 130–142
- 26 Seegenschmiedt MH, Dörr W (2000) Knochen und Gelenke. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH (Hrsg.) Nebenwirkungen in der Radioonkologie. Urban & Vogel, München, 211–218

Grundzüge der systemischen Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren – Chemotherapie/Targeted Therapy

U. Keller, U. Langenkamp, A. Völkl, F.S. Oduncu

Die Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) sind prinzipiell hochgradig chemotherapiesensible Tumoren, was durch zahlreiche Studien in der neoadjuvanten Situation und bei nicht vorbehandelten primär metastasierten Tumoren gezeigt wurde (zusammengefasst in [1, 2]). Deshalb wurden und werden in zahlreichen Studien auch neoadjuvante Chemotherapiekonzepte untersucht. Ein wesentliches Ziel der Behandlung ist neben der Verlängerung des tumorfreien und des Gesamtüberlebens auch der Organ- und Funktionserhalt. Erschwert wird die Interpretation der Ergebnisse durch sekundäre chirurgische Salvage-Maßnahmen sowie, hinsichtlich Funktionserhalt, durch das Auftreten von späten Komplikationen.

Individuelle Therapiekonzepte sollten in interdisziplinären Tumorkonferenzen erarbeitet werden. Auch die Rolle des HPV-Status wird bei stetig zunehmender Datenlage zukünftig möglicherweise für die Entscheidungsfindung und Beratung des Patienten herangezogen werden können.

Überblick zum Einsatz der systemischen Therapie

Neoadjuvante oder Induktionschemotherapie

Die Chemotherapie in der neoadjuvanten Situation (auch: Induktionschemotherapie) lokal fortgeschrittener SCCHN hat als Zielsetzung die Verkleinerung des Primärtumors, das Ansprechen der befallenen lokoregionären Lymphknotenfiliae sowie die Verminderung der Rate an Fernmetastasierung. Nachfolgend zur initialen Chemotherapie ist immer eine lokale radioonkologische oder chirurgische Behandlung notwendig, da die alleinige

Chemotherapie zwar ein Ansprechen bis hin zur kompletten Remission erzielen kann, aber ohne definitive lokale Behandlung ein Rezidiv auftreten wird. Zahlreiche verschiedene Therapieschemata wurden in klinischen Studien evaluiert.

Hierbei konnte anhand mehrerer randomisierter Phase-III-Studien [3–6] sowie einer Metaanalyse [7] gezeigt werden, dass eine Kombination eines Taxans mit Cisplatin und 5-FU (TPF) der alleinigen Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU (PF) hinsichtlich Ansprechrate, aber auch Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, lokoregionärer Rezidivrate sowie Fernmetastasierung überlegen ist. Einschränkend muss dabei festgehalten werden, dass im Rahmen der genannten Studien die sich an die Induktion anschließende definitive lokale Therapie nicht konsequent nach evidenzbasiert besten verfügbaren Standards durchgeführt wurde. Die definitive Behandlung von Primarius und regionalen Lymphknoten stellt jedoch den wichtigsten prognostischen Faktor in Bezug auf das Überleben bei lokoregionär fortgeschrittenen SCCHN dar, sodass der Stellenwert einer neoadjuvanten Vorbehandlung in diesem Setting bezüglich des Überlebens und der anderen Parameter anhand der genannten Studien nicht sicher beantwortet werden kann.

Weitere Studien, die einen potenziellen Nutzen einer neoadjuvanten Induktionstherapie vor der definitiven kombinierten Radiochemotherapie gemäß gültigen Standards evaluierten, konnten bislang keinen Zusatznutzen belegen [8–10].

Eine Induktionstherapie kommt daher nach derzeitigem Erkenntnisstand vor allem als Einzelfallentscheidung in Betracht entweder mit dem Ziel des Organ- und Funktionserhalts (Larynx) oder bei fort-

Länger leben?

Wir nehmen das **persönlich.**



Signifikanter Überlebensvorteil unter ERBITUX beim mCRC mit RAS-Wildtyp¹ und Kopf-Hals-Tumoren^{#2-4}

ERBITUX®
CETUXIMAB
See the difference

Merck Serono Oncology | Combination is key™

¹In Kombination und im Vergleich mit FOLFIRI

²In Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei rezidivierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie; in Kombination mit Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie.

³ Ciardiello et al., J Clin Oncol 32:55, 2014 (suppl); abstr 3506 ⁴ Verma et al., N Engl J Med 2008; 359:1116-1127. ⁵ Bonner et al., N Engl J Med 2006; 354:567-78. ⁶ Bonner et al., Lancet Oncol 2010; 11:21-28

ERBITUX® 5 mg/ml Infusionslösung. Bezeichnung des Arzneimittels: ERBITUX® 5 mg/ml Infusionslösung. Wirkstoff: Cetuximab – gentechn. hergest. chimärer monokl. IgG1-Antikörper. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Merck KGaA, 64271 Darmstadt. ERBITUX® is a trademark of ImClone LLC, a wholly-owned subsidiary of Eli Lilly and Company, used under license by Merck KGaA, Darmstadt, Germany. **Vertrieb in Deutschland:** Merck Serono GmbH, Alsterdamm-Str. 17, 64289 Darmstadt. **Zusammensetzung:** 1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Cetuximab. Durchstechflaschen mit 20 ml u. 100 ml Infusionslösung. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Glycerin, Polysorbat 80, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Z. Behandl. d. metastasierenden EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierenden Kolorektalkarzinoms m. Ras-Wildtyp in Komb. m. Irinotecan-basierter Chemotherapie od. als Erstlinienbehandlung in Komb. m. FOLFIRI od. als Monotherapie b. Pat. nach Versagen einer Ther. m. Oxaliplatin u. Irinotecan u. Irinotecan-Unverträglichk. Z. Behandl. v. Pat. m. Plattenepithelkarzinom im Kopf- u. Halsbereich in Komb. m. Strahlenther. für lokal fortgeschritt. Erkrank. In Komb. m. platinbasierter Chemother. für rez. u./od. metastasierende Erkrank. **Gegenanzeigen:** Bek. schw. Überempfindlichkeitsreakt. (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab. Komb. v. ERBITUX m. Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie b. Pat. m. metast. Kolorektalkarzinom m. Ras-Mutation od. unbekanntem Ras-Mutationsstatus. Gegenanzeigen für gleichzeitig angewand. Chemother. od. Strahlenther. beachten. **Vorsichtsmaßnahmen u. Warnhinweise:** Häufig schw. Infusionsbed. Reaktionen einschließl. anaphylaktischer Reakt., die in einigen Fällen zum Tode führen. Häufig einhergehend mit Bronchospasmus u. Urticaria. Auftreten auch bei Prämedikation mögl. Engmaschige Beobachtung vor allem während der ersten Anwendung. B. schwer. Infusionsbed. Reaktionen sofortiger u. dauerhafter Behandlungsabbruch m. Cetuximab erforderlich. Ggf. sind Notfallmaßnahmen zu ergreifen. Einige dieser Reakt. können anaphylaktischer od. anaphylaktoider Natur sein od. ein Zytokinreleasesyndrom (CRS) darstellen. Bes. Vorsicht b. Pat. m. reduz. Allgemeinzustand u. bestehenden Herz-Lungen-Erkrank. B. interstieller Lungenerkrank. Ther.abbruch. Entspr. klin. Praxisleitlinien ggf. prophylakt. Gabe v. oralen Tetrazy-

klinen u. top. Anw. feuchtigkeitsspend. 1%igen Hydrocortisoncreme. B. Auftreten v. schwerwiegenden Hautreakt. (z.B. Grad 3) Unterbrechung der Cetuximab-Ther. b. wiederholt. Auftreten Dosisredukt. erforderl. n. 4. Wiederauftreten engedühter Ther.abbruch. Kontrolle d. Elektrolytserumwerte empfohlen, falls erforderl. Elektrolytersatz. Kardiovaskul. Status u. Allgemeinzustand berücksichtigen, da erhöhte Häufigk. schwerer und gelegentl. tödl. kardiovask. Ereignisse. B. ulzerativer Keratitis augenärztl. Kontrolle. Behandl. m. Cetuximab unter- od. abbrechen. **Schwangerschaft u. Stillzeit:** Anwend. in d. Schwangersch. nur, wenn potent. Nutzen mögl. Risiko rechtfertigt. Keine Anwend. während der Stillzeit. Bis 2 Monate nach Absetzen nicht stillen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 1/10): Hautreaktionen [akneartiger Hautausschlag u./od. Juckreiz, Hauttrockenheit, Hautabschuppung, Hypertrichose od. Nagelstörungen, Einzelfälle v. Hautnekrosen], Hypomagnesiämie, leichte bis mittelschw. infusionsbedingte Reakt. (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Schwindel, Atemnot), Mukositis (darunter einige schwere Fälle), kann zu Epistaxis führen; Anstieg der Leberenzymwerte. Häufig (≥ 1/100, < 1/10): Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, Hypokaliämie, Anorexie, Gewichtsverlust, schw. infusionsbedingte Reaktionen (in einigen Fällen mit tödl. Verlauf), Müdigkeit. Gelegentlich (< 1/1000, < 1/100): Blepharitis, Keratitis, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, interstielle Lungenerk. Sehr selten (< 1/10000): Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse. Häufigkeit nicht bekannt: Aseptische Meningitis, Superinfekt. v. Hautläsionen m. nachfolgenden Komplikationen (z. B. Cellulitis, Erysipel, staphylogenes Lyell-Syndrom (Staphylococcal scalded skin syndrome), nekrotisierende Faszitis od. Sepsis). In Komb. m. platinbasierter Chemother. erhöhtes Risiko für schw. Leuko- u. Neutropenie m. infek. Komplikationen, in Komb. m. Fluoropyrimidinen häufiger kardiovask. Ischämien u. Hand-Fuß-Syndrom. In Verbindung m. lokaler Bestrahlung d. Kopf- u. Halsbereiches, zusätzl. für Strahlentherapie typ. Nebenwirkungen (wie Mukositis, Strahlendermatitis, Dysphagie od. Leukopenie, hauptsächlich in Form v. Lymphozytopenie). Anzahl d. Meldung v. schw. akuter Strahlendermatitis, Mukositis, verzögerten strahlungsbed. Nebenw. etwas höher in Komb. m. Cetuximab. **Dosierung:** ERBITUX wird einmal wöchentl. verabreicht. Initialdosis: 400 mg Cetuximab/m² KO (Initialdosis sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit v. höchstens 5 mg/min gegeben werden, empf. Infusionsdauer: 120 Min.), danach 1 x wöchentl. 250 mg/m² KO (Infusionsdauer 60 Min.). Infusionsgeschwind. v. 10 mg/min nicht überschreiten. Verabreichung l.v. Anwend. v. ERBITUX stets unter Aufsicht eines in der Anwend. v. antineoplast. Arzneimitteln erfahrenen Arztes. Engmaschige Überwachung während u. mind. 1 Std. n. Infusion. Ausrüstung f. Notfallmaßnahmen muss vorhanden sein. **Prämedikation:** Vor 1. Infusion mind. 1 Stunde vor Cetuximab-Verabreichung Vorbehandl. mit Antihistaminikum u. Kortikosteroid. Prämedikation auch vor allen weit. Infusionen empfohlen. Ras-Mutationsstatus muss vor 1. Infusion nachgewiesen sein. Nähere Angaben s. Fach- und Gebrauchsinformation. Stand: Dezember 2013.



Merck Serono ist eine Sparte von Merck



geschrittener Erkrankung mit hohem Risiko für ein lokales Therapieversagen oder bei Fernmetastasierung sowie im Rahmen von Studien.

Chemotherapie im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie

Neben der neoadjuvanten/Induktionschemotherapie vor der definitiven lokalen Behandlung wird die Chemotherapie im Rahmen definitiver simultan kombinierter radiochemotherapeutischer Konzepte eingesetzt. Darunter wird eine alleinige nichtoperative Behandlung mit einem kurativem Therapieziel verstanden. Die Chemotherapie wirkt dabei insbesondere über einen strahlensensibilisierenden Effekt auf das Tumorgewebe und erhöht die Wirksamkeit der Strahlentherapie. Zahlreiche Phase-III-Studien konnten die Wirksamkeit dieser kombinierten Behandlung hinsichtlich einer Reduktion von lokoregionären Rezidiven und der Fernmetastasierung zeigen. Die Ergebnisse wurden in zwei konsekutiven Metaanalysen zusammengefasst [11, 12]. Demnach stellt die definitive simultane Radiochemotherapie eine Standardtherapieoption bei lokal fortgeschrittenem SCCHN dar (siehe Kapitel Kombinierte Radiochemotherapie).

Palliative Chemo- und Antikörpertherapie bei lokal rezidiviertem oder fernmetastasiertem Plattenepithelkarzinom (r/mSCCHN)

Im Falle eines Tumorrezidivs nach initialer lokaler Behandlung sowie bei primär fernmetastasiertem SCCHN kommt als palliative Therapieoption die Chemotherapie in Betracht. Bei Patienten mit alleinigem Lokalrezidiv sollte vor Einleitung dieser palliativen Therapiemaßnahme nochmals die Option einer lokalen Therapie interdisziplinär evaluiert werden (z. B. Re-Bestrahlung). Nach Indikationsstellung zur palliativen Chemotherapie sollte mit jedem Patienten ein detailliertes Gespräch zu realistischen Therapiezielen (Lebensverlängerung, Verbesserung von Lebensqualität) geführt werden, in dem auch die zusätzlichen Belastungen durch die Therapie erläutert werden.

Für motivierte Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit ausreichenden Organfunktionen stellt die kombinierte Antikörper-Chemotherapie mit Cetuximab + Cisplatin(Carboplatin)/5-FU den aktu-

ellen Therapiestandard dar. In der zugrunde liegenden randomisierten Phase-III-Studie EXTREME [13] wurden die Patienten randomisiert zwei Studienarmen zugeteilt: einer alleinigen Chemotherapie mit Cisplatin (100 mg/m²) oder Carboplatin (AUC5) plus 5-FU (1000 mg/m²/Tag, Tag 1–4) oder dem experimentellen Arm mit zusätzlicher wöchentlicher Applikation des EGFR-Antikörpers Cetuximab (initial 400 mg/m², danach 250 mg/m²), gefolgt von einer Cetuximab-Erhaltungstherapie (250 mg/m²) bis zum Progress. Diese Studie zeigte unter der Behandlung mit Cetuximab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Ansprechen (36 % vs. 20 %), progressionsfreiem Überleben (5,5 vs. 3,3 Monate) sowie Gesamtüberleben (10,1 vs. 7,4 Monate). Dementsprechend stellt dieses Therapie-regime für geeignete Patienten mit r/mSCCHN eine Standardbehandlung dar.

Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder bei Kontraindikation für eine intensive Therapie analog der EXTREME-Studie stehen weniger intensive Monotherapieschemata zur Verfügung. Zytostatika, die in früheren Studien mit mäßigen, aber nachvollziehbaren Ansprechraten assoziiert waren, sind u. a. die Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), 5-FU, Methotrexat und Vinorelbin. Für die Kombination von Docetaxel mit Cetuximab liegen Phase-II-Daten vor; die Verträglichkeit ist nach unserer Erfahrung recht gut [14]. Diese Substanzen sind ggf. auch als Zweit-/Drittlinientherapie bei Versagen der intensiven Erstlinientherapie mit Cetuximab-Platin/5-FU geeignet. Da Chemotherapie-Kombinationstherapien allenfalls die Ansprechrate, nicht aber das Gesamtüberleben signifikant steigern können, ist ab der Zweitlinienbehandlung oder bei reduziertem Allgemeinzustand einer Monotherapie Vorzug zu geben [1, 2]. Alle Patienten mit r/m-SCCHN sollten frühzeitig das Angebot einer begleitenden Palliativ-/Supportivtherapie erhalten.

Targeted Therapy

EGFR-Antikörpertherapie

Cetuximab

Der monoklonale EGFR-Antikörper Cetuximab konnte in einer Phase-II-Studie [15] eine Wirksamkeit als Monotherapie bei Patienten mit platinrefraktärer Erkrankung zeigen (Ansprechrate 13 %,

Krankheitskontrollrate 46 %). Basierend auf diesen Phase-II-Daten wurde die Phase-III-Zulassungsstudie durchgeführt, die Cetuximab in Kombination mit Platin/5-FU als Erstlinientherapie für geeignete Patienten mit r/mSCCHN etablierte [13]. Es liegt keine Zulassung der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA für Cetuximab als Monotherapie vor, ebenso keine Zulassung in Kombination mit anderen Chemotherapeutika. Zur simultanen Cetuximab-Strahlentherapie verweisen wir auf das Kapitel Kombinierte Radiochemotherapie.

Andere EGFR-Antikörper

Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit Platin/5-FU untersuchten mehrere Studien den EGFR-Antikörper Panitumumab in r/mSCCHN. Die randomisierte Phase-III-Studie SPECTRUM [16] zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (primärer Studienendpunkt) für den Therapiearm mit Panitumumab + Platin/5-FU gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Platin/5-FU. In der Untergruppe der Patienten mit p16-(HPV)-negativen Tumoren war ein Überlebensvorteil bei den mit Panitumumab behandelten Patienten sichtbar (11,7 vs. 8,6 Monate). Derzeit liegt keine Zulassung für Panitumumab bei SCCHN vor.

Kinaseinhibitoren

Der erfolgreiche Einsatz des EGFR-Inhibitors Cetuximab verdeutlicht die Bedeutung dieses Signalweges bei SCCHN. In verschiedenen vorklinischen Arbeiten zeigten EGFR-Kinaseinhibitoren (u. a. Erlotinib und Gefitinib) und Multi-Kinase-Inhibitoren (u. a. Vandetanib) antitumorale Wirksamkeit bei SCCHN [17]. Klinische Studien ergaben allerdings entweder als Monotherapie eine geringe Wirksamkeit oder in Kombination mit Chemotherapie eine unverträgliche Toxizität. Keiner der bisher in klinischen Studien systematisch untersuchten Kinaseinhibitoren ist derzeit für die Therapie des SCCHN zugelassen oder hat eine ausreichende Datenbasis für den klinischen Einsatz. Derzeit läuft eine randomisierte Phase-III-Studie, die den irreversiblen EGFR-Kinaseinhibitor Afatinib (zugelassen für NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation) gegen eine klassische Chemotherapie

mit Methotrexat bei Patienten nach platinhaltiger Therapie prüft (NCT01856478).

Immun-Checkpoint-Modulatoren

Ein neuer Therapieansatz ist die Behandlung von Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten durch immunmodulatorisch wirksame Substanzen. Der Einsatz von blockierenden PD-1-Antikörpern bei verschiedenen soliden Tumorentitäten – unter anderem plattenepithelialen Ursprungs – ergab Hinweise auf eine Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit [18]. Solche Wirkstoffe (u. a. Nivolumab) blockieren inhibitorische Signale in T-Zellen und ermöglichen somit eine immungesteuerte antitumorale Antwort. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, speziell des SCCHN, erscheint naheliegend. Derzeit wird in einer randomisierten klinischen Studie die Wirksamkeit des blockierenden PD-1-Antikörpers Nivolumab im direkten Vergleich zu klassischer Chemotherapie (Methotrexat oder Docetaxel) geprüft (NCT02105636). Eine Zulassung für solche Immun-Checkpoint-Modulatoren liegt derzeit allerdings für SCCHN noch nicht vor.

Zusammenfassung

Bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem SCCHN oder bei Patienten mit SCCHN, die aus sonstigen Gründen nicht kurativ behandelbar sind, stellt eine Therapie mit Chemotherapie mit oder ohne Cetuximab eine Behandlungsoption dar.

Ein neoadjuvanter Einsatz von Chemotherapie ist derzeit nicht etabliert. In Studien werden monoklonale Antikörper, unter anderem Immun-Checkpoint-Modulatoren, sowie oral applizierbare Kinaseinhibitoren untersucht.

Literatur

- 1 Argiris A, Karamouzis MV, Raben D et al (2008) Head and neck cancer. *Lancet*. 371(9625): 1695–1709
- 2 Haddad RI, Shin DM (2008) Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359(11): 1143–1154
- 3 Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI et al (2011) Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck:

- long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12(2): 153–159
- 4 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357(17): 1695–1704
 - 5 Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J et al (2005) Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 23(34): 8636–8645. Erratum in: *J Clin Oncol* 2006; 24(6): 1015
 - 6 Forastiere AA, Adelstein DJ, Manola J (2013) Induction chemotherapy meta-analysis in head and neck cancer: right answer, wrong question. *J Clin Oncol* 31(23): 2844–2846.
 - 7 Blanchard P, Bourhis J, Lacas B et al and Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project (2013) Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 31(23): 2854–2860
 - 8 Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A et al (2014) A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 25(1): 216–225
 - 9 Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G et al (2013) Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(3): 257–264
 - 10 Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M et al (2012) DeCIDE. A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 30: 356 s (suppl, abstr 5500)
 - 11 Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al (2011) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100(1): 33–40
 - 12 Pignon JP, le Maître A, Maillard E et al (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92(1): 4–14
 - 13 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359(11): 1116–1127
 - 14 Tinhofer I, Klinghammer K, Weichert W et al (2011) Expression of amphiregulin and EGFRvIII affect outcome of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment. *Clin Cancer Res* 17(15): 5197–5204
 - 15 Vermorken JB, Trigo J, Hitt R et al (2007) Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 25(16): 2171–2177
 - 16 Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I et al and SPECTRUM investigators (2013) Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14(8): 697–710
 - 17 Sano D, Matsumoto F, Valdecanas DR et al (2011) Vandetanib restores head and neck squamous cell carcinoma cells' sensitivity to cisplatin and radiation in vivo and in vitro. *Clin Cancer Res* 17(7): 1815–1827
 - 18 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al (2012) Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366(26): 2443–2454

Kombinierte Radiochemotherapie

S. Pigorsch, A. Siefert

Die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (Stadien III und IV) ist, insbesondere nach alleiniger, konventionell fraktionierter Strahlentherapie, insgesamt unbefriedigend (5-Jahres-Überleben nach 60,0–75,0 Gy bei 40 %). Aus diesem Grund wurde die kombinierte Radiochemotherapie in den letzten 25 Jahren immer wieder in Studien bezüglich ihrer Effektivität überprüft. Trotz Verbesserungen in der multimodalen Therapie stellt das nicht beherrschbare Lokalrezidiv ein großes Problem dar. In der MACH-NC-Metaanalyse von *Pignon et al.* 2009 [1] konnte gezeigt werden, dass durch die simultane Radiochemotherapie nach 5 Jahren ein absoluter Überlebensvorteil von 4,5 % erreicht werden kann.

Wirkungsmechanismus der Radiochemotherapie

Bei Patienten, die aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens inoperabel sind oder bei denen eine organerhaltende Therapie erfolgversprechend bezüglich des Organ- und Funktionserhalts ist, wird versucht, die lokale Kontrolle durch intensivierete Fraktionierungsschemata (akzelerierte/hyperfraktionierte Bestrahlung) oder/und eine Kombination mit Chemotherapie zu verbessern. Die Kombination aus Radio- und Chemotherapie kann aufgrund synergistischer oder additiver Effekte bei der Zellabtötung über unterschiedliche Nebenwirkungsspektren das therapeutische Fenster vergrößern. Eine synergistische Wirkung der Strahlenchemotherapie ist die Inhibition der DNS-Reparatur, wobei allerdings durch die derzeit verwendeten Zytostatika die Reparatur an Tumorzellen und Normalgewebezellen gleichermaßen beeinträchtigt wird. Allerdings kann durch den Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie

(IMRT) z. B. die Ausprägung der Mukositis in der flächigen Ausdehnung wie auch im Schweregrad verringert werden. Ein weiterer synergistischer Effekt der Chemotherapie findet sich in der selektiven Abtötung von Zellen, die sich in strahlenresistenten Zellzyklusphasen befinden (späte S1- und G1-Phasen). Des Weiteren können Tumorzellen durch Zytostatika in strahlenempfindlichen Zellzyklusphasen arretiert werden. Taxane bewirken eine Arretierung in der Mitosephase, in dem sie durch Stabilisierung der Mikrotubuli des Spindelapparates die Aufteilung der DNS in die Tochterzellen verhindern. Einige Zytostatika (z. B. Mitomycin C) können außerdem gezielt hypoxische und damit strahlenresistente Tumorzell-Subpopulationen, die häufig in Kopf-Hals-Tumoren vorkommen, vernichten. Strahlenbiologisch bewirkt eine Reihe von Zytostatika, wie z. B. Cisplatin, eine Sensibilisierung der Tumorzellen für die nachfolgende Strahlentherapie, indem Quervernetzungen (crosslinks) zwischen den DNS-Verbindungen initiiert werden. Damit kann die Effektivität der DNS-Strangbruchreparatur (Einzel- und Doppelstrangbrüche), die nach Bestrahlung auftritt, verringert werden. Auch eine Reduktion oder doch zumindest ein verzögertes Auftreten von Fernmetastasen ist bei frühzeitigem Einsatz der Chemotherapie denkbar. Dieses Ziel soll gerade in den letzten Jahren durch den Einsatz intensiverter Chemotherapie erreicht werden (TPF-Schema).

Primäre definitive Radiochemotherapie in kurativer Intention

Die Chemotherapie kann vor einer Radiotherapie (neoadjuvant) i. S. einer Induktionstherapie, parallel zur Radiotherapie (simultan) oder nach

einer Radiotherapie (adjuvant) appliziert werden. Zahlreiche randomisierte Studien wurden durchgeführt, um die eingesetzten Zytostatika und die Sequenz von Strahlen- und Chemotherapie zu prüfen und zu optimieren.

2009 wurde das letzte Update der MACH-NC-Metaanalyse zum Einsatz der Chemotherapie in unterschiedlicher Therapiesequenz mit der Strahlentherapie publiziert. In dieser Metaanalyse wurden 87 Studien, welche im Zeitraum von 1965–2000 durchgeführt wurden, mit 16 485 Patienten auf Individualdatensatzbasis analysiert [1]. Anhand der Resultate dieser Metaanalyse wurden die folgenden Aussagen formuliert:

Der absolute Überlebensvorteil des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren bzgl. der Hazard Ratio zur Mortalität beträgt durch Zugabe einer Chemotherapie unabhängig vom Applikationszeitpunkt zur Radiotherapie 4,5 %.

Der größte Effekt der Senkung des Todesrisikos wurde durch die simultane Gabe der Chemotherapie zur Strahlentherapie erreicht (absolute Risikoreduktion 6,5 % nach 5 Jahren). Das mediane Follow-up der in diese Analyse von 50 Studien eingeschlossenen 9615 Patienten betrug 5,6 Jahre.

Für die neoadjuvante Chemotherapie (Induktionstherapie) konnte in Kombination mit einer konventionell fraktionierten Radiotherapie nur ein geringer, nicht signifikanter Überlebensvorteil (2,4 % nach 5 Jahren) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nachgewiesen werden.

Chemotherapie als Induktionstherapie und als adjuvante Therapie

Induktionstherapie zum Larynxerhalt

Zur Induktionstherapie gab es in den letzten Jahren mehrere randomisierte Studien, welche vor allem unter dem Aspekt des Organ- und Funktionserhalts entwickelt wurden, da die operative Therapie bei fortgeschrittenen Hypopharynx- und Larynx-tumoren häufig aus einer Laryngektomie besteht. Bereits 1991 wurden erste Daten zum Larynxerhalt von der Veterans Administration Larynx Preservation-Gruppe (VALG) publiziert. 332 Patienten mit Larynxkarzinomen der UICC-Stadien III und IV wurden nach 3 Zyklen Induktionstherapie mit

PF (Platin, 5-FU) randomisiert entweder einer Gruppe mit Laryngektomie, gefolgt von postoperativer Radiotherapie oder einer Gruppe mit definitiver Radiotherapie zugeteilt. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben beider Gruppen war vergleichbar: 53 % (iCT + RT) versus 56 % (iCT + OP + RT). Der Larynxerhalt nach Induktionstherapie betrug 64 %.

Zur 3-armigen RTOG-Studie 91-11 liegen mittlerweile Langzeitergebnisse vor [2], die für die lokoregionäre Kontrolle und den Larynxerhalt einen signifikanten Vorteil für die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin versus Induktionstherapie (Cisplatin, 5-FU) gefolgt von Radiotherapie bzw. generell alleiniger Radiotherapie zeigen. Der Larynxerhalt nach 10 Jahren wird hierbei mit 81 % angegeben. Das Überleben der Patienten aus beiden Therapiearmen mit RT und Chemotherapie, die einer Salvage-Laryngektomie bedurften, war deutlich geringer als bei denen, deren Larynx erhalten werden konnte. Beim 10-Jahres-Gesamtüberleben bestand allerdings kein Vorteil mehr für die Patienten im simultanen Radiotherapiearm, da mehr von ihnen an nicht tumor- oder therapiebezogenen Todesursachen verstorben waren.

In der EORTC 24891-Studie [3] wurden 194 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen der UICC-Stadien II–IV randomisiert zwei Armen zugeteilt: 1. Induktionstherapie (PF) gefolgt von Radiotherapie und 2. Induktionstherapie (PF) gefolgt von Operation (Laryngektomie) und postoperativer Strahlentherapie. Beide Therapiegruppen waren vergleichbar in puncto 10-Jahres-Rezidivmuster, 10-Jahres-progressionsfreiem Überleben und 10-Jahres-Gesamtüberleben. Im Therapiearm 1 (iCT + RT) konnte bei 8,7 % der Patienten der Larynx erhalten werden. Fünf von acht Patienten verfügten über eine normale Larynxfunktion.

2013 wurden von *Lefebvre et al.* [4] die Daten der Phase-II-TREMPIN-Studie zum Larynxerhalt veröffentlicht. 153 Patienten wurden nach einer Induktionstherapie mit 3 Zyklen TPF in zwei Arme randomisiert: 1. sRCT mit Cisplatin oder 2. sRT plus Cetuximab. Nach der Induktionstherapie konnte in 82 % bereits ein Therapieansprechen belegt werden. Die lokale Tumorkontrolle war mit der simultanen Chemotherapie besser als mit der Strahlen-Cetuximab-Therapie. Wie zu erwar-

ten, kam es in der Cetuximab-Gruppe zu einer geringeren Nephrotoxizität.

Bei Larynxkarzinomen wurde die intensive Dreierkombination TPF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) als Induktionstherapie, gefolgt von Radiotherapie angewandt. In der deutschen Phase-II-Studie zum Larynxerhalt, DeLoS II, konnte bisher durch Zusatz von Cetuximab zum TP(F)-Regime im Vergleich zu TP eine höhere Effektivität im Tumorsprechen und Larynxerhalt gezeigt werden [5]. Bei Nichtansprechen auf die Induktionstherapie wurde eine Laryngektomie durchgeführt. Bei Ansprechen auf die Induktionstherapie folgte eine hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie bis 69,6 Gy. Im TP(F)-Cetuximab-Arm wurde parallel Cetuximab verabreicht. Ob hiervon eine langfristig höhere laryngektomiefreie Tumorkontrollrate zu erwarten ist als von einer simultanen Radiochemotherapie mit weniger intensiver Chemotherapie, ist nicht abschließend geklärt.

In der TAX 324-Studie von *Posner et al.* [6] wurde die Effektivität bzgl. des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens zwischen TPF und PF, gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie mit wöchentlicher Carboplatin-Gabe, geprüft. Unter dem TPF-Regime zeigte sich bei beiden Endpunkten ein Vorteil für Hypopharynx- und Larynxkarzinome. Dieser Benefit blieb auch nach einem medianen Follow-up von über 70 Monaten erhalten [7].

Pointreau et al. 2009 [8] konnten in der GORTEC 2000-01-Studie einen Vorteil für den Einsatz von TPF im Vergleich zu PF bei Larynxkarzinomen für den Larynxerhalt nach 3 Jahren zeigen. Nach Induktionstherapie erfolgte ein Restaging. Im Fall einer PR oder CR schloss sich eine definitive Radiochemotherapie an. Wurde lediglich ein NC- oder sogar PD-Status erzielt, wurde eine Laryngektomie gefolgt von einer adjuvanten Radio(chemo)therapie durchgeführt.

In einer aktuellen Metaanalyse von *W. Budach et al.* [9] von bisher 4 vorliegenden randomisierten Studien zur Induktionstherapie mit TPF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) vor Strahlentherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx konnte im Vergleich zur cisplatin- oder taxanbasierten simultanen Radiochemotherapie kein Überlebensgewinn durch die Induktionstherapie nachgewiesen werden.

Adjuvante Chemotherapie

Für die zusätzliche adjuvante Chemotherapie nach einer Strahlentherapie ließ sich in der MACH-NC-Metaanalyse 2009 kein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Strahlenbehandlung nachweisen. Somit kann die adjuvante Chemotherapie weder nach alleiniger Radiotherapie noch nach simultaner Radiochemotherapie empfohlen werden.

Simultane Radiochemotherapie als primär definitives Therapiekonzept

Nach der aktuellen Auswertung der Metaanalyse der MACH-NC-Gruppe [1] von 16 192 Patienten aus 87 randomisierten Studien sieht die Datenlage für die simultane Radiochemotherapie günstiger aus: Abhängig von der Tumorlokalisation lag der absolute Überlebensgewinn nach 5 Jahren bei bis zu 8,9 % (8,9 % Mundhöhle, 8,1 % Oropharynx, 5,4 % Larynx und 4 % Hypopharynx). Bei zunehmendem Alter (> 70 Jahre) ist dieser Vorteil geringer ausgeprägt bzw. nicht mehr nachweisbar. In den in der MACH-NC-Metaanalyse inkludierten Studien wurden unterschiedliche Therapieschemata und Substanzen getestet (Hydroxyharnstoff, Bleomycin, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Cisplatin, Carboplatin und andere). Neben der Monochemotherapie wurden Polychemotherapien geprüft. Substanzen, die sich simultan mit einer hochdosierten Radiotherapie applizieren lassen und sowohl zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle als auch zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens führten, sind Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil und Mitomycin C.

2006 untersuchten *W. Budach et al.* [10] in einer Metaanalyse den Einfluss verschiedener Zytostatika und Radiotherapie-Fraktionierungsschemata auf das Gesamtüberleben. Aus 32 Studien zur Behandlung nicht resektabler, lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren aus dem Zeitraum 1975–2003 mit 10 225 Patienten wurden ähnliche Ergebnisse wie in der MACH-NC-Metaanalyse erarbeitet. Unabhängig vom Fraktionierungsschema konnte für den Zusatz einer Chemotherapie ein Überlebensvorteil von 12 Monaten gezeigt werden. Nach verschiedenen Zytostatika unterteilt, wurden unterschiedliche Überlebenszeitgewinne nachgewiesen: 5-FU 24 Monate,

Cisplatin-basierte Chemotherapie 16,8 Monate, Carboplatin-basierte Chemotherapie 6,7 Monate und Mitomycin C 4 Monate – die Ergebnisse erreichten jeweils Signifikanzniveau ($p < 0,01$).

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Substanzen bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs. Der Effekt von Cisplatin, sowohl in Polychemotherapieprotokollen als auch als alleinige Chemotherapie in Kombination mit einer Radiotherapie, wurde wiederholt nachgewiesen.

Empfohlen werden Hochdosisschemata (Cisplatin 100 mg/m^2 KOF alle 3 Wochen, kumulativ 300 mg/m^2 , entweder als Monotherapie oder in Kombination mit 5-FU oder Mitomycin C oder Paclitaxel). Auch die Gabe einer niedrigeren Einzeldosis Cisplatin (40 mg/m^2 KOF) in wöchentlichen Intervallen wird empfohlen [11] und hat sich aufgrund der guten Steuerbarkeit an vielen Einrichtungen im Routinebetrieb durchgesetzt. Allerdings liegen für die wöchentliche Cisplatingabe keine Studiendaten vor. Im deutschen Sprachraum wird häufig Cisplatin in gesplitteter Dosis auf $20 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ an den Tagen 1–5 und 29–33 der Strahlentherapie verwendet. Die Nephrotoxizität kann durch dieses Vorgehen im Gegensatz zur Verabreichung höherer Dosen in größeren Abständen sowie durch gute Hydrierungsmaßnahmen verringert werden.

Ob dieser Vorteil zu Lasten einer höheren Rate hämatogener, aber prognostisch wenig relevanter Metastasierungen erkauft wird, ist bislang nicht zuverlässig geklärt.

Prinzipiell besteht beim simultanen Einsatz von Chemo- und Radiotherapie aufgrund der additiven Schleimhauttoxizität das Risiko der erhöhten Akut-morbidität.

Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) haben sich in der Radiochemotherapie sowohl als Monosubstanzen als auch in Kombination mit Platinderivaten und/oder 5-FU als sehr effektiv erwiesen. Allerdings ist die beobachtete Toxizität (Grad-III- und Grad-IV-Mukositis/-Dermatitis) zum Teil erheblich. Die Möglichkeit einer adäquaten stationären Versorgung mit intensiver supportiver Therapie sollte daher gegeben sein. Der Nutzen im Vergleich zu etablierten Schemata ist nicht abschließend geklärt.

Auch die Kombination einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie (HART) mit einer simultanen Chemotherapie wurde in Studien

geprüft. 2012 wurden die Ergebnisse einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie (ARO/AHMO 04-01) vorgestellt [12]. In dieser Studie wurde die simultane Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU mit der Kombination Mitomycin C/5-FU verglichen. Eingeschlossen waren Patienten mit Oropharynxkarzinomen des Stadiums IV. Innerhalb von 6 Wochen erfolgte nach dem HART-Konzept die Applikation von 72 Gy ($15 \times 2,0 \text{ Gy}$ bis 30 Gy , gefolgt von $30 \times 1,4 \text{ Gy}$ 2-mal täglich). Sowohl im 4-Jahres-Gesamtüberleben ($42,1 \% \text{ vs. } 38,8 \% \text{ n.s.}$) als auch in der lokoregionären Kontrolle und im progressionsfreien Überleben zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Das fernmetastasenfreie Überleben zeigte nach 4 Jahren einen knapp signifikanten Vorteil zugunsten der Cisplatingruppe. Die Rate akuter Nebenwirkungen steigt in der Regel an, eine eindeutige Zunahme der chronischen Nebenwirkungen ist allerdings bisher nicht nachweisbar. Ungeklärt ist bislang, ob eine durch verstärkte Nebenwirkungen eventuell notwendige Therapieunterbrechung und damit Verlängerung der Gesamtbehandlungszeit die Effektivität der Behandlung verringert und somit die Vorteile der kombinierten Radiochemotherapie zunichtemacht. Basierend auf den Erkenntnissen zur Bedeutung von Therapieunterbrechungen bei der alleinigen Radiotherapie sollte aber prinzipiell möglichst auf Therapiepausen verzichtet werden.

Ob bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine primäre Operation mit nachfolgender Radiochemotherapie oder eine primäre Radiochemotherapie mit nachfolgender Salvage-Operation bei Tumorpersistenz oder Lokalrezidiv günstigere Ergebnisse bringt, wurde bisher nicht in randomisierten Studien geklärt. In solchen Situationen sollten die Möglichkeiten einer Resektion – vor allem unter Berücksichtigung von Organ- und Funktionserhalt – vor Einleitung einer Therapie interdisziplinär kritisch geprüft werden.

Postoperative Radiochemotherapie

In der postoperativen Situation konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die bestimmte Risikofaktoren aufwiesen, die Ergebnisse durch eine postoperative Radiochemotherapie verbessert werden können. In zwei Studien (RTOG 9501 und EORTC22931) wurde die Wertigkeit einer postoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiothera-

pie prospektiv randomisiert getestet. In beiden Studien konnte bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium III/IV mit Risikofaktoren) die Überlegenheit der postoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur postoperativen alleinigen Radiotherapie bezüglich der lokoregionären Kontrolle gezeigt werden [13, 14]. In die Studien wurden Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eingeschlossen, die postoperativ eine R1-Resektion, eine perinodale Tumorausbreitung bzw. perineurale Infiltration oder Gefäßinvasion aufwiesen. Die lokale Kontrolle nach 5 Jahren konnte durch eine platinhaltige, konventionell fraktionierte Radiochemotherapie bis 60,0–66,0 Gy von 69 % bzw. 72 % auf 82 % verbessert werden. In der EORTC-Studie war neben der verbesserten lokalen Kontrolle auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben nachweisbar, wohingegen in der RTOG-Studie ein Trend zu verlängertem Gesamtüberleben erkennbar war, jedoch keine Signifikanz erreichte. Die verbesserten Kontrollraten gingen mit einer deutlich erhöhten akuten Toxizität Grad III und IV CTC einher (41 % vs. 21 % EORTC bzw. 77 % vs. 34 % RTOG im kombinierten Behandlungsarm), von der sich die Patienten aber teilweise wieder erholten. Die chronischen Nebenwirkungen waren im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiotherapie in beiden Studien nicht erhöht.

Bernier et al. [14] analysierten beide Populationen eingehend, mit dem Ergebnis, dass Patienten mit R1-Resektion und/oder perinodaler Tumorausbreitung eindeutig von einer postoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiotherapie profitierten. Es besteht daher eine Level-I-Evidenz, dass eine konventionell fraktionierte, platinhaltige postoperative Radiochemotherapie bei Patienten mit diesen Risikofaktoren die lokale Kontrolle und das Überleben im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiotherapie verbessert. In diesen Situationen kann die postoperative kombinierte Radiochemotherapie als Standard angesehen werden, solange keine Risikofaktoren gegen den Einsatz dieser Therapie sprechen (z. B. Niereninsuffizienz). Die Radiochemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung und Durchführung der Zahnsanierung eingeleitet werden, was einem Zeitraum innerhalb von 4, spätestens 6 Wochen nach der Operation entspricht. Eine frühzeitige Vorstellung der Patienten in der Strahlentherapie hilft, unnötige Zeitverzögerungen zu vermei-

den. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren ohne die erwähnten Risikofaktoren wurde die Überlegenheit einer postoperativen Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen postoperativen Radiotherapie hinsichtlich des Überlebens bisher nicht nachgewiesen.

Zusammenfassend sehen wir eine Indikation für die Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen inoperablen Tumoren, bei Resttumor nach Operation (R1–2), ausgedehntem Lymphknotenbefall mit perinodalem Befall und hohem Lokalrezidivrisiko. Eine optimale supportive, gegebenenfalls auch stationäre Betreuung der Patienten ist allerdings eine Grundvoraussetzung.

Neue Therapiestrategien

Neben dem Einsatz intensivierter Fraktionierungsschemata (hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie) und der kombinierten Radiochemotherapie wurde in den letzten Jahren die „targeted therapy“ intensiv untersucht. Zentrale Rolle bei diesen Therapien spielt der EGF-Rezeptor, der auf Plattenepithelkarzinom-Zellen im Kopf-Hals-Bereich in hohem Maß exprimiert wird. Die Funktionskaskade, die mit dem EGF-Rezeptor in Verbindung steht, kann an mehreren Stellen unterbrochen werden (Blockade des Rezeptors durch monoklonale Antikörper (Cetuximab, Panitumumab), Unterbrechung der Kaskade durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (Gefinitib, Erlotinib, Lapatinib).

Mehrere Phase-III-Studien werden derzeit zur klinischen Prüfung durchgeführt. Für einige Substanzen liegen bereits ermutigende Ergebnisse aus Phase-III-Studien vor. Für Cetuximab konnte in Kombination mit einer alleinigen, konventionell fraktionierten Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie mit identischem Therapieschema sowohl eine verbesserte lokale Kontrolle (median 24,4 vs. 14,9 Monate) als auch ein höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben (median 49,0 vs. 29,3 Monate) nachgewiesen werden [15]. Anders als in der Erstpublikation der Studie, wird mittlerweile allerdings von einer höheren Hauttoxizität ausgegangen, die spezielle supportive Maßnahmen erfordert.

Eine Indikation für eine RT mit simultaner Cetuximabgabe ist gegeben, wenn eine Kontraindikation gegen etablierte simultane Chemotherapiesche-

mata besteht. Die Applikation erfolgt nach einer Loadingdosis von 400 mg/m² KOF/d eine Woche vor Beginn der Radiotherapie, gefolgt von wöchentlichen Gaben von 250 mg/m²KOF während der gesamten Strahlentherapie.

Im randomisierten Vergleich durch *Ghi et al.* 2013 [16] einer Radiotherapie mit simultaner Cetuximabgabe versus einer Radiotherapie mit simultaner Gabe von Cisplatin/5-FU zeigte sich ein gleiches Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, wobei jedoch bei einer ersten Auswertung der Einfluss einer Induktionschemotherapie, die die Hälfte der Patienten zusätzlich erhalten hatten, nicht berücksichtigt worden war.

Literatur

- Pignon JP, le Maître A, Maillard E et al and MACH-NC Collaborative Group (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92(1): 4–14
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al (2013) Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31(7): 845–852
- Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D et al, EORTC Head and Neck Cancer Group (2012) Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 23(10): 2708–2714
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al (2013) Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 31(7): 853–859
- Dietz A, Flentje M, Hagen R et al (2014) Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC): first results of the phase II randomized DeLOS-II study. *J Clin Oncol* 32: 5 s (suppl, abstr 6016)
- Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al, TAX 324 Study Group (2009) Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 20(5): 921–927
- Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI et al, TAX 324 Study Group (2011) Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12(2): 153–159
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al (2009) Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101(7): 498–506
- Budach W, Boelke E, Kammers K et al (2014) Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy as treatment of unresected locally advanced head and neck cancer squamous cell cancer (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 32: 5 s, (suppl, abstr 6012)
- Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6: 28
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al (2011) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiat Oncol* 100(1): 33–40
- Budach V, Cho CH, Sedlmaier B et al (2012) Five years results of the German ARO 04-01 trial of concurrent 72 Gy hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) plus once weekly cisplatin/5FU versus mitomycin C/5-FU in stage IV head and neck cancer. *J Clin Oncol* 30 (suppl, abstr 5512)
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350: 1937–1944
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC and RTOG. *Head Neck* 27: 843–850
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11: 21–28
- Ghi MG, Paccagnella A et al (2013) A phase II-III study comparing concomitant chemoradiotherapy (CRT) versus cetuximab/RT (CET/RT) with or without induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LASCCHN): efficacy results (NCT01086826). *J Clin Oncol* 31 (suppl, abstr 6003)

Mukositis und Xerostomie

F. Zimmermann, S. J. Brockmeier

Verlauf und Symptome

Die Mukositis ist die führende akute Toxizität im Rahmen der Behandlung maligner Tumoren der Kopf-Hals-Region mittels Strahlen-, Chemo- oder kombinierter Strahlen- und systemischer Tumorthherapie mit klassischer Chemo- sowie mancher Antikörpertherapie [1, 2, 3]. Bei hochdosierten Radio- oder simultanen Radiochemotherapien kommt es bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer Mukositis Grad III–IV CTC. Sie ist nicht selten dosislimitierend und kann die Lebensqualität und Sicherheit der Patienten erheblich beeinträchtigen [2, 3]. Wird die Therapie fortgesetzt oder werden die Konsequenzen der schmerzhaften Mukositis mit ausgeprägten Odynophagien, Dysphagien und Koordinationsstörungen beim Schlucken bis hin zur Aspiration unterschätzt, kann es vor allem bei gleichzeitiger Neutropenie zu lebensbedrohlichen Zuständen wie sekundären Septikämien und ausgedehnten Pneumonien kommen. Nicht selten zwingen diese Folgen der Mukositis zur stationären Betreuung der betroffenen Patienten. Neben der Gefahr für den Patienten resultieren aus höhergradigen Mukositiden also auch erhebliche Kosten durch die begleitende supportive Therapie und enterale oder parenterale Ernährung [4].

Hinzu kommen noch früh auftretende Geschmacksstörungen, die eine weitere Minderung der oralen Nahrungsaufnahme mit sich bringen, und starke Schmerzen, die nicht selten mit Opiaten behandelt werden müssen.

Neben individuellen Faktoren des jeweiligen Patienten wie die Fortsetzung von Nikotin- und Alkoholabusus spielt vor allem die Wahl der Therapie in der Kopf-Hals-Region die entscheidende Rolle:

Simultane Radiochemotherapien und akzelerierte Radiotherapien erhöhen das Risiko für eine schwere Mukositis deutlich (von 50–60 % auf circa 80 %) [5].

In der Regel heilt die Mukositis innerhalb von 3 Monaten nach Ende der Radio-, Chemo- oder Radiochemotherapie ab. Im Gegensatz zur akuten Mukositis kann die Xerostomie als häufigste subakute und chronische Nebenwirkung eine beträchtliche, oft dauerhafte Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten verursachen.

Pathologie

Akut führt eine Depletion proliferativer Zellen, vor allem der Zellen in den tieferen Mukosaschichten, zu einer Aplasie mit Ausdünnung der Schleimhaut und bei Fortsetzung der Therapie auch zu Erosionen und Ulzerationen.

Ferner kommt es auch zu einer Schädigung des Gefäß-Bindegewebes in allen Mukosabereichen. Hieraus können dann eine weitere lokale Abwehrschwäche und mykotische und virale Superinfektionen resultieren, allen voran eine Candidamykosis.

Späte Nebenwirkungen im Bereich der Schleimhaut zeigen sich in Form von Teleangiektasien, Atrophie und Trockenheit der Schleimhaut. Letztere resultiert aus einer Schädigung der kleinen Schleimhautdrüsen, vor allem aber auch aus einer Atrophie der großen Speicheldrüsen.

Typisch für den Verlauf der genannten Nebenwirkungen ist der Übergang der akuten in die chronische Nebenwirkung, ohne dass es zwischendurch zu einer Erholung gekommen ist. Dieser Verlauf wird im englischen als „consequential late effect“ bezeichnet und trifft vor allem auf die Mundtrockenheit zu.

Therapieempfehlungen

Bereits bei der Planung der onkologischen Therapie sollen die Risiken für die Entstehung von Mukositis und Xerostomie abgeschätzt werden. Durch die optimale und individuelle Wahl des radioonkologischen Zielvolumens – abhängig vom lokalen und lymphonodulären Ausbreitungsmuster des Tumors – und den Einsatz moderner Bestrahlungstechniken (intensitätsmodulierte Bestrahlung) gelingt eine partielle Schonung des Speicheldrüsengewebes. Der Nutzen der Schonung ist dabei immer sorgfältig gegenüber einer erhöhten Rezidivgefahr durch Ausparung von Teilen des regionären Lymphabflussgebietes abzuwägen. Hier zeigt sich in aktuellen Studien, dass deutlich mehr Speicheldrüsengewebe geschont werden kann als bislang angenommen, ohne dass es zu einem nennenswerten Anstieg der Rezidivrate kommt [5]. Auch die Schonung der relevanten muskulären Strukturen des Schlundes kann die Verträglichkeit der Therapie verbessern [6].

Gelingt eine wesentliche Ausparung der Speicheldrüsen, wird die Gefahr einer dauerhaften Xerostomie deutlich reduziert. Bei Tumoren in den dorsalen, pharyngealen und laryngealen Lokalisationen wurde versucht, durch eine operative Verlegung der Gld. submandibulares in Bereiche ventral des radioonkologischen Zielvolumens eine bessere Schonung dieser Speicheldrüsen zu erreichen und damit insgesamt das Problem der Xerostomie zu vermeiden. Da größere Serien- und Langzeitbeobachtungen fehlen, kann dieses Vorgehen nicht als Standardverfahren angesehen werden. Ebenfalls noch ungesichert ist der Einsatz von Stammzellen der Speicheldrüsen nach abgeschlossener onkologischer Behandlung.

Prophylaktische Maßnahmen

Eine Vielzahl von pharmakologischen oder natürlichen Substanzen wurde im Rahmen klinischer Studien zur Prophylaxe der Mukositis untersucht, ohne dass überzeugende Ergebnisse resultierten oder eine strenge Indikation für ein Vorgehen gesichert werden konnten [3, 7, 8, 9]. Zu den untersuchten Maßnahmen zählen

- antimikrobielle Therapien (antivirale und antimykotische Therapie, Antibiotika) [3, 9]

- lokale Maßnahmen (Laser- und Kryotherapien, Silbernitrat) [3]
- Mundspülungen mit desinfizierendem Charakter (Allopurinol-Mundspülungen, Chlorhexidin, Wasserstoffsuperoxid, Povidon-Jod) [3, 9]
- Vitamingaben (Vitamin E, beta-Karotin)
- antiphlogistische Medikamente (Indomethacin, Acetylsalicylsäure, Steroide) [3, 9]
- Wachstumsfaktoren (GSF, GM-CSF, TGF beta, Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin) [3, 9, 10]
- Immunmodulationen (Immunglobuline, humane Plazenta-Extrakte) und
- andere Maßnahmen (Sucralfat, hydrolytische Enzyme, Honig, Zinksulfat, Aloe vera, Glutamin, Amifostin, Cumarin, Bethanechol, Pilocarpin) [3, 9, 11–13].

Diese Behandlungen waren vor allem mit dem Ziel einer Schleimhautreinigung, einer Stärkung der lokalen Abwehr oder einem andersartigen Schutz gegen Superinfektionen vorgenommen worden. Es fehlen jedoch durchweg ausreichende Daten zum Einsatz der Substanzen bei der herkömmlichen Radio- und Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Malignomen.

Einzig Benzylamin und Palifermin konnten in randomisierten Studien einen, wenn auch bescheidenen Nutzen zeigen: Benzylamin zeigte bei topischer Anwendung einen antiinflammatorischen, analgetischen und antimikrobiellen Effekt. Palifermin soll als Wachstumsfaktor die Regeneration der Keratinozyten beschleunigen.

Der Nutzen der Maßnahmen beschränkte sich jedoch entweder nur auf die herkömmliche, alleinige Strahlentherapie bis zu Dosen von 60 Gy oder es gab keinen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität oder die Durchführbarkeit der Radiochemotherapie. Dies beeinflusste auch die aktuellen Leitlinien der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), in der beide Substanzen nicht für kombinierte Radiochemotherapien oder höher dosierte Strahlentherapien empfohlen werden. Die Zuverlässigkeit der Einnahme wird zudem durch den unangenehmen Geschmack des Präparats gefährdet (Benzylamin) oder durch die Nebenwirkungen der Therapie (Palifermin). Die Daten zur Mukositisprophylaxe des mit Abstand am intensivsten untersuchten, intravenös oder subkutan eingesetzten Amifostins sind widersprüchlich. Der

Effekt wird durch eine relativ hohe Nebenwirkungsrate bei intravenöser Applikation und die beträchtlichen Therapiekosten relativiert, sodass diese Substanz nicht empfohlen wird.

Dosierung der im Einzelfall in Frage kommenden Therapien:

Dosierung von Palifermin:

z. B. 180 µg/kg Kevivance® innerhalb von 30–60 sec. i.v., einmal pro Woche, beginnend 3 Tage vor der Therapie

Dosierung von Benzzydamin:

z. B. 10 mg Tantum verde®, 2 Min. als orale Mundspülung, 4-mal täglich, ab dem 1. Therapietag

Für lokale physikalische Maßnahmen liegen aus kleineren Studien Hinweise auf eine denkbare prophylaktische Wirksamkeit vor, sodass diese im Einzelfall eingesetzt werden könnten (orale Kryotherapie; Lasertherapie mit niedriger Energie, Wellenlänge ca. 630 nm) [3].

Im Gegensatz zu den zuvor genannten und zumeist sehr kritisch bewerteten Maßnahmen werden von vielen Fachgesellschaften (MASCC 2014; DEGRO 2007) eine regelhafte, subtile Mundhygiene während und nach Radio- bzw. Radiochemotherapie ebenso wie engmaschige fachliche Kontrollen empfohlen. Dies ist kostengünstig und sicher, bindet die Patienten in die Therapie ein und scheint die Entwicklung der Mukositis positiv zu beeinflussen:

- regelmäßige Mundpflege mit einer weichen Zahnbürste
- milde Spüllösungen (in Deutschland ist Salbeitee weit verbreitet)
- Einsatz von Zahnseide für die Zahnzwischenräume
- regelmäßige Untersuchung und Dokumentation der Mukositis
- bei beginnenden Schmerzen topische, später systemische Schmerzmittel.

Spezielle Therapie der Mukositis

Die Therapie der akuten und chronischen Mukositis beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen: Im Vordergrund steht die Sicherung der Ernährung und die ausreichende Gabe von topischen (z. B. 2%ige orale Morphinspülung, 0,5%ige orale

Doxepin-Spülungen, 2%iges Xylocain-Gel oral) oder systemischen Schmerzmitteln (von nichtsteroidalen Antiphlogistika bis hin zu Opioidpräparaten entsprechend WHO-Stufenschema) [3]. Dabei ist auf die Begleiterkrankungen des betroffenen Patienten und das Nebenwirkungsspektrum der Medikamente zu achten. Vor allem bei immobilen Patienten mit schwieriger oraler Nahrungsaufnahme oder Subileuszuständen sind Opioide nicht die Maßnahmen der ersten Wahl. Zahlreiche nichtsteroidale Antiphlogistika sollten bei älteren Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz zurückhaltend verordnet werden.

Die Mundspülungen zur Reinigung sollten ebenso fortgesetzt werden wie die regelmäßige Kontrolle der Mukosa. Bei manifester Infektion sollte eine zielgerichtete systemische Therapie mit Antibiotika, Antimykotika und Virostatika begonnen werden.

Xerostomie

Eine Xerostomie tritt in der Regel bereits in der ersten Behandlungswoche auf, wenn wesentliche Anteile der großen, paarig angelegten Speicheldrüsen im Bestrahlungsgebiet liegen. Eine vorangegangene Resektion von Drüsengewebe bei Tumorf infiltration oder im Rahmen einer suprahyoidalen Neck Dissection kann diesen Effekt noch verstärken, ebenso der Einsatz von Anticholinergika und antiadrenergen Substanzen. Die frühe Xerostomie wird nicht selten durch die Symptome einer akuten Mukositis überdeckt, kann diese noch verstärken und sollte daher frühzeitig zumindest durch Substitution behandelt werden. Die Folgen der Mundtrockenheit – rezidivierende Infektionen der Schleimhaut, Schädigung des Zahnschmelzes und ausgedehnte kariöse Destruktionen der Zahnhartsubstanz, Geschmacksstörungen und Schluckstörungen – persistieren in der Regel dauerhaft und können zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen.

Spezielle prophylaktische Maßnahmen

Als einziges Medikament mit einem prophylaktischen Effekt kann derzeit Amifostin gelten, das in mehreren, teilweise allerdings auch widersprüchlichen Studien unterschiedlicher Qualität geprüft wurde. Sowohl die Nebenwirkungen als auch die

hohen Kosten der Therapie sind zu berücksichtigen [11].

Mit der frühzeitigen Gabe von Bethanechol oder Cumarin/Troxerutin bereits simultan zur Radiotherapie kann die Entwicklung einer chronischen Xerostomie ebenfalls günstig beeinflusst werden. Die Evidenz ist jedoch gering, die Qualität der Studien bzw. die Anzahl der eingeschlossenen Patienten eingeschränkt, vor allem fehlen Langzeitbeobachtungen [3].

Aus diesem Grund kann keine der genannten Maßnahmen empfohlen werden.

Spezielle Therapie der Xerostomie

Sinnvoll ist eine optimale und frühe Erfassung dieser Nebenwirkung vor allem in Hinblick auf eine gute Führung des betroffenen Patienten. Grundsätzlich sollten substituierende Therapien eingesetzt werden. Zahlreiche Substanzen wurden getestet und keine zeigte sich im Rahmen von Studien oder persönlichen Erfahrungen gegenüber der alleinigen Gabe von Flüssigkeit überlegen. Zu den untersuchten Maßnahmen zählen:

- mechanische oder geschmackliche, zuckerfreie Stimulation (Kaugummi, Menthol, Vitamin-C-Lutschtabletten)
- medikamentöse Stimulation (Pilocarpin, Cevimeline, Bethanechol, Carbachol, Physostigmin, Bromhexin) [15, 16]
- Speichelersatz mit künstlichen Produkten (Bikarbonat, Glycerol, Carboxymethylcellulose (Oralube, Glandosane), Polyacrylsäuren, Xanthan-Gummi (Xialine), bioaktiver Speichelersatz oder antimikrobielle Peptide (Biotene) [17]
- Akupunktur.

Für keines dieser Produkte und keine der Therapien ist jedoch ein eindeutiger Vorteil gegenüber regelmäßigen Mundreinigungen mit einer weichen Zahnbürste und Spülungen mit Wasser oder einfachen Tees (z. B. Pfefferminze, Salbei; keine Kamille wegen Austrocknung!) belegt. Für manche Produkte erscheint sogar eine Gefährdung des Zahnstatus durch einen Verlust der Mineralisierung denkbar. Aus diesem Grund kann keines der genannten Produkte empfohlen werden.

Fazit

Eine zuverlässige prophylaktische Therapie der akuten und chronischen Mukositis bzw. Xerostomie existiert nicht. Sollten Palifermin bzw. Benzydamin prophylaktisch eingesetzt werden, sind deren genaue Anwendung und ihre Verträglichkeit zu kontrollieren. Grundsätzlich steht die Sicherung der Ernährung im Vordergrund, gegebenenfalls über PEG oder parenteral.

Die akute Mukositis wird symptomatisch mit Schmerzmitteln (topisch bzw. systemisch) behandelt. Bei Hinweisen auf eine aktive Infektion sollte zielgerichtet behandelt werden, am besten nach Keimsicherung. Im Vordergrund stehen zumeist lokale Antimykotika wie z. B. Amphotericin B.

Als Ersatz des Speichels bei vorliegender Xerostomie kann auf einfache Mittel wie Tees zurückgegriffen werden, da ein Vorteil der kommerziell erhältlichen Präparate nicht gesichert ist.

In allen Fällen eines medikamentösen Einsatzes außerhalb von Studien in der Hoffnung auf eine Besserung der Symptomatik sind die möglichen Nebenwirkungen gegenüber dem fraglichen Nutzen sorgfältig abzuwägen.

Literatur

- 1 Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M (2004) Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100 (Suppl 1): 2026-2046
- 2 Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al (2007) Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109(5): 820–831
- 3 Lalla RV, Bowen J, Barasch et al (2014) MASCC/ISOO Clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120: 1453–1461
- 4 Amerongen AVN, Veerman ECI (2003) Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 11: 226–231
- 5 Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F et al (2013) Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. *Radiother Oncol* 109: 323–329

- 6 Vlacich G, Spratte DE, Diaz R et al (2014) Dose to the inferior pharyngeal constrictor predicts prolonged gastrostomy tube dependence with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 110: 435–440
- 7 Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB (2003) The Cochrane database of systematic reviews CD000978/2003
- 8 De Castro G, Federico MH (2006) Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol* 18: 266–270
- 9 Feyer P für die AG Nebenwirkungen/Supportivtherapie (2007) Leitlinien in der Radioonkologie. Supportive Maßnahmen Version 2007. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), im Internet unter DEGRO.org.de
- 10 Le QT, Kim HE, Schneider CJ et al (2011) Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 29 (20): 2808–2814
- 11 Jellema AP, Slotman BJ, Muller MJ et al (2006) Radiotherapy alone, versus radiotherapy with amifostine 3 times weekly, versus radiotherapy with amifostine 5 times weekly. *Cancer* 107: 544–553
- 12 Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG et al (2007) A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 43: 137–142
- 13 Pimentel MJ, Filho MM, Araujo M et al (2014) Evaluation of radioprotective effect of pilocarpine ingestion on salivary glands. *Anticancer Res* 34 (4): 1993–1999
- 14 Scully C, Sonis S, Diz PD (2006) Mucosal diseases series. Oral mucositis. *Oral Diseases* 12: 229–241
- 15 Kim JH, Ahn HJ, Choi JH et al (2014) Effect of 0.1 % pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil* 41(3): 226–235
- 16 Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF (2013) Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist* 33: 123–127
- 17 Tschoppe P, Wolf O, Eichhorn M et al (2011) Design of a randomized controlled double-blind crossover clinical trial to assess the effects of saliva substitutes on bovine enamel and dentin in situ. *BMC Oral Health* 11: 13

Zahnärztliche Maßnahmen bei Patienten mit Bestrahlungsbehandlung

I. Tiggemann, C. M. Mayer, M. Polus

Die Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mittels einer Strahlentherapie erfordert eine adäquate zahnärztliche Prophylaxe bis hin zu einer gezielten Gebissanierung. Als Nebenwirkungen der Kopf-Hals-Bestrahlung in therapeutischen Dosen sind besonders die radiogene Mukositis als frühe Strahlenfolge, die Radioxerostomie als häufig langfristig anhaltende Strahlenfolge sowie die Strahlenkaries, der Trismus und das Risiko der infizierten Osteoradionekrose als späte Strahlenfolgen hervorzuheben (siehe auch Kapitel Behandlung bei Osteoradionekrose).

Maßnahmen vor Radiatio

Um den durch die Strahlentherapie verursachten Schäden vorzubeugen bzw. das Ausmaß der Schädigung zu reduzieren, sind sorgfältige diagnostische und therapeutische Maßnahmen erforderlich. Unter Kenntnis der geplanten Strahlenfelder sollte der behandelnde Zahnarzt oder Mund-Kiefer-Gesichts-chirurg zu Beginn eine ausführliche klinische und radiologische Untersuchung des Patienten durchführen. Hierbei sollte ein kompletter Zahnstatus mit Kontrolle aller konservierenden und prothetischen Versorgungen, der Vitalität der Zähne und des Parodontalzustands erhoben werden. Des Weiteren sind mithilfe der Röntgendiagnostik, üblicherweise einem Orthopantomogramm, die Struktur des Kieferknochens als auch die im Knochen befindlichen Zahnstrukturen zu analysieren. Hier sei besonders auf insuffiziente Wurzelkanalfüllungen, verlagerte und retinierte Zähne, verbliebene Zahnwurzeln oder zystische Veränderungen zu achten. In der klinischen Routine ist ein periradiotherapeutisches Vorgehen etabliert, welches die akuten, temporären

(z. B. Mukositis) wie auch die chronischen, meist irreversiblen Strahlenfolgen (Strahlenkaries, Radioxerostomie) vermindern und das Komplikationsrisiko für eine infizierte Osteoradionekrose möglichst einschränken soll.

Risikoreduktion einer infizierten Osteoradionekrose

Die Reduktion des Risikos für eine infizierte Osteoradionekrose hat einen besonderen Stellenwert. Progrediente, therapieresistente Nekrosen, die in Kieferteilverlusten münden, können *post radiationem* schon nach unkomplizierten Zahnextraktionen auftreten. Aus diesem Grund erhält die Vermeidung einer infizierten Osteoradionekrose die höchste Priorität in der Prävention. Zur Planung der einzelnen Behandlungsschritte ist die Angabe der vorgesehenen Bestrahlungsfelder im Kieferbereich sehr nützlich.

Zur enoralen Vorbehandlung zählen die Entfernung aller harten und weichen Beläge am Restzahnbestand, die Extraktion von parodontal geschädigten, kariös zerstörten oder teilretinierten Zähnen mit Risiko zur Schlupfwinkelinfektion sowie die Entfernung von erst vor Kurzem endodontisch behandelten Zähnen, bei denen noch keine sichere Langzeitprognose gegeben ist sowie die Entfernung aller bereits schon länger endodontisch behandelte Zähne, die sich in keinem guten Zahnzustand befinden. Die konservierende Therapie am Restzahnbestand (auch Glättung scharfer Kanten an Zähnen oder Zahnersatz) und die chirurgische Sanierung persistierender Epitheldefekte (Mukosaläsionen) sowie gegebenenfalls das Abtragen scharfer Kanten (z. B. prominente Linea mylohyoidea),

die die Integrität der Schleimhaut unter und nach der Bestrahlung gefährden können, sind anzuraten. Hierbei ist individuell abzuwägen, ob eine damit einhergehende Verzögerung der Strahlentherapie verantwortet werden kann. Die Bedeutung der Zahnextraktion vor Radiatio ist durch Studienergebnisse zur infizierten Osteoradionekrose-Inzidenz belegt, in denen ein Anteil dentogener Ursachen von 60–90 % nachgewiesen werden konnte [3, 4].

Der Umfang der Zahnextraktionstherapie wird noch immer kontrovers diskutiert, wobei viele Autoren eine selektive Extraktionsindikation empfehlen, die nach *Bornstein* et al. von der Gesamtstrahlendosis abhängig ist [2]. Es können vier Patientengruppen nach Art der Vorbehandlungen unterschieden werden.

1. Zahnlose Patienten ohne enorale Weichteil-Knochen-Wunden, die keiner Vorbehandlung bedürfen.
2. Patienten mit konservierend nicht behandelbarem Status und der Indikation zur vollständigen Zahntentfernung.
3. Patienten mit konservierend therapierbarer Karies und Zahnfleischtaschen mit weniger als 3 mm Sondierungstiefe, die einer zurückhaltenden, selektiven Zahntentfernung zugeführt werden können.
4. Patienten ohne aktuelle kariöse Läsionen und sehr guter Mundhygiene. Hier sind keine Zahnextraktionen nötig.

Ziel dieser individualisierten Festlegung des Extraktionsplans ist die Vermeidung einer vollständigen und gegebenenfalls unnötigen Zahntentfernung, insbesondere durch Erhalt der oft kariesfreien und parodontal gesunden Eckzähne und Prämolaren im Unterkiefer als auch der Schneidezähne im Oberkiefer. Demgegenüber wird die Indikation zur Extraktion bei Molaren, insbesondere im Unterkiefer, wesentlich großzügiger gestellt, da die postradiotherapeutische Molarenextraktion eine sehr schwer zu deckende Kieferkammwunde hinterlässt, die mehrwurzeligen (zumeist strahlenkariösen) Zähne selten atraumatisch extrahiert werden können und die infizierte Osteoradionekrose meist in dieser Region beginnt. Hinzu kommt häufig das Problem der postradiogenen Mundöffnungsstörung (Kieferklemme, Trismus), die die erforderliche Zahnpflege oder zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen stark einschränkt oder verhindert. Erhaltene Eckzähne und Prämolaren im Unterkiefer

haben eine hohe Wertigkeit als Pfeilerzähne bei einer prothetischen Versorgung. Auch die Prognose *quoad vitam* bei palliativer Strahlentherapie, die im Einzelfall eine Absprache mit dem Strahlentherapeuten erfordert, muss individuell bei der Erstellung eines Extraktionsplans beachtet werden [5].

Zahnärztliche Betreuung während und nach Radiatio

Die Bestrahlung beginnt möglichst bald nach Abschluss der primären Wundheilung (Karenz von 10–14 Tagen nach Zahntentfernung), wobei der Wundheilungsverlauf durch Beseitigung scharfer Knochenkanten und einen primären Wundverschluss oder auch durch eine plastische Schleimhautdeckung beschleunigt wird.

Die meisten Empfehlungen zur präradiotherapeutischen Zahnbehandlung weisen auf die Bedeutung der engmaschigen Betreuung *intra-* und *post radiationem* hin. Hierzu zählt die Intensivierung konventioneller Mundhygienemaßnahmen. In der Phase der Bestrahlung und bis circa 6 Wochen danach sollten alle zahnärztlichen und chirurgischen Behandlungen, die mit einer Wundsetzung einhergehen, unbedingt vermieden werden. Hierzu zählen neben operativen Eingriffen am Kieferkamm (Extraktionen, Probeexzisionen etc.) auch invasive Parodontalbehandlungen.

In situ befindliche dentale Metall-Legierungen führen bei Strahlenapplikation zur Dosiserhöhung durch Sekundärstrahlung, die die Oberflächendosis der anliegenden Schleimhaut erhöhen kann. Strahlenschutzschienen erreichen als Abstandhalter eine Dosisreduktion von über 90 % der Sekundärstrahlung.

Zum Schutz der Zahnhartgewebe dienen Fluoridierungsschienen mit lokaler Fluoridapplikation, die abends nach der Zahnreinigung für 5–10 Minuten erfolgt. Diese Maßnahmen sollten bereits vor Beginn der Bestrahlung begonnen und während der Bestrahlung weitergeführt werden. Bei großer Schmerzhaftigkeit durch eine ausgeprägte Mukositis kann die Fluoridierung kurzfristig ausgesetzt werden, sollte aber nach Abklingen der Beschwerden wieder begonnen werden. Die Empfehlung, die unter der Bestrahlung begonnene Fluoridapplikation auch nach der Strahlenbehandlung konsequent

weiterzuführen, ist durch positive Studienergebnisse seit Jahren belegt [6]. Alternativ ist die regelmäßige Spülung mit Fluoridlösungen zu empfehlen.

Zur Vermeidung von Bestrahlungspausen durch Prothesendruckstellen gilt unter der Bestrahlung in therapeutischen Tumordosen eine strenge Prothesenkarenz. Die Angaben, ab wann die Prothesen bei intakter Mukosa nach Abschluss der Bestrahlung wieder getragen werden dürfen, variieren in der Literatur. Für die Bereiche innerhalb der Strahlenfelder werden Karenzzeiten von 3–6 Monaten empfohlen [1, 4, 5].

Die Mundtrockenheit (Radioxerostomie) ist für viele Patienten eine der am meisten belastenden und unangenehmsten Begleiterscheinungen der Bestrahlung. Um das Risiko einer Strahlenkaries bei reduzierter Speichelproduktion zu minimieren, ist bei den Kontrolluntersuchungen intra- und post radiationem ein Augenmerk auf die Benetzung der Schleimhaut und die Speichelmenge zu haben. Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme des Patienten, am besten „stilles Wasser“ im Schnitt 2,5–3 Liter pro Tag, ist empfehlenswert. Auf zuckerhaltige Getränke sollte verzichtet werden, um das Kariesrisiko nicht zusätzlich zu erhöhen. Speichelersatzmittel (z. B. Saliva natura (Medac)) können bei unzureichender Speichelmenge zur Anwendung kommen. Ziel ist es, die Nahrungsaufnahme, das Sprechen und Schlucken zu erleichtern und die Vulnerabilität der oft sehr empfindlichen Schleimhaut zu mindern [8]. Zusätzlich zum Speichel sollten fluoridhaltige Zahnpasten neben der Fluoridierungsschiene verwendet werden [7].

Bei Patienten mit Bestrahlung der hinteren Mundhöhle und der oberen Pharynxabschnitte sind oft die Kaumuskulatur und die Kiefergelenkregion in die Bestrahlungsfelder einbezogen. Dadurch kann es zum Trismus (Kieferklemme) kommen, wodurch orale Kontrolluntersuchungen, Zahnbehandlungen und die Anfertigung oder Eingliederung von Zahnersatz im weiteren Verlauf verhindert werden können. Durch vorangegangene Operationen mit Narbenbildungen in diesem Bereich kann dieses Risiko noch verstärkt werden. Zur Vermeidung sollte deshalb bereits vor und während der Bestrahlung auf eine ausreichende Kieferöffnung geachtet werden. Bei bezahnten Patienten sollte der Abstand zwischen den oberen und unteren Zahnkanten der Frontzähne mindestens 35 Millimeter betragen, bei

unbezahnten Patienten 40 Millimeter und mehr. Liegt der Wert darunter, sollten Kieferöffnungsübungen gegebenenfalls mit Dehnhilfen durchgeführt werden. Spätere Korrekturen bei eingetretene Trismus sind schwierig und mühevoll, da es häufig zu Rezidiven kommt.

Des Weiteren sollen die Patienten dazu angehalten werden, schädliche Noxen zu meiden. Da es sich bei den Patienten oftmals um starke Raucher und Alkoholiker in Kombination mit einer schlechten Compliance handelt, ist die Durchführung der oben genannten therapeutischen Maßnahmen oftmals in ihrer Effektivität begrenzt.

Literatur

- 1 Aitasalo K, Niinikoski J, Grenman R et al (1998) A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 20: 411–420
- 2 Bornstein M, Buser D, Filippi A (2001) Konzepte zur Prophylaxe und Therapie strahlungsbedingter Nebenwirkungen. *Schweiz Mschr Zahnmed* 111: 963–970
- 3 Curi MM, Dib LL (1997) Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 540–549
- 4 Grötz KA, Al-Nawas B, Kutzner J et al (2001) Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereiches: Einfluss der periradiotherapeutischen Betreuung. *Deutsch Zahnärztl Z* 56: 43–46
- 5 Grötz KA (2002) Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Wissenschaftliche Stellungnahme, Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
- 6 Janma J, Vissing A, Gravenmade EJ et al (1989) In vivo study on the prevention of postradiation caries. *Caries Res* 23: 172–178
- 7 Tschoppe P, Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H (2009) Effekte einer hochfluoridhaltigen Zahnpasta in Kombination mit einem Speichelersatzmittel auf Dentin. Studie der Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Charité Centrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Charité Universitätsmedizin Berlin, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e. V.
- 8 Femiano F, Rullo R, di Spirito F et al (2011) A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: a clinical, randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112(1): e15–20. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.039

Ernährungstherapien

F. Zimmermann, M. Panzer

Nicht selten liegt bereits bei Zuweisung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine riskante Ernährungslage vor, die in systematischen Untersuchungen ca. 20 % der stationär aufgenommenen Patienten betrifft [1]. Sie dürfte höher liegen in den Kliniken mit großen onkologischen Ambulanzen, in denen viele der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren über einen großen Teil der Tumorthherapie geführt werden, und durch die Einführung der DRG nicht gerade verringert worden sein.

Mangelernährungen und Ernährungsstörungen zeigen sich vor allem, wenn die Tumoren im Stadium III oder IV vorliegen. Sie werden mit Gewichtsverlusten von mehr als 5 % des Ursprungsgewichts des betroffenen Patienten in bis zu über 50 % der Fälle angegeben und entwickeln sich in der Regel schon vor Beginn einer zielgerichteten onkologischen Therapie. Ursache sind neben dem Anorexie-Kachexie-Syndrom und direkt tumorbezogenen Ernährungsstörungen (z. B. Passagehindernisse im Bereich der Mundhöhle oder des Pharynx) auch psychische Faktoren und nicht selten das der Tumorerkrankung zugrunde liegende Suchtverhalten, vor allem der ausgeprägte Alkoholmissbrauch und die damit zusammenhängende Fehlernährung [2]. Hier liegen nicht nur ein Missverhältnis der Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Fette und Eiweiß) und eine Abnormalität in deren Stoffwechsel vor, sondern zumeist auch eine Unterversorgung mit Vitaminen und Spurenelementen. Typisches Zeichen dieser Fehlernährung ist die makrozytäre Anämie, die auf einen Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure hinweist. Insulinresistenz, gesteigerte Lipolyse und eine verminderte Lipogenese führen zu einem Gewebeverlust. Ein gesteigerter Abbau von Muskeleiweiß und eine erhöhte Glukoneogenese aus Aminosäuren bewirken zudem einen Eiweißverlust. Dies macht

sich nicht immer sogleich mit einem Gewichtsverlust bemerkbar, da die verminderte Masse an Muskelgewebe lange Zeit durch eine Zunahme an Flüssigkeitsmasse verdeckt wird.

Da Gewichtsverlust und Mangelernährung die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und die Rate an Infektionen und Nebenwirkungen der onkologischen Therapie sowie die Dauer der Hospitalisierung beträchtlich erhöhen können, ist eine adäquate Ernährungstherapie frühzeitig zu bedenken [3]. Bei Patienten mit erheblichem Gewichtsverlust sind Unterbrechungen oder gar Abbrüche der Therapie häufiger notwendig und die Überlebenszeiten nach Operation, Chemo- oder Strahlentherapie verringert. Daher kommt einer optimalen enteralen bzw. parenteralen Ernährung erhebliche Bedeutung zu, vor allem für Patienten mit einem schweren Gewichtsverlust. Ein schwerer Gewichtsverlust liegt bei einer unbeabsichtigten Gewichtsabnahme von mehr als 2 % in einer Woche, 5 % in einem Monat, 10 % in 6 Monaten oder bei Vorliegen von weniger als 90 % des üblichen Körpergewichts vor Erkrankung vor.

Problematisch erscheint, dass das ernährungsphysiologische Risiko nur bei einem Teil dieser Patienten erkannt und für einen noch geringeren Teil ein individuell angepasstes Ernährungsprogramm entwickelt wird [1]. Hier ist vor allem durch gezielte Fort- und Weiterbildung sowie die Einbeziehung spezifischer Fachkräfte (z. B. Ernährungstherapeuten/Diätassistenten) Abhilfe zu schaffen, wodurch nicht nur eine Verbesserung des Ernährungszustands, sondern auch eine Steigerung der Lebensqualität und eine geringere Rate an Komplikationen erzielt werden [4–8]. Unterstützend können einfache Screeningtabellen zur Mangelernährung eingesetzt werden (nachfolgend für stationäre Patienten,

Tabelle 1. Risikoscreening zur Ernährungstherapie (modifiziert nach [9]; angepasst auf Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen und geplanter onkologischer Therapie).

Ersterfassung bei allen Patienten	
BMI < 20,5?	
Ungewollter Gewichtsverlust > 5 % in den letzten 3 Monaten?	Falls 1 x Ja komplettes Screening
Verminderter Appetit des Patienten?	
Geringere Essmenge in der letzten Woche als üblich?	
Schweres Krankheitsbild?	
Komplettes Screening – Störung des Ernährungszustands	
Keine Gewichtsverlust/Normaler Appetit	0 Punkte
Gewichtsverlust > 5 % in 3 Monaten oder Nahrungsaufnahme weniger als 75 % während der letzten Woche	1 Punkt
Gewichtsverlust > 5 % in 2 Monaten oder BMI 18,5–20,5 oder Nahrungsaufnahme weniger als 50 % während der letzten Woche	2 Punkte
Gewichtsverlust > 5 % in 1 Monat oder BMI < 18,5 oder Nahrungsaufnahme weniger als 25 % während der letzten Woche	3 Punkte
Alter	
Alter des Patienten ≥ 70 Jahre	1 Punkt
Schwere der Erkrankung bzw. der Therapie	
Strahlentherapie Delir/Demenz/COPD	1 Punkt
Chemotherapie Große Halsoperation Akute Niereninsuffizienz/Hautulzerationen	2 Punkte
Summe: bei 1–2 Punkten sollte ein 3-tägiges Ess- und Trinkprotokoll angelegt werden bei > 2 Punkten sollte eine Ernährungsintervention erfolgen	

Äquivalentes im Internet der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel, ESPEN; Schütz et al. 2005) (Tabelle 1).

Zur Einschätzung und Überprüfung der oralen Nahrungsaufnahme sollte die zu Beginn vorgenommene Einstufung auch während einer laufenden ambulanten oder stationären onkologischen Therapie wiederholt werden, idealerweise in Form eines vom Patienten oder seinem Betreuer geführten Ernährungsprotokolls.

Hinzu kommen die engmaschige Gewichtskontrolle und der möglichst vollständige Verzicht auf den zumeist vorbestehenden Alkoholabusus. Hierbei ist auf die langjährige Abhängigkeit und die Entwicklung vital bedrohlicher Entzugssymptome zu ach-

ten, die bei Bedarf auch eine Fortsetzung des Alkoholkonsums erzwingen, aber die daneben nötige Ernährungstherapie nicht verhindern sollten.

Therapiebedingte Störungen der Ernährung

Operative Verfahren, Strahlen- und Chemotherapie können über Veränderungen des Schluckaktes, Xerostomie, Mukositis und Geschmacksstörungen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und Malabsorption führen. Die Art und der Schweregrad der Symptome sind von der Ausdehnung der Resektion im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx, von der Wahl der Chemotherapie (z. B. 5-FU) und der Ausdehnung des bestrahlten Volumens, der

Fraktionierung und der Dosis der Strahlentherapie abhängig. So können bei über 70 % der Patienten unter Radiochemotherapie schwere Gewichtsverluste (mehr als 10 % des Ausgangsgewichts) auftreten, wenn keine adäquate Substitution erfolgt. Der therapieassoziierte Gewichtsverlust wird oftmals durch die prätherapeutische Mangelernährung verstärkt. Bei einem beträchtlichen Teil der Patienten bestehen die therapieinduzierte Dysphagie und der Gewichtsverlust über Monate nach Ende der Therapie fort. Ein erhöhtes Risiko für einen starken, therapiebedingten Gewichtsverlust besteht bei initial bereits deutlich reduziertem Allgemeinzustand, Gesamtdosen der Strahlentherapie über 60 Gy und simultanen Radiochemotherapien.

Ernährungstherapie

Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren stellen eine besondere Herausforderung gegenüber nahezu allen anderen, auch onkologischen Patienten dar u. a. aufgrund folgender Einflussfaktoren:

- prätherapeutisch vorliegende, tumorbedingte (Prä-) Kachexie in einem hohen Prozentsatz der Patienten
- eine hohe Rate an Alkohol- und Nikotinabusus mit der Gefahr der akuten Entzugssymptomatik bei fehlender Zufuhr der Noxen
- häufige, tumorbedingte Schluckstörungen
- regelhaft therapiebedingte Schluck- und Geschmacksstörungen
- lange andauernde konservative onkologische Therapien bei lokal fortgeschrittenen Tumoren
- häufiger soziale Isolation
- geringe Einsicht in die therapeutischen Maßnahmen und dadurch geringere Compliance.

Die genannten Faktoren führen auch bei der Einleitung und Durchführung der Ernährungstherapien zu beträchtlichen Schwierigkeiten.

Die Art der Ernährungstherapie während einer Tumorbehandlung hängt vom Allgemein- und Ernährungszustand, möglichen Begleiterkrankungen und der Art der Therapie ab. Eine Ernährungstherapie ist der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) zufolge bei Patienten indiziert, die absehbar über mehr als 7 Tage eine Nahrungsaufnahme unter 500 kcal pro Tag haben oder weniger als 60–80 % des errechneten Bedarfs

über mehr als 14 Tage erhalten werden. Bei bereits vorliegender schwerer Mangelernährung sollte früher eingeschritten werden [2]. Aktive und mobile Patienten sollten mindestens 30 kcal/kg und Tag erhalten, bettlägerige Patienten mindestens 25 kcal/kg und Tag. Dabei sollten die Eiweißzufuhr 1,0–1,5 g/kg und Tag und der Fettanteil mindestens 35 % der Gesamtenergiezufuhr betragen.

Im Rahmen der Einleitung der Ernährungstherapie sollte initial eine Abschätzung des basalen Energiebedarfs vorgenommen werden. Hierzu wird in vielen Kliniken mit der Harris-Benedict-Formel abschätzend gearbeitet, wengleich die individuelle Situation des betroffenen Patienten berücksichtigt werden muss (z. B. bei vorliegendem Hypometabolismus) und die über den basalen Bedarf hinausgehende Analyse schwierig sein kann [10, 11]:

- Energiebedarf bei Männern: $66,4730 + (13,756 \times \text{Gewicht/kg}) + (5,0033 \times \text{Größe/cm}) - (6,7550 \times \text{Alter/Jahren})$
- Energiebedarf bei Frauen: $655,0955 + (9,5634 \times \text{Gewicht/kg}) + (1,8496 \times \text{Größe/cm}) - (4,6756 \times \text{Alter/Jahren})$

In der Regel wird man während einer laufenden Radiochemotherapie jedoch von einem höheren Grundbedarf ausgehen können und ggf. kalorimetrische Messungen vornehmen bzw. eine Korrektur des nach Harris-Benedict berechneten Bedarfs nach oben vornehmen müssen [12].

Ob spezielle Immundiäten bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sinnvoll sind (Glutamin, Arginin, Ribonukleotide, n-3-Fettsäuren, Eicosapentaensäure, Vitamin E), kann nicht abschließend beurteilt werden. Zu einigen der Substanzen liegen kontroverse Ergebnisse aus qualitativ unterschiedlichen klinischen Studien vor, sodass die genannten Maßnahmen zwar vorgenommen werden mögen, aber ohne eindeutige Evidenz [6, 13]. Am ehesten scheint der Zusatz von Fettsäuren sinnvoll (Eicosapentaensäure; Docosahexaensäure), da hierfür positive Daten aus randomisierten Studien vorliegen, wengleich es sich in keinem Fall um eine abschließliche Betrachtung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren handelte [14, 15]. Auf einen ausreichenden Zusatz an Vitaminen und Spurenelementen sollte in jedem Fall geachtet werden.

Prinzipiell ist der oralen bzw. enteralen Ernährung der Vorzug zu geben. Sie ist physiologisch und

komplikationsärmer [16] und kann bei Bedarf über nasogastrale (nicht empfehlenswert bei Mukositis), PEG- oder PEJ-Sonden (perkutane-endoskopische Gastro- oder Jejunostomie) durchgeführt werden. Von der DGEM wird hierfür industriell gefertigte Nahrung empfohlen [17]. Der optimale Zeitpunkt für die Anlage einer PEG ist nicht geklärt. Hier ist auf den individuellen Allgemein- und Ernährungszustand der betroffenen Patienten und der geplanten Therapie mit der dadurch verursachten Nebenwirkungsrate zu achten [18–21].

Der frühe bzw. prophylaktische Einsatz einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie wird zuweilen sehr kritisch gesehen. Hintergrund sind die Analysen der Cochrane Arbeitsgruppe aus dem Jahre 2013 [22] und die im selben Jahr publizierte, erste abgeschlossene randomisierte Studie zu dem Thema [23] sowie eine ein Jahr zuvor publizierte Übersicht zu dem Thema [24]. Auch ältere Daten zur Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren empfehlen den Einsatz der PEG eher bei Patienten in deutlich reduziertem Ernährungszustand und mit zu erwartenden ausgeprägten Mukositiden bei fortgeschrittenem Tumorleiden und großen Tumoren [25].

Klassifikationssystem zur Beurteilung des Entwicklungsstadiums der Kachexie als Basis für die Entscheidung zur PEG/parenteralen Ernährung, abhängig von Schweregrad und Stadium [26]:

- Prä-Kachexie: frühe klinische oder metabolische Zeichen der Kachexie, geringer Gewichtsverlust (< 5 %), kann sich zur Kachexie entwickeln
- Kachexie: > 5 % Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten oder > 2 % Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten verbunden mit einem niedrigen BMI bzw. niedrigem Muskelgewicht
- Therapierefraktäre Kachexie: tritt präfinal bei rasch fortschreitender Erkrankung auf und ist durch Krebstherapien nicht beeinflussbar.

Eindeutig ist also der großzügige, prophylaktische Einsatz der PEG nicht gerechtfertigt und die erforderliche Auswahl geeigneter Patienten schwierig. Hierbei spielt vor allem die Nebenwirkungsrate der PEG eine Rolle, die auf Problemen bei der Handhabung der PEG im ambulanten Bereich durch den Patienten, aber auch in lokalen Infektionen an der Implantationsstelle beruhen. Schwerwiegende akute Komplikationen nach perkutanen endoskopischen Anlagen von Ernährungssonden (Aspirationspneumonie, Perforation, Peritonitis) sind hingegen mit

weniger als 3 % der Fälle selten [27, 28]. Zu achten ist aber auf den Umgang des Patienten mit der Sonde: Hier sind eine gute Schulung des Patienten und ggf. seiner Angehörigen ebenso wie die Einbindung eines erfahrenen stationären bzw. ambulanten Ernährungsdienstes erforderlich.

Im Einzelfall kommt auch eine zusätzliche parenterale Ernährung bei sehr kritischen Patienten infrage, vor allem bei Gefahr nosokomialer Infektionen im Rahmen intensivmedizinischer Betreuung [29, 30].

Bei oraler Ernährung sollte sich die Wahl der Kost weitgehend nach den individuellen Wünschen und Vorlieben des Patienten richten. Eine spezielle Diät ist in der Regel nicht erforderlich. Bei bestehender oder erwarteter Mukositis sollte aber auf scharf gewürzte und säurehaltige Nahrung verzichtet werden (z. B. frische Zitrusfrüchte, konzentrierte essig-haltige Saucen), da diese erfahrungsgemäß schlecht toleriert wird und den Bedarf an Schmerzmedikation erhöhen kann. Bei längerer oraler Nahrungsmittelabstinenz oder Umstellung nach vorangegangener parenteraler Ernährung ist ein allmählicher Kostaufbau sinnvoll. Das Flüssigkeitsvolumen – vorausgesetzt, es liegt keine schwere Herzinsuffizienz vor – sollte mindestens 2500 ml betragen. Über Sonden sollte ein Volumen von 1500–2000 ml Sondenkost und 1000–1500 ml Flüssigkeit pro Tag angestrebt werden. Durch Nahrungsergänzungen mit hochkalorischer Trinknahrung (1–2 kcal/ml) kann im Einzelfall ein Gewichtsverlust ausgeglichen werden [3]. Abdominelle Beschwerden (Diarrhöen, Schmerzen, Meteorismus) unter enteraler Ernährung können durch eine kontinuierliche Zufuhr mittels Pumpe oder Schwerkraft über mehrere Stunden gebessert werden. Parallel ist eine intensive Ernährungsberatung während und auch nach Abschluss der onkologischen Therapie sinnvoll [6, 31].

Es sollte dem Therapeuten grundsätzlich bewusst sein, dass eine Verbesserung des Ernährungszustands unter laufender onkologischer Therapie eher die Ausnahme ist; doch sollte zumindest eine Stabilisierung erzielt werden [32]. Dies könnte bereits zu einer besseren und rascheren Erholung von der Tumorerkrankung und der nicht selten multimodalen Therapie mit all ihren Nebenwirkungen führen. Andererseits gibt es Hinweise, dass prätherapeutische Ernährungstherapien trotz geringeren Gewichtsverlustes und geringer ausgeprägter Mukositiden der so behandelten Patienten mit einer schlechteren lokalen Tumorkon-

trolle und einem schlechteren Überleben einhergehen könnten [33]. Diese retrospektive Untersuchung leidet allerdings unter einem beträchtlichen systematischen statistischen Fehler, sodass weitere prospektive Studien zu dem Thema erforderlich sind, bevor den Patienten eine optimale, individuelle Ernährungstherapie als essenzieller Bestandteil einer guten, interdisziplinären onkologischen Betreuung versagt bleiben sollte.

Literatur

- Kondrup J, Johansen N, Plum LM et al (2002) Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr* 21: 461–468
- Arends J, Zürcher G, Fietkau R et al (2003) Enterale Ernährung: Onkologie. *Aktuel Ernähr Med* 28: 61–68
- Daly JM, Hearne B, Dunaj J et al (1984) Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 148: 514–520
- Johansen N, Kondrup J, Plum LM et al (2004) Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk. *Clin Nutr* 23: 539–550
- Norman K, Kirchner H, Freudenreich M et al (2008) Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease – a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 27: 48–56
- Rüfenacht U, Rühl M, Wegmann M et al (2010) Nutritional counseling improves quality of life and nutrient intake in hospitalized undernourished patients. *Nutrition* 26: 53–60
- Starke J, Schneider H, Altheid B et al (2011) Short-term individual nutritional care as part of routine clinical setting improves outcome and quality of life in malnourished medical patients. *Clin Nutr* 30: 194–201
- Thibault R, Chikhi M, Clerc A et al (2011) Assessment of food intake in hospitalized patients: a 10-year comparative study of a prospective hospital survey. *Clin Nutr* 30: 289–296
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberger O et al (2003) Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 22: 321–326
- Japur CC, Penaforte FRO, Chiarello PG et al (2009) Harris-Benedict equation for critically ill patients: are there differences with indirect calorimetry? *J Crit Care* 24: 628.e1–628.e5
- Singer P, Pichard C (2013) Reconciling divergent results of the latest parenteral nutrition studies in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16: 187–193
- García-Peris P, Lozano MA, Velasco C et al (2005) Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition* 21: 1107–1112
- Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC et al (2011) Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 105(10): 1469–1473
- Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS et al (2011) Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 117(8): 1775–1782
- Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T et al (2013) A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer* 119: 3343–3353
- Mercadante S (1998) Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice. *Support Care Cancer* 6: 85–93
- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al (2006) ESPEN guidelines on enteral nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 25: 245–259
- Pezner RD, Archambeau JO, Lipsett JA et al (1987) Tube feeding enteral nutritional support in patients receiving radiation therapy for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 935–939
- Scolapio J, Spangler P, Romano M et al (2001) Prophylactic placement of gastrostomy feeding tubes before radiotherapy in patients with head and neck cancer. *J Clin Gastroenterol* 33: 215–217
- Brown TE, Spurgin AL, Ross L et al (2013) Validated swallowing and nutrition guidelines for patients with head and neck cancer: identification of high-risk patients for proactive gastrostomy. *Head Neck* 35: 1385–1391
- Koefman S A, Adelstein D J (2012) Enteral feeding tubes in patients undergoing definitive chemoradiation therapy for head-and-neck cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84: 581–589
- Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM (2013) Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancer being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 1. doi 10.1002/14651858
- Silander E, Jacobsson I, Bertéus-Forslund H et al (2013) Energy intake and sources of nutritional support in patients with head and neck cancer – a randomised longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 67: 47–52
- Talwar B, Findlay M (2012) When is the optimal time for placing a gastrostomy in patients undergoing treatment for head and neck cancer? *Curr Opin Support Palliat Care* 6: 41–53
- Mangar S, Slevin N et al (2006) Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol* 78: 152–158

- 26 Fearon K, Strasser F, Anker SD et al (2011) Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12: 489–495
- 27 Dormann A, Stehle P, Radziwill R et al (2003) Enterale Ernährung: Grundlagen. *Aktuel Ernaehr Med* 28: 26–35
- 28 Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al (2005) ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 24: 848–861
- 29 Heidegger CP, Berger MM, Graf S et al (2013) Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 381: 385–393
- 30 Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al (2013) Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition. *J Am Med Ass* 309: 2130–2138
- 31 Macia E, Moran J, Santos J et al (1991) Nutritional evaluation and dietetic care in cancer patients treated with radiotherapy: prospective study. *Nutrition* 7: 205–209
- 32 Bosaeus I (2008) Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 16: 447–451
- 33 Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA et al (2006) Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck* 28: 287–296

Schmerzbehandlung von Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen

S. C. Azad, B. Haberland, A. Beyer-Koczořek

Jährlich erkranken weltweit ca. 650 000 Menschen an Malignomen im Bereich von Kopf und Hals mit einer etwas erhöhten Inzidenz beim männlichen Geschlecht. Risikofaktoren sind unter anderem vermehrter Tabak- und Alkoholkonsum sowie Ernährungsmangel, was für die medikamentöse Schmerztherapie teilweise erhebliche Auswirkungen hat.

Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher anatomischer Strukturen auf kleinem Raum sowie der dichten Innervation ist der Kopf- und Halsbereich für das Entstehen von Schmerzen im Rahmen unterschiedlicher Pathologien besonders empfindlich. Anhaltende Schmerzen sind daher bei Patienten mit Malignomen in diesem Bereich sehr häufig. Die in den anderen Kapiteln beschriebenen Therapien der Kopf- und Halstumoren beinhalten neben Operationen insbesondere Chemotherapie und Bestrahlung oder eine Kombination derselben. Als behandelnder Schmerztherapeut ist es wichtig zu wissen, welche dieser Interventionen der Patient erhalten hat, da die Mehrzahl der Patienten nicht nur oder nicht mehr unter den primär durch den Tumor hervorgerufenen Schmerzen leiden, sondern auch unter therapiebedingten. Diese treten infolge von Operationen (z. B. durch Vernarbungen oder Lymphabflussstörungen mit Schwellung nach Neck Dissection), Chemotherapie (z. B. Mukositis, Polyneuropathie) und Strahlentherapie (z. B. radiogene Plexusschäden) auf. So ergab eine systematische Literaturrecherche aus dem Jahr 2010, dass die Hälfte der Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen vor Beginn der Tumorthherapie bereits unter Schmerzen leidet. Während der Therapie hingegen klagen 81 %, am Ende der Therapie 70 % und sechs Monate danach noch 36 % der Patienten über Schmerzen. Auch über diesen Zeitraum hinaus ist Schmerz bei einem Drittel ein relevantes Problem, wobei die Intensität zudem häufig recht

hoch ist. Eine rasch eingeleitete und suffiziente Schmerzbehandlung ist daher bei diesen Patienten zur Besserung der Lebensqualität unabdingbar.

Hierbei ist zu beachten, dass Tumorpatienten oft die Hoffnung fehlt, dass sich ihre Schmerzen wieder spontan bessern werden, was häufig zur Intensivierung der Schmerzerfahrung beiträgt. Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang ist, dass es bei Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen durch den Tumor und dessen Therapie vermehrt zu einer starken, gut sichtbaren Entstellung sowie zu Störungen essenzieller Funktionen wie Schlucken, Atmen und Sprechen kommt.

Die Berücksichtigung psychosozialer Faktoren spielt daher auch bei der medikamentösen Therapie eine wichtige Rolle.

Einerseits lassen sich Verzweiflung und Entmutigung nicht mit Morphin „wegbehandeln“, andererseits kann ein starker tumorbedingter Schmerz durch eine Kombination von unterschiedlich wirkenden Analgetika wie beispielsweise Antiphlogistika und Opioiden oft so gut gelindert werden, dass der betroffene Patient wieder mehr Freude am Leben findet.

Mit einer konsequenten medikamentösen Therapie nach den einfachen Grundregeln des Stufenschemas der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist für Patienten mit Tumorschmerz sehr viel zu erreichen. So haben prospektive, multinationale Studien ergeben, dass 80–90 % der Patienten durch eine medikamentöse Therapie eine befriedigende Schmerzlinderung erfahren. Das WHO-Stufenschema ist daher sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Betreuung nach wie vor Grundlage der Behandlung von Tumorschmerzpatienten.

Für diejenigen 10–20 % der Patienten, die nach den Prinzipien des Stufenschemas nicht befriedigend einzustellen sind, gibt es spezielle medikamentöse und interventionelle Maßnahmen. Diese erfordern einen kundigen und differenzierten Einsatz, der im Rahmen einer interdisziplinären Kooperation – z. B. mit einer Schmerzambulanz, einer Schmerzpraxis oder einer Palliativstation – erfolgen sollte.

Begleitende Palliativmedizin

Für alle Tumorpatienten, besonders für diejenigen, die sich nicht mehr in der kausalen Therapiephase befinden, ist es sinnvoll, gleichzeitig mit dem Beginn der supportiven Therapie die Möglichkeiten der Palliativmedizin zu erörtern. Diese beinhalten neben der medizinischen Symptomkontrolle auch psychosoziale Interventionen, Unterstützungsmöglichkeiten durch spezielle Dienste (ambulante Pflegedienste, Versorgung mit Schmerzpumpen, spezielle ambulante Palliativversorgung, SAPV) bis hin zum Umgang mit spirituellen Bedürfnissen (Spiritual Care). Es ist für alle Beteiligten psychologisch günstiger, frühzeitig über diese Themen zu sprechen und Ängste abzubauen, als wenn eine Notsituation unvorbereitet entstanden ist. Eine ausführliche Darstellung palliativmedizinischer Inhalte finden Sie im Kapitel Palliativmedizinische Betreuung in diesem Manual und in dem eigens diesem Thema gewidmeten Manual Palliativmedizin.

Schmerzanalyse

Grundsätzlich werden zwei Schmerzarten unterschieden: der nozizeptive und der neuropathische Schmerz. Analgetika – sowohl Opiode als auch Nichtopioide (z. B. NSAID) – haben ihre Wirkungsdomäne bei nozizeptivem Schmerz. Beim neuropathischen Schmerz sind sie oft unzureichend und erfordern die Kombination mit einem Koanalgetikum aus der Gruppe der Antidepressiva und/oder Antikonvulsiva.

Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptiver Schmerz entsteht durch die Erregung eines intakten Nozizeptors durch unterschiedliche, beispielsweise chemische, taktile oder thermische Reize. Unter Nozizeption versteht man die zentri-

petale Meldung einer Gewebeschädigung über definierte, afferente Bahnen im Zentralnervensystem: von peripheren Rezeptoren (Nozizeptoren) über sensible Nervenfasern (schnell leitende markhaltige A δ - und langsam leitende marklose C-Fasern) über das Hinterhorn des Rückenmarks und über aufsteigende Bahnen – mit assoziativen Verschaltungen ins Stammhirn – zum Thalamus und von dort zu Projektionsarealen des Kortex.

Tumor- bzw. Metastasenwachstum sind oft unmittelbare Ursache einer Nozizeption, wobei meist eine umgebende Entzündungsreaktion maßgeblich beteiligt ist. Pathophysiologisch wirken verschiedene Entzündungsmediatoren (z. B. Bradykinin) und Gewebesubstanzen (z. B. Prostaglandine) erregend und sensibilisierend auf die Nozizeptoren bzw. fördernd auf weiterleitende Synapsen. Nozizeptiver Schmerz wird üblicherweise als *somatischer Schmerz* bezeichnet, wenn die Schadensmeldungen aus Körperstrukturen wie Knochen, Gelenke, Muskeln stammen, und als *viszeraler Schmerz*, wenn afferente nozizeptive Impulse aus den Eingeweiden kommen. Wie bereits erwähnt, ist die überwiegende Mehrzahl der Tumorschmerzsyndrome schwerpunktmäßig dieser nozizeptiven Schmerzform zuzuordnen. Schmerzquellen in diesem Sinne können Haut und Schleimhäute, Knochen, Gelenke, Bänder, Muskeln, Lymphknoten, innere Organe bzw. entzündlich veränderte und/oder ischämische Bezirke derselben sein.

Neuropathischer Schmerz

Neuropathische Schmerzen entstehen im Nervensystem selbst durch entzündliche, toxische oder traumatische Schädigungen peripherer Nerven oder des zentralen Nervensystems.

Neuropathische Schmerzen sind meist gekennzeichnet durch einen brennenden Spontanschmerz und elektrisierende Attacken sowie mehrere sog. „negative“ und „positive“ sensorische Symptome, die in unterschiedlicher Ausprägung einzeln oder kombiniert auftreten können. Zu den negativen sensorischen Symptomen gehören die Hypästhesie und Hypalgesie durch einen verletzungsbedingten Funktionsverlust der Nerven. Zu den positiven sensorischen Symptomen gehören die Allodynie (Schmerzempfinden auf einen normalerweise nicht schmerzhaften Reiz hin) und die Hyperalgesie (ver-

Tabelle 1. Diagnose von neuropathischen Schmerzen.

1. Anamnese:	Nervenverletzung, Nervenkompression/-infiltration, Z. n. Bestrahlung, medikamentöse/metabolische/toxische Schädigung
2. Beschwerde:	Dysästhesie: brennend, einschließend, elektrisierend, kribbelnd
3. Befund:	begleitende, fokale neurologische Symptome: – Sensibilitätsstörungen: Hypo-/Hyperästhesie, Hypo-/Hyperalgesie, Allodynie (Schmerz auf nicht schmerzhaft Reize, z. B. Berührung), gestörtes Temperaturempfinden – motorische Störungen: Schwäche, Lähmung
4. Objektivierende Untersuchung:	quantitative sensorische Testung (QST)

stärktes Schmerzempfinden auf einen schmerzhaften Reiz). Diese entstehen insbesondere durch eine periphere und zentrale Sensibilisierung, bei der die anhaltende afferente Reizung der schmerzleitenden A δ - und C-Fasern zu einer vermehrten Ausschüttung erregender Transmitter führt. Dies wiederum induziert eine funktionelle und strukturelle Veränderung der Nervenzellen (bis hin zur Änderung der Genexpression) und letztlich eine Steigerung der synaptischen Erregbarkeit. Man spricht von neuronaler Plastizität. Im Rahmen dieser Vorgänge spielt die Aktivierung eines besonderen Kalziumkanals in der Membran des postsynaptischen Neurons über den NMDA-Rezeptor eine entscheidende Rolle (N-Methyl-D-Aspartat = Agonist am Rezeptor).

Zusätzlich zu diesen Mechanismen kann es bei neuropathischen Schmerzen zu einer pathologischen Kopplung der afferenten sensorischen Fasern mit efferenten sympathischen Fasern kommen, es entsteht der sog. „sympathisch unterhaltene Schmerz“ (SMP, sympathetically maintained pain).

Neuropathische Schmerzsyndrome entstehen bei Tumorpatienten häufig durch die Infiltration von Nervenstrukturen (z. B. des axillären oder lumbalen Plexus), aber auch therapiebedingt, typischerweise durch Bestrahlung (radiogene Plexusschädigung) und Chemotherapie (Polyneuropathie). Die Diagnostik (Tabelle 1 und Abschnitt Untersuchung) ist sehr wichtig, da bei neuropathischen Schmerzen Opioide und Nichtopioideanalgetika oft nur unzureichend wirken und – aufgrund von deren spezifischen Wirkungen – rechtzeitig mit Antidepressiva und/oder Antikonvulsiva kombiniert werden müssen.

Aufgrund der oben erwähnten dichten Innervation im Kopf- und Halsbereich ist der Anteil neuropathischer Schmerzen bei Patienten mit Kopf- und Hals-

malignomen im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen besonders hoch.

Gemischt nozizeptiv-neuropathischer Schmerz (mixed pain)

Die Unterscheidung zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz ist zwar sinnvoll und wichtig, es können aber auch beide Komponenten gleichzeitig auftreten. Es handelt sich dabei um den gemischt nozizeptiv-neuropathischen Schmerz, den „mixed pain“. Auch hierbei ist eine genaue Differenzierung der Schmerzcharakteristik notwendig, um die medikamentöse Therapie optimal zu gestalten.

Der „mixed pain“ ist bei Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen sehr häufig: So klagen beispielsweise viele Patienten nach Operation eines Tumors einschließlich *Neck Dissection* und Zustand nach Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich über eine nozizeptive (z. B. entzündungs- und schwellungsbedingte), aber auch neuropathische (brennende oder elektrisierende) Schmerzkomponente. Letztere kann u. a. infolge Affektion der Nerven durch den Tumor selbst, die Vernarbungen oder die Bestrahlung entstehen.

Schmerzcharakteristika

Periost- und *Knochenschmerzen* sind dumpf, bohrend, tief liegend, meist gut lokalisierbar und verstärken sich oft bei Bewegung. Hierbei handelt es sich um Nozizeptorschmerzen. Sie entstehen durch direkte Irritation von peripheren Schmerzrezeptoren. Die Irritation kann durch lokalen Druck des Tumors oder durch vom Tumor freigesetzte Schmerzmediatoren verursacht sein.

Weichteilschmerzen, verursacht beispielsweise durch Infiltration von Skelettmuskulatur und Bindegewebe, sind meist dumpf, bohrend und kontinuierlich, aber mit diffuserer Lokalisation. Weichteilschmerzen sind Nozizeptorschmerzen mit den gleichen auslösenden Mechanismen wie bei Periost- und Knochenschmerzen.

Viszerale Schmerzen entstehen u. a. durch Kompression, Kapseldehnung, Entzündung und Ulzeration der hohlen und soliden Bauchorgane und verursachen dumpfe, tief liegende, schlecht lokalisierbare, manchmal kolikartige Schmerzen. Meist liegt ein nozizeptiver Schmerz vor, besonders wenn nekrotische oder autolytische Prozesse die Ursache sind. Es können aber auch neuropathische Schmerzen – in diesem Fall insbesondere durch Beteiligung des sympathischen Nervensystems – entstehen.

Neuropathische Schmerzen können in zweifacher Form auftreten, zum Beispiel als neuralgiforme Schmerzattacken (Typ Trigeminusneuralgie) mit einschneidender, schneidender, stechender Komponente oder als (kausalgiforme) Dauerschmerzen mit brennender, bohrender Charakteristik. Neuropathische Schmerzen sind von Hypo-/Hyper- und/oder Dysästhesie im schmerzhaften Areal begleitet und können darüber diagnostiziert werden.

Untersuchung

Eine ausführliche algesiologische Untersuchung beinhaltet eine körperliche Untersuchung mit Erfassung der schmerzhaften Strukturen und eine orientierende neurologische Untersuchung. Bei Verdacht auf neuropathische Schmerzen muss sich ggf. eine eingehende klinische Sensibilitätsuntersuchung mit Überprüfung der leichten Berührung (Wattebausch) sowie der Spitz-/Stumpf- und Kalt-/Warm-Diskrimination (Nadel, bzw. kaltes/warmes Metall) anschließen. Ggf. kann diese durch die apparativ durchgeführte quantitative sensorische Testung (QST) ergänzt werden, die eine exakte, reproduzierbare Erfassung der Submodalitäten der Somatosensorik ermöglicht.

Schmerzmessung

Schmerz ist ein subjektives sensorisches und emotionales Ereignis und kann in diesem Doppelerleben nur subjektiv wiedergegeben werden. Analoge Übersetzungen in ein Maßsystem sind jedoch möglich. Zur Messung der Schmerzintensität hat sich

die *visuelle Analogskala* bewährt, eine 10 cm lange Linie, deren Endpunkte durch die Begriffe „kein Schmerz“ (0) und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ (10) definiert sind. Die Patienten werden aufgefordert, ihre subjektive Schmerzstärke auf dieser Skala zu markieren. Auf der sog. *numerischen Analogskala* gibt der Patient ohne optische Hilfe eine Zahl zwischen 0 und 10 für seine Schmerzen an. Möglich ist auch eine Erfassung der Schmerzen mit der *verbalen Rating-Skala* von 0 = kein Schmerz über 1 = leichter Schmerz, 2 = mäßiger Schmerz, 3 = starker, 4 = sehr starker bis zu 5 = stärkster vorstellbarer Schmerz. Wichtig ist es, anhand des Maßsystems den Schmerzverlauf zu dokumentieren. Ggf. sollte der Patient auch zu Hause über sogenannte *Schmerztagebücher* seine Schmerzstärke in festen Zeitabständen protokollieren, damit die Wirksamkeit der Therapie nachvollzogen werden kann.

Ebenso wichtig wie die reine Schmerzstärke ist die Erfassung des Leidensaspektes bzw. der Schmerzakzeptanz. Da die Schmerzen eine dauernde Erinnerung an die Krebserkrankung sind, ist es gar nicht so selten, dass der gesamte innere Prozess der Auseinandersetzung mit der Krankheit (vom Verlust der Gesundheit und des „normalen“ Lebens bis zur Angst vor dem Sterben) über die Schmerzsymptomatik ausgedrückt wird. Angst und Depression können in einem behandlungsbedürftigen Maß auftreten und müssen erkannt werden. Nach einer amerikanischen Untersuchung verlaufen 30 % der behandlungsbedürftigen Depressionen bei Tumorpatienten unerkannt.

In diesem Zusammenhang ist es sehr wichtig, dass diese Begleitsymptomatik auch bei jenen Patienten rechtzeitig erfasst wird, die aufgrund des Tumors nicht mehr sprechen können, was im Falle von Kopf- und Halsmalignomen häufig auftritt.

Therapie mit Analgetika

Ausgehend von den Erfahrungen der Hospize und Palliativstationen im angelsächsischen Raum erstellte die WHO 1986 die ersten Richtlinien zur Tumorschmerztherapie, 1988 wurden diese ins Deutsche übersetzt. Die WHO-Richtlinien wurden weltweit auf ihre Wirksamkeit überprüft. In Deutschland wurde diese Untersuchung von *Gron*d und *Zech* an Patienten der Palliativstation der Universität Köln durchgeführt.

Grundregeln der systemischen Schmerztherapie

Die Einnahme der Analgetika erfolgt nach der Uhr in regelmäßigen Zeitabständen („by the clock“) zur Aufrechterhaltung eines gleichmäßigen Blutspiegels. Hierzu sind – wenn möglich – Retarddarreichungen der Analgetika zu verwenden, bei den Opioiden ggf. ergänzt durch schnell wirksame Darreichungsformen für sog. Durchbruchschmerzen.

Die Reihenfolge der Analgetika erfolgt nach einem Stufenplan („by the ladder“): zuerst Nichtopioidanalgetika, dann zusätzlich schwache Opioide, dann Ersatz der schwachen Opioide durch starke Opioide, in der Regel unter Beibehaltung der Nichtopioidanalgetika (Stufenschema der WHO, Abbildung 1).

Sofern keine besonderen Bedingungen wie beispielsweise Schluckstörungen, Erbrechen oder eine Ileussympomatik vorliegen, ist eine medikamentöse, symptomatische Schmerztherapie in der Regel mit oraler Gabe einzuleiten und als orale Dauermedikation („by mouth“) weiterzuführen. Eine gute Alternative bei der Therapie mit starken Opioiden ist auch die transdermale Applikation nach Ermittlung der benötigten Dosis.

Nichtopioidanalgetika: WHO-Stufe I (Tabelle 2)

Leichte bis mäßige Dauerschmerzen: regelmäßige Gabe eines Nichtopioidanalgetikums (Synonyme: peripher wirksame Analgetika; saure und nicht saure Analgetika).

Da es keine verbindlich anerkannte, gemeinsame Nomenklatur für diese pharmakologisch uneinheitliche Gruppe gibt, werden die Substanzen in diesem Überblick gemäß dem ursprünglichen Vorschlag der WHO als „Nichtopioide“ bezeichnet. Aufgrund ihrer hohen antinozizeptiven Wirksamkeit sowie ihrer relativ geringen „zentralen“ Nebenwirkungen im zugelassenen Dosisbereich werden die Nichtopioide als Basistherapie (Stufe I) eingesetzt. Unterschiedliche Wirkungsschwerpunkte der einzelnen Substanzen lassen einen differenzierten Einsatz gemäß der zugrunde liegenden Schmerzanalyse zu:

Die „antiinflammatorisch“ wirkenden Säurederivate („nonsteroidal anti-inflammatory drugs“ [NSAID], z. B. Diclofenac) sind bei Tumorschmerzen wegen ihres Eingreifens in Vorgänge mit Prostaglandinfreisetzung durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (beider Isoformen, COX-1 und COX-2) besonders antinozizeptiv wirksam. Für muskuloskeletale Schmerzen sind sie das Mittel der ersten Wahl

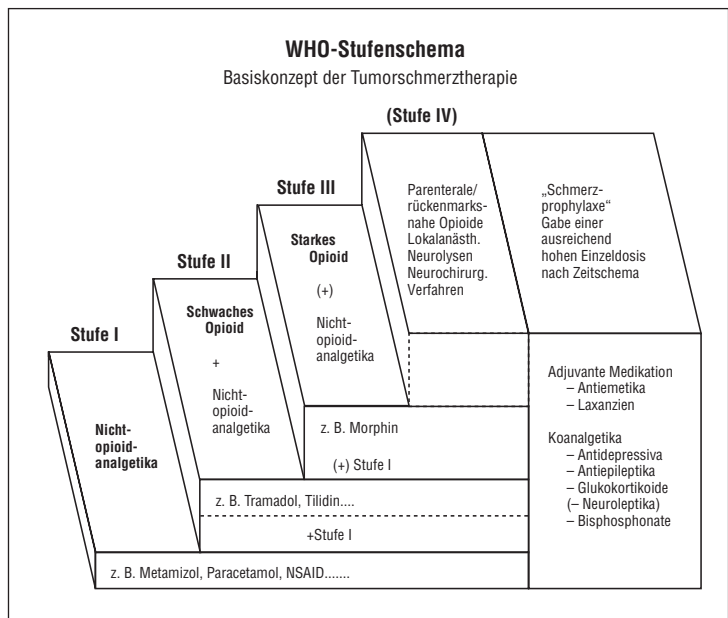


Abbildung 1. WHO-Stufenschema der Tumorschmerzbehandlung.

Tabelle 2. Nichtopioide.

Substanz (Handelsname)	Wirkdauer	Einzel-dosis	Applikation	Indikation	Anmerkungen
Metamizol (z. B. Novalgin®)	4(–6) h	500– 1000 mg (TMD 4 g)	oral, MS, i. v., s. c., rektal	viszerale, kolik- artige Schmerzen	analgetisch, antipyretisch, spasmolytisch; 20 gtt = 500 mg
Paracetamol (z. B. Ben-u-ron®)	4(–6) h	500– 1000 mg (TMD 4 g)	oral, MS, rektal	schwache Schmerzen ohne Entzündung	analgetisch, antipyretisch; <i>cave</i> : hepatotoxisch bei Gaben > TMD; KI: Vorschädigung Leber (Alkohol)
Ibuprofen (z. B. Ibuhexal®)	4(–6) h, Ret. 8–12 h	200– 800 mg (TMD 2,4 g)	oral, MS, rektal	Entzündungs- schmerz, muskuloskelet- tale Schmerzen	analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch; immer prophylaktisch Magenschutztherapie; KI: Ulkuskomplikationen in der Anamnese, kardio- vaskuläre Risikofaktoren, Nieren-/ Leberinsuffizi- enz
Diclofenac (z. B. Voltaren®)	4(–6) h Ret. 8–12 h	25–100 mg (TMD 150 mg)	oral, MS, rektal		
Naproxen (Proxen®)	12 h	500 mg (TMD 1000 mg)	oral		
Etoricoxib (Arcoxia®)	24 h	60–120 mg (TMD 120 mg)	oral		KI: dto.

Ret. Retardpräparat, TMD Tagesmaximaldosis, KI Kontraindikationen, MS Magensonde

und unverzichtbar. Auf der anderen Seite bedingt dieser Wirkeffekt ihre häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Sie werden inzwischen als *t-NSAID* = traditionelle NSAID bezeichnet.

Die Entwicklung *COX-2-selektiver NSAID* (*Coxibe*) stellt für Patienten mit gastrointestinalen Vorbeschwerden eine gute Alternative dar, da sie das für die Magen-Darm-Schleimhautprotektion wichtige Isoenzym COX-1 nicht hemmen. In Deutschland sind die COX-2-Hemmer Etoricoxib (Arcoxia®) und Celecoxib (Celebrex®) zugelassen. Diese selektiven COX-2-Inhibitoren weisen gegenüber den *t-NSAID* eine geringere Nebenwirkungsrate im oberen und unteren GI-Trakt auf. In aktuellen Studien hat sich ein verbessertes Sicherheitsprofil von Coxiben für den gesamten GI-Trakt gezeigt.

Kontraindikationen, die nach individuellem Risiko zu bewerten sind, stellen für beide Substanzgruppen vorausgegangene Ulkuskomplikationen sowie schwere Nieren- (GFR < 30 ml/min) und Leberfunktionsstörungen dar. Bei allen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung

besteht unter NSAID ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das die Therapie mit allen Substanzen dieser Stoffklasse limitiert. Am geringsten ist dieses Risiko bei der Einnahme von *Naproxen*, wie durch viele Studien bestätigt wurde. Als mögliche Erklärung dafür wird – trotz reversibler Hemmung – eine ähnliche Hemmung der Thromboxansynthese (und damit Thrombozytenaggregation) angesehen, wie sie durch ASS erfolgt. Amerikanische Leitlinien würdigen diese Sonderrolle von Naproxen und empfehlen, bei kardiovaskulärem Risiko dieses NSAID allen anderen Substanzen vorzuziehen.

Paracetamol und *Metamizol* verfügen über keine nennenswerten peripheren antiphlogistischen Wirkungen und sind gastrointestinal besser verträglich. Sie sind eine Alternative bei Kontraindikationen gegen NSAID. Metamizol ist darüber hinaus das Medikament der Wahl bei viszerale Schmerzen mit Spasmen.

Mit gewissen Einschränkungen sind die Substanzen der Stufe I untereinander austauschbar, insbesondere in Kombination mit einer Opioidtherapie der

Tabelle 3. Schwache Opioide.

Substanz (Handelsname)	Äquianalgeti- sche Potenz zu Morphin (jeweils oral)	Einzel-dosis	Wirkdauer	Applikations- formen	Anmerkungen
Tramadol (z. B. Tramal [®] , Tramal [®] long)	1/10	50–100 mg, Ret. 100– 300 mg (TMD 600 mg)	4–6 h, Ret. 8–12 h	oral, MS, rek- tal, i. v., s. c.	NW u. a.: Sedierung, Obstipation, Übelkeit, Schwitzen; Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz; 20 gtt = 50 mg
Tilidin (+ Naloxon) (Valoron [®] N, Valoron [®] N Retard)	1/10	50–100 mg, Ret. 100– 300 mg (TMD 600 mg)	4–6 h, Ret. 8–12 h	oral, MS	µ-Agonist kombiniert mit Opioidantagonist; NW wie bei Tramal, Obstipation ↓; problemlos bei Nieren- insuffizienz (renale Eli- mination 10 %); 20 gtt = 50 mg
Dihydrocodein (DHC [®])	ca. 1/6	30–180 mg (TMD 360 mg)	8–12 h	oral	NW: Obstipation ↑↑, Müdigkeit ↑↑ Wird nur noch selten verordnet

TMD Tagesmaximaldosis, NW Nebenwirkungen, Ret. Retardpräparat, MS Magensonde

Stufe II und III. In Tabelle 2 werden die am häufigsten verwendeten Substanzen mit ihren Besonderheiten und Kontraindikationen aufgeführt. Sie sollten primär nicht miteinander kombiniert werden, denn grundsätzlich gilt: Reicht klinisch die analgetische Potenz einer Stufe-I-Medikation nicht aus, sollte unverzüglich ergänzend ein Opioid gemäß Stufe II oder III appliziert werden.

Unter Umständen kann aber aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte in der Schmerzbahn auch die Kombination eines NSAID oder COX-2-Hemmers mit Metamizol oder Paracetamol sinnvoll sein.

Therapie unerwünschter Wirkungen

Von den deutschen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Viszeral- und Stoffwechselerkrankungen DGVS, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie DGRh) werden bei Anwendung von t-NSAID (traditionellen NSAID) Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) empfohlen, wenn Risikofaktoren vorliegen. Bei Tumorpatienten muss die Anwendung also immer unter Magenschutztherapie erfolgen, da in diesem Fall – auch ohne Ulkusanamnese

– immer mindestens drei Risikofaktoren zur Entstehung einer NSAID-Gastropathie vorliegen: hoch dosierte NSAID-Therapie, voraussichtliche Dauertherapie, schwere Komorbidität (Tumorerkrankung) und eventuell parallele Kortikosteroidtherapie. Umso mehr gilt dies natürlich, wenn eine gastrointestinale Anamnese zu eruieren ist. Die Prophylaxe und Therapie erfolgten durch Gabe eines Protonenpumpenhemmers (z. B. Omeprazol 20 mg/d oder Pantoprazol 20–40 mg/d).

Schwache Opioidanalgetika: WHO-Stufe II (Tabelle 3)

Bei mittelgradigen bis starken Dauerschmerzen und unzureichender Wirksamkeit der Analgetika der Stufe I erfolgt die Kombination von Nichtopioidanalgetika mit einem „schwachen“ Opioid. Dies sind die Substanzen Tilidin (Valoron[®]), Tramadol (z. B. Tramal[®]) und Dihydrocodein (DHC[®]). *Tilidin* liegt in der fixen Kombination mit dem Opioidantagonisten Naloxon vor, was initial zur Vorbeugung einer missbräuchlichen, parenteralen Verwendung diente. Aus diesem Grund wird es nur in oraler Darreichungsform angeboten und führt in vielen Fällen zu

weniger Obstipation (s. Stichwort Targin® im nachfolgenden Abschnitt). *DHC* wird im Körper in Morphin umgewandelt, daher obstriert es stärker als die alternativen Opioide dieser Stufe. *Tramadol* besetzt einerseits μ -Rezeptoren, andererseits hat ein Metabolit zusätzliche Wirksamkeit ähnlich der von SSNRI-Antidepressiva. Es hat eine nachgewiesene Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen und sollte für diese Indikation bevorzugt werden.

Entgegen ihrer systematischen Einteilung können niederpotente („schwache“) Opioide in ihrer klinischen Wirksamkeit, insbesondere in Kombination mit einer Medikation der Stufe I, durchaus stark sein. Im Hinblick auf die Verstärkung der Opioidwirkung gibt es bei einer Dosissteigerung der Stufe-II-Substanzen jedoch eine Obergrenze, die einen Wechsel in die Gruppe der „starken“ Opioide der Stufe III notwendig macht. Eine Kombination der Präparate der Stufe II untereinander bzw. mit den Opioiden der Stufe III ist prinzipiell nicht sinnvoll.

Im Hinblick auf die Relation von klinisch erwünschter, analgetischer Wirkung und unerwünschten Nebenwirkungen sind sehr große individuelle Unterschiede zu verzeichnen. So kann *Tramadol* bei einigen Patienten stärkere Übelkeit hervorrufen als *Tilidin*; dieses verursacht wiederum weniger Obstipation. Ein Wechsel der Substanzen kann sinnvoll sein, wenn unerwünschte Wirkungen – meistens handelt es sich um Sedierung oder Übelkeit – nicht von selbst sistieren oder nicht gut therapierbar sind. Fixe Wirkstoffkombinationspräparate einer Substanz der Stufe I und Stufe II, z. B. *Paracetamol* und *Codein* (*Talvosilen*®) oder *Diclofenac* und *Codein* (*Voltaren Plus*®), können in einer stabilen Dauerschmerzsituation ein ausreichend gutes Wirkprofil ergeben. Die Tagesmaximaldosen der einzelnen Wirkstoffkomponenten sind jedoch zu beachten. Im Zweifelsfall ist es immer besser, Monopräparate der jeweiligen Stufe miteinander zu kombinieren und die Dosis ggf. getrennt zu variieren.

Starke Opioidanalgetika: WHO-Stufe III (Tabelle 4)

Bei starken Dauerschmerzen und unzureichender Wirksamkeit von Analgetika der Stufe II erfolgt der Ersatz des „schwachen“ Opioids durch ein starkes Opioide.

Der analgetische Therapieeffekt wird durch eine agonistische Wirkung an Opioidrezeptoren (z. B.

Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Levomethadon) erreicht. Falls die Dosissteigerung nicht durch Nebenwirkungen begrenzt wird, gibt es bei den reinen Agonisten im Prinzip keine obere Dosierungsgrenze. Im Falle von Schluckstörungen stehen transdermal zu applizierende Opioide, Opioide in flüssiger Retardform oder solche, die über Sonden appliziert werden können, zur Verfügung (z. B. *Fentanyl TTS*, *Buprenorphin TTS*, *MST Retard Granulat*®; siehe Tabellen 7 und 10).

Morphin ist weltweit auch heute noch der Goldstandard aller Opioide. Es liegt in allen gebräuchlichen Darreichungsformen vor, vereint gute Analgesie mit zufriedenstellender Verträglichkeit und ist in Deutschland auch das kostengünstigste Opioide. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 30 % und die Plasmaeiweißbindung ist hoch. Der Metabolit *Morphin-6-Glucuronid* trägt wesentlich zur Analgesie bei. *Morphin* und seine Metaboliten – dazu gehört auch das nicht analgetische *M-3-Glucuronid* – kumulieren bei Niereninsuffizienz. In diesem Fall muss auf ein anderes Opioide gewechselt werden.

Alternativen zum *Morphin* sind z. B. die Opioide *Hydromorphon* und *Oxycodon*. Bei Patienten, die mit starken Nebenwirkungen auf *Morphin* reagieren und bei denen diese Nebenwirkungen auch nach einer angemessenen Zeit nicht abgeklungen oder unter Kontrolle gebracht worden sind, sollte ein Behandlungsversuch mit einem alternativen Opioide unternommen werden, da erfahrungsgemäß das individuelle Ansprechen auf die Opioide unterschiedlich ist (s. u. *Opioidrotation*).

Hydromorphon ist ein starkes Opioide mit wenig Eiweißbindung (PEB < 8 %) und kaum aktiven Metaboliten. Es ist daher relativ unabhängig von kachexiebedingten Eiweißverlusten, hat wenig Interaktionen mit anderen Medikamenten und ist geeignet bei Niereninsuffizienz. Die analgetische Potenz ist bei oraler Gabe bis achtmal höher als die von *Morphin* (parenteral ca. 6:1), in Hydrophilie und Bioverfügbarkeit (ca. 30 %) ist es *Morphin* sehr ähnlich.

Oxycodon ist ein Opioide mit zweifach äquianalgetischer Potenz im Vergleich zu *Morphin*; allerdings nur bei oraler Gabe, da es dem First-Pass-Effekt nicht ganz so stark unterliegt wie *Morphin*. Es ist vor allem beliebt in der **Kombination mit Naloxon**, dem klassischen Opioidantagonisten (*Targin*®). Beide Substanzen liegen in oraler, retardierter Form vor. Vorteil von *Targin*® ist die geringere

Obstipation, da Naloxon im Darm lokal die obstipierende Opioidwirkung vermindert, ohne die systemische Wirkung des Opioids aufzuheben (vollständige Elimination durch den First-Pass-Effekt). Nachteil ist, dass dieser Effekt nur bis zu einer maximalen Tagesdosis von 80 mg Oxycodon/40 mg Naloxon ausgenutzt werden kann; darüber hinaus muss mit systemischen Wirkungen von Naloxon (Verminderung der Analgesie, eventuell Entzugerscheinungen) gerechnet werden. Eine Steigerung der Dosis auf über 80 mg/Tag kann deshalb nur mit dem reinen Agonisten Oxycodon erfolgen! Da bei Tumorschmerzsyndromen immer mit hohen Dosissteigerungen gerechnet werden muss, ist diese Tatsache bei der Wahl von Targin® zu beherzigen.

Tapentadol ist ein neues Opioid, das in retardierter und unretardierter Galenik verfügbar ist. Es vereint in einem Molekül zwei Wirkmechanismen: Die Substanz wirkt zum einen als μ -Agonist, zum anderen hemmt sie die Noradrenalin-Wiederaufnahme in die Zellen der absteigenden, schmerzhemmenden Bahnen, ähnlich wie klassische trizyklische Antidepressiva. Studienergebnisse konnten im Vergleich mit Oxycodon eine vergleichbare Analgesie mit weniger opioidtypischen Nebenwirkungen (Übelkeit, Obstipation, Juckreiz) zeigen. Erste klinische Erfahrungen bestätigen dies, sie müssen sich aber noch auf breiter Anwendungsebene bestätigen.

Levomethadon hat eine gute orale Bioverfügbarkeit (80 %) und besitzt als Besonderheit antagonistische Eigenschaften am NMDA-Rezeptor. Die Aktivierung dieses Rezeptors spielt eine Schlüsselrolle bei den Vorgängen der zentralen Sensibilisierung (s. o. *Neuropathischer Schmerz*). Aufgrund der langen Halbwertszeit (bis 75 h) und ausgeprägten Lipophilie von Levomethadon besteht Kumulationsgefahr. Es sollte als Ausweichopioide speziellen Indikationen vorbehalten bleiben. Die Einstellung muss durch einen damit erfahrenen Schmerztherapeuten erfolgen (s. u. *Therapie mit Opioiden*).

Buprenorphin ist charakterisiert durch eine gemischt agonistisch-antagonistische Wirkung an den Opioidrezeptoren (sog. partieller Agonist). Buprenorphin besitzt eine sehr hohe Affinität zum μ -Rezeptor, an den es sehr lange gebunden bleibt. Wichtig ist außerdem der sog. „Ceiling“-Effekt von Buprenorphin, der im Tiermodell gezeigt werden konnte: Aufgrund der partiell-agonistischen Wirkung können Dosissteigerungen ab einer bestimm-

ten Höhe eine Abnahme der Wirksamkeit bewirken. Dieser Effekt, der bei den reinen Agonisten im klinischen Dosisbereich nicht auftritt, ist allerdings in klinisch relevanten Dosierungen von Buprenorphin auch nicht zu beobachten. Da bei Tumorschmerzsyndromen im Verlauf der Krankheit jedoch immer mit erheblichen Dosissteigerungen gerechnet werden muss, scheint es – bei guten Alternativen – zur Tumorschmerztherapie nur bedingt geeignet.

Therapie mit Opioiden

Opioide sind die wichtigsten Substanzen bei der Therapie von Tumorschmerzen und sollen entsprechend der vorhandenen Schmerzintensität rechtzeitig eingesetzt werden. Die Furcht vor Atemdepression ist bei Tumorschmerzsyndromen und einem „Herantitrieren“ an die effektive Dosis unbegründet. Sie tritt bei schmerzfreien Individuen und bei grober Überdosierung auf. Grundsätzlich ist zu empfehlen, dass jeder Arzt – ausgenommen Schmerztherapeuten – mit wenigen, z. B. zwei Opioiden seiner Wahl auskommen und mit diesen Erfahrungen sammeln soll.

Wirkmechanismen der Opioide: Die Wirkungscharakteristik aller natürlichen und synthetischen Opioide wird durch ihre Aktivität an spezifischen Bindungsstellen im Nervensystem, den Opioidrezeptoren, bestimmt. Dabei werden pharmakologisch mindestens drei Rezeptor-Subtypen unterschieden, die nach den griechischen Buchstaben als μ -, κ - und δ -Rezeptoren benannt wurden. Für die Schmerztherapie sind bei der oralen und parenteralen Opioidgabe die Bindungsaffinität am Rezeptor sowie die Auslösung einer sogenannten „intrinsischen“ Rezeptoraktivität an den μ - und κ -Rezeptoren entscheidend. Letzterer Begriff bezeichnet die Fähigkeit eines Opioids, eine Konformationsänderung des Rezeptors mit entsprechender intrazellulärer Wirkung herbeizuführen (z. B. Öffnung eines Ionenkanals). Substanzen mit hoher Bindungsaffinität (Rezeptorbindungsfähigkeit) und starker intrinsischer Aktivität werden als Agonisten bezeichnet; Substanzen mit gleichfalls hoher Affinität und geringer oder fehlender intrinsischer Aktivität als Antagonisten. Niederpotente Opioide haben nur eine mittelstarke intrinsische Aktivität.

Tabelle 4. Starke Opioide.

Substanz (Handelsname) Dosisstärken	Äquianalgetische Potenz zu Mor- phin (jeweils parenteral)	Dosis- intervall	Applikation	Anmerkungen
Morphin-Tropfen (Morphin Merck®) 0,5/2 %		4 h	oral, MS	orale Bioverfügbarkeit: ≈ 30 % ⇒ bei Opioidrotation errech- nete i.v. Dosis für orale Medi- kation x 3 nehmen!
Morphin-Tabletten (Sevredol®) 10/20 mg		4 h	oral	
Morphin-Trinkampullen (Oramorph®) 10/30/100 mg		4 h	oral, MS	
Morphin-Retardtabletten 10/30/60/100/200 mg		8–12 h	oral	bei allen Morphin-Präparaten gilt: <i>ca</i> ve: Kumulation bei Nieren- insuffizienz! NW: Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Juckreiz, Miosis, Harnverhalt
Morphin-Retardkapseln (MST® continus) 30/60/100/200 mg		12–24 h	oral	
Morphin-Retardgranulat (MST® Mundipharma) 20/30/60/100/200 mg		8–12 h	MS	
Morphin-Suppositorien (MSR® Mundipharma) 10/20/30 mg		4 h	rektal	
Morphin-Injektionslösung 10/20/100/200 mg	1	4 h	i. v., s. c., (ggf. topisch)	
Hydromorphon-Kapseln (schneller Wirkungseintritt) (Palladon®) 1,3 mg/2,6 mg		4 h	oral, MS	orale Bioverfügbarkeit: ≈ 30–40 % ⇒ bei Opioidrotation errech- nete i.v. Dosis für orale Medi- kation x 2,5 nehmen! gute Alternativpräparate zu Morphin; NW: wie Morphin
Hydromorphon- Retardtabletten 2/4/8 mg		12 h	oral, MS	
Hydromorphon- Injektionslösung (Palladon injekt) 10/20/100 mg	≈ 6 : 1 (5–7:1)	4–5 h	i. v., s. c.	

Tabelle 4. (Fortsetzung).

Substanz (Handelsname) Dosisstärken	Äquianalgetische Potenz zu Mor- phin (jeweils parenteral)	Dosis- intervall	Applikation	Anmerkungen
Oxycodon-Kapseln/ Filmtabletten (schneller Wirkungseintritt) 5/10/20 mg		4 h	oral	orale Bioverfügbarkeit: ≈ 70 % ⇒ bei Opioidrotation errech- nete i.v. Dosis für orale Medi- kation x 1,5 nehmen!
Oxycodon-Schmelztabletten (Oxygesic® Dispersa) 5/10/20 mg			oral	NW/NI: wie Hydromorphon
Oxycodon-Retardtabletten 5/10/20/40/80 mg		8–12 h	oral	
Oxycodon-Injektionslösung (Oxygesic® Inject) 1 Amp. = 10/20/50 mg	1,5 : 1	4 h	i.v., s.c.	
Oxycodon/Naloxon- Retardtabletten (Targin®) 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 40/20 mg		8–12 h	oral	<i>cave</i> : TMD 80/40 mg, weitere Steigerung nur mit reinem Agonisten
Buprenorphin- Sublingualtablette 0,2/0,4 mg		6–8 h	s. l. (nicht schluck- cken!)	absolute Bioverfügbarkeit nach s.l. Applikation: ≈ 55 %
Buprenorphin- Injektionslösung (Temgesic®) 1 Amp. à 1 ml = 0,3 mg	30 : 1		i. v., s. c.	„Ceiling“-Effekt möglich; partieller μ -Agonist; nicht mit Naloxon antagoni- sierbar; NI: keine Kumulation; NW: wie Morphin, Obstipa- tion ↓, spasmogene Wirkung ↓
Tapentadol-Filmtabletten 50/75/100 mg	ca. 0,4 (siehe Anmerkungen!)	ca. 4 h	oral	intravenöse Darreichungsform nicht erhältlich! Anhaltspunkt für Umrechnung: 20 mg Morphin i.v. ≈ 150 mg Tapentadol p.o.; TMD 500 mg;
Tapentadol-Lösung (Palexia®) 20 mg/ml		ca. 4 h	oral	μ -Agonist und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer; nach bisherigen Erfahrungen weniger Sedierung und Obsti- pation als unter reinen μ -Agonisten
Tapentadol-Retardtabletten 50/100/150/200/250 mg		12 h	oral	

Tabelle 4. (Fortsetzung).

Substanz (Handelsname) Dosisstärken	Äquianalgetische Potenz zu Mor- phin (jeweils parenteral)	Dosis- intervall	Applikation	Anmerkungen
Levomethadon-Tropfen (L-Polamidon) 1 Flasche = 100 mg		4–24 h	oral, MS	orale Bioverfügbarkeit: $\approx 80\%$ → bei Opioidrotation errechnete i. v. Dosis für orale Medikation x 1,25 nehmen!
Levomethadon- Injektionslösung (L-Polamidon) 1 Amp. à 1 ml = 2,5 mg	2–8 : 1 (!)		i. v., s. c.	1 ml = 20 gtt = 5 mg; Ausweichopioide bei V. a. Hyperalgesie/Toleranz; <i>cave</i> : variable Halbwertszeit! Kumulationsgefahr zwischen Tag 3–6 → Titration unter engmaschi- ger Überwachung, möglichst durch Schmerztherapeuten! NW: wie Morphin; NI: keine Kumulation; I: neuropathischer Schmerz, Opioidtoleranz

I Indikationen, NW Nebenwirkungen, NI Niereninsuffizienz, TMD Tagesmaximaldosis, MS Magensonde

Besonderheiten bei der Therapie mit Opioiden

Titration: Zur kundigen Opioidtherapie sind Darreichungsformen mit schnell eintretender und retardierter Wirkung zu unterscheiden. Orale Retardpräparate haben eine Wirkdauer von 8 bis 12 Stunden bzw. bis zu 24 Stunden. Darreichungsformen mit schnellem Wirkungseintritt und entsprechend kurzer Wirkdauer (ca. 4 Stunden) sind Lösungen (z. B. Morphin-Tropfen Merck, Morphin Trinkampullen Oramorph), Zäpfchen und schnell anschlagende Tabletten sowie parenterale Darreichungen. Um die subjektiv zufriedenstellende Tagesdosis der Opioide zu ermitteln, ist die Basistherapie über ein Retardpräparat zu gewährleisten und die schnell wirksame Darreichungsform als sogenannte „Rescue“-Medikation zur bedarfsorientierten Therapie von Schmerzspitzen zusätzlich zu „titrieren“. Dabei gilt für die oralen Opioide die Faustregel, dass die Rescue-Dosis 1/6 des Tagesbedarfs betragen sollte. Diese Dosis kann alle 4–6 Stunden wiederholt werden.

Die intravenöse Titration mittels einer patientenkontrollierten Pumpe unter tagesstationären Bedingungen bietet den Vorteil einer deutlich rascheren Dosisfindung. Dies gilt umso mehr bei Patienten mit

Schluckstörungen, die entsprechend ihres Bedarfs beispielsweise zügig auf die ermittelte Dosis eines transdermalen Opioids eingestellt werden können.

Äquianalgetische Potenz: Morphin ist der Goldstandard für alle Opioide und wird in seiner Potenz gleich „Eins“ gesetzt. Bei der Rotation von einem Opioid auf ein anderes muss die äquianalgetische Potenz der Opioide im Vergleich zu Morphin berücksichtigt werden (s. Tabelle 3 und 4). Als Faustregel gilt, dass alle schwachen Opioide intravenös ungefähr ein Zehntel der intravenösen Potenz von Morphin aufweisen. Das bedeutet, dass beim Übergang von Stufe II auf Stufe III mit z. B. Morphin als gewählttem starkem Opioid ein Zehntel der Dosis des vorher verabreichten schwachen Opioids als Morphin gegeben werden muss. Zu beachten ist auch, dass sich aus der pro Substanz unterschiedlichen Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe verschiedene Äquivalenzfaktoren für den oralen und parenteralen Bereich ergeben. Für Morphin gilt die Faustregel, dass aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effekts (Inaktivierung durch die Leber) nur ein Drittel des oral applizierten Morphins parenteral wirksam wird. Bei Umrechnung einer oralen auf eine parenterale Dosis oder vice versa ist dies zu beachten.

In vorliegendem Manual werden dabei die schwachen und starken Opioide unterschiedlich behandelt: Da zwei der drei in Tabelle 3 aufgelisteten schwachen Opioide (Tilidin und DHC) nicht in parenteraler Darreichungsform vorliegen, wird hier aus Gründen der Übersichtlichkeit gleich die orale Potenz der Opioide im Vergleich zu oralem Morphin dargestellt.

Bei den starken Opioiden hingegen werden jeweils die äquianalgetische intravenöse Potenz und die Bioverfügbarkeit aufgelistet, um beispielsweise für die Umrechnung nach intravenöser Titration alle nötigen Informationen bereitzustellen.

Auswahl der Opioide

Wie bereits erwähnt, empfiehlt es sich, zwei Opioide auszuwählen, mit denen man Erfahrung sammelt. Als Mittel der ersten Wahl kann immer noch Morphin gelten, sofern keine Niereninsuffizienz vorliegt. Als Alternative dazu kommen Oxycodon oder Hydromorphon, bedingt auch Buprenorphin infrage. Alle Substanzen sind gut steuerbar, auch bei alten Patienten, und können bei Niereninsuffizienz gegeben werden (evtl. Dosisreduktion bei Oxycodon). Sollten sich weiterhin Schwierigkeiten mit der Analgesie oder mit schwer einstellbaren Nebenwirkungen ergeben, empfiehlt es sich, rechtzeitig einen Schmerztherapeuten hinzuzuziehen.

Umstellung von schwachen auf starke Opioide (WHO II auf WHO III)

Beispiel: Ein Patient soll von einer TMD von 400 mg Tramadol auf Morphin umgestellt werden.

1. Kalkulation der Anfangsdosis für Morphin: Der orale Äquivalenzfaktor für Tramadol ist 1/10, die Äquivalenzdosis für Morphin beträgt daher ca. 40 mg.
2. Anfangsdosis retardiertes Morphin: 20 – 0 – 20 mg (8:00/20:00 Uhr).
3. Zusätzliche Titration mit schnell wirksamer Morphindarreichung.

Die Einzeltitrationsdosis beträgt 1/6 der Tagesdosis (d. h. ca. 7 mg Morphin), die stündliche Einnahme ist erlaubt bis auf eine Stunde vor und nach der Retardtablette. Als Richtdosis für 24 Stunden ist eine Erhöhung von 50–100 % der errechneten Tagesdosis erlaubt, in unserem Bei-

spiel also bis zu 40 mg Morphin/d zusätzlich. Da ein Tropfen der 2%igen Morphinlösung 1,25 mg Morphin entspricht, kann der Patient bis zu sechsmal täglich 6 Tropfen Morphin zusätzlich einnehmen.

4. Erneute Kalkulation der retardierten Dosis nach 24 Stunden aus Titrationsdosis + Basaldosis vom Vortag. Hat der Patient z. B. 20 mg Morphin in schnell wirksamer Darreichungsform zusätzlich verbraucht, würde die Basaldosis am zweiten Tag auf 30 – 0 – 30 mg retardiertes Morphin erhöht.
5. Als Faustregel kann man sich die äquianalgetische Potenz von 1/10 für die orale wie auch für die parenterale Darreichungsform schwacher Opioide merken.

Selbstverständlich ist auch an den folgenden Tagen die weitere Titration mit der schnell wirksamen Morphindarreichung bis zum Erlangen eines ausreichenden Analgesieniveaus durchzuführen. Auf eine prophylaktische Therapie der Nebenwirkungen (vor allem Übelkeit und Obstipation) ist zu achten.

Unerwünschte Wirkungen der Opioide

Eine *Atemdepression*, die zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen von Opioiden gehört, ist bei Tumorkranken extrem selten. Dies hat zwei Ursachen: Zum einen antagonisiert der ständige nozizeptive Einstrom die atemdepressorische Wirkung von Opioiden, zum anderen entwickelt sich bei regelmäßiger Einnahme schnell eine Toleranz auf diesen Effekt. Unter der Voraussetzung einer korrekten Titration ist bei Tumorschmerzsyndromen eine Atemdepression daher in der Regel nicht zu befürchten.

Die *Obstipation* unterliegt nicht der Toleranzentwicklung und ist daher die hartnäckigste Nebenwirkung bei der Schmerztherapie mit starken Opioiden, die in der Regel auch während der gesamten Therapiedauer bestehen bleibt. Deswegen muss fast immer eine adjuvante Medikation mit Laxanzien erfolgen und der Patient immer über diese Nebenwirkung aufgeklärt werden (s. u. Therapie unerwünschter Wirkungen).

Opioidinduzierte *Übelkeit* vergeht in der Regel nach ca. ein bis zwei Wochen. Sie entsteht aufgrund

einer zentral emetischen Wirkung starker Opioide einerseits und einer verzögerten Magenentleerung durch Tonuserhöhung des Pylorusphinkters andererseits. Die Komponenten können unterschiedlich wirksam sein. Entsprechende Medikamente zur Überbrückung der Phase mit Übelkeit müssen mit dem Patienten besprochen und eingesetzt werden.

Eine *Sedierung* tritt in der Regel nur vorübergehend zu Beginn der Therapie auf und muss „ausgesessen“ werden. In einigen Fällen ist diese Nebenwirkung jedoch langdauernd und stark ausgeprägt, sodass andere Opioide und alternative Methoden der Schmerztherapie (Nervenblockaden, epidurale Applikation von Lokalanästhetika) erwogen werden müssen.

Miktionsstörungen und Harnverhalt treten selten und meist vorübergehend auf. Sie kommen durch Tonuserhöhung der glatten Blasenhalmsmuskulatur zustande. Die therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich auf eine Reduktion der Opioiddosis oder eine Opioidorotation. Ggf. kann z. B. bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom die vorübergehende Anlage eines Blasenkatheters notwendig werden.

Mit „*Toleranzentwicklung*“ beschreibt man klinische Auswirkungen der veränderten Empfindlichkeit der Opioidgezeptoren, die sich durch eine Dauermedikation von Opoiden ergeben. Die Entwicklung einer Toleranz kann für die verschiedenen Rezeptoreffekte der Opioide sehr unterschiedlich sein. Klinisch günstig ist, dass sich für sedierende, emetische und atemdepressive Effekte relativ schnell eine Toleranz ausbildet. Eine Toleranz tritt häufig jedoch auch bzgl. der Analgesie auf, was zur Folge hat, dass die Dosis in diesem Fall entsprechend gesteigert werden muss. Eine Konzentrationserhöhung am Rezeptor in Form einer Dosiserhöhung vermag einen eingetretenen Wirkungsverlust in der Regel auszugleichen. Es gibt jedoch auch Ausnahmen mit rascher Toleranzentwicklung und damit verbundenem völligem Wirkungsverlust, insbesondere bei Morphin und Fentanyl und vor allem bei neuropathischen Schmerzen. Dieser Zustand mit stärksten Schmerzen ist als „Hyperalgesiesyndrom“ bekannt. Der Patient muss in diesem Fall zur speziellen Therapie schnell an eine Schmerzambulanz, Schmerzpraxis oder Palliativstation überwiesen werden.

Körperliche *Entzugssymptomatik* entsteht durch abruptes Absetzen eines über längere Zeit gegebenen Opioids oder durch Gabe eines Antagonisten. Sie kann sich äußern in starken Schmerzen, begleitet von Hypertonie, Tachykardie, Schwitzen und innerer Unruhe und hat nichts mit Opioidabhängigkeit im Sinne von Missbrauch und Sucht zu tun. Eine neurophysiologische Adaptation auf Rezeptorebene und auf Ebene der intrazellulären Second-Messenger-Systeme wird dafür verantwortlich gemacht. Um diese unerwünschte Wirkung zu vermeiden, muss die Opioiddosis immer langsam reduziert und ggf. beendet werden.

Opioiddabhängigkeit im Sinne von Sucht ist primär psychosozial definiert. Darunter versteht man ein Verhalten, das ausschließlich dem Ziel dient, Opioide zu beschaffen, um sie wegen ihrer euphorisierenden Effekte einzunehmen bzw. zu injizieren. Eine solche Opioiddabhängigkeit dient primär nicht dem Ziel, vorhandene Schmerzen zu reduzieren. Es liegt auf der Hand, dass dies nicht ein Problem von Tumorschmerzpatienten ist, auch wenn die Furcht vor Suchtentwicklung in der Bevölkerung noch stark vorhanden ist. Die Erfahrungen mit Tumorpatienten haben aber auch gezeigt, dass das Missbrauchspotenzial von Opoiden in der Normalbevölkerung relativ gering ist (ca. 5 %) und vor allem Risikogruppen betrifft. Risikofaktoren sind Substanzmissbrauch in der Anamnese, eine diesbezügliche positive Familienanamnese und psychiatrische Diagnosen, z. B. Depression.

Therapie unerwünschter Wirkungen (adjuvante Medikation)

Antiemetika (Tabelle 5): Zu den Wirkungen der Opioide im zentralen Nervensystem gehört auch eine anregende Wirkung auf Rezeptoren des Brechzentrums in der Area postrema der Medulla, die Übelkeit und Erbrechen verursachen kann. In besonders hoher Dichte kommen dort Histamin-, Acetylcholin-, Serotonin- und μ -Rezeptoren vor. Mit der emetischen Wirkung ist bei ca. 20 % der Patienten zu rechnen. Eine routinemäßige Verordnung eines Antiemetikums zum Opioide ist jedoch nicht von vornherein notwendig. Der Patient sollte über die vorübergehende Natur dieser Nebenwirkung aufgeklärt und eine Therapie unverzüglich begonnen werden, falls Übelkeit auftritt. Zur Verfügung stehen einmal *Prokinetika* (z. B. Metoclopra-

Tabelle 5. Antiemetika.

Substanz	Dosierung	Intervall	Applikation	Wirkmechanismus/Kommentare
Metoclopramid	10–20 mg	alle 6–8 h	oral, rektal, i. v., s. c.	prokinetisch + zentral antiemetisch – Beschleunigung der Magenentleerung – nicht sedierend – CAVE: MCP ist in verschiedenen Konzentrationen erhältlich, z. B. Paspertin 30 gtt = 10 mg
Haloperidol	0,3–0,5 mg auf die Zunge	alle 8–12 h	oral, i. v., s. c.	zentral antiemetisch – in dieser Dosierung nicht sedierend – 1 gtt = 0,1 mg
Levomepromazin	1–3 mg auf die Zunge	alle (8–)12 h	oral, i. v., s. c.	zentral antiemetisch – einmalige Gabe abends reicht oft aus – u. U. sedierend, daher Einnahme zur Nacht – 1 gtt = 1 mg
Dimenhydrinat	50–100 mg	alle 8 h	oral, rektal, i. v., s. c.*	zentral antiemetisch – günstig in Kombination mit anderen Antiemetika – sedierend – *Subkutangabe möglich (i. m. Lösung verwenden); nicht dafür zugelassen!

mid), das vor allem der opioidbedingten gastrischen Stase und der Mobilitätsabschwächung im oberen GI-Trakt entgegenwirkt, zum anderen zentral wirksame Medikamente wie *Antihistaminika* (z. B. Dimenhydrinat) und *Neuroleptika* (z. B. Haloperidol, Levomepromazin) in niedriger Dosierung. Hierbei hat Levomepromazin das breiteste Spektrum der Rezeptorblockade (D1, H1, 5-HT₂, ACh), während Haloperidol nur – allerdings sehr potent – den D₂-Rezeptor blockiert.

Laxanzien (Tabelle 6): Wie bereits gesagt, bewirken alle Opioiden, insbesondere die reinen μ -Agonisten (z. B. Morphin) eine Tonuserhöhung der glatten Muskulatur des Darmes und damit klinisch eine hartnäckige Obstipation. Dieser muss in der Regel mit einer Dauermedikation vorgebeugt werden. Als ersten Schritt verabreicht man eine wasserbindend wirksame Substanz (z. B. Polyethylenglykol [Macrogol], Lactulose) oder ein Gleitmittel (z. B. Paraffinöl), ggf. wird dann noch mit einer den Darm anregenden Substanz (z. B. Natriumpicosulfat) kombiniert. Sollte dies nicht zum Erfolg führen, muss an jedem dritten Tag zusätzlich ein Miniklistier (Microklist) verabreicht werden.

Bei therapierefraktärer Obstipation unter Opioiden ist neuerdings auch ein Versuch mit der subkutanen

Gabe des methylierten und damit peripher wirkenden Opioidantagonisten Methylalntrexon (Relistor) möglich, denn die obstipierende Nebenwirkung der Opioiden geht vor allem auf die Besetzung der peripheren μ -Rezeptoren im Darm zurück, die der nicht liquorgängige Antagonist hemmt. Untersuchungen ergaben, dass bei therapieresistenter Obstipation ca. 50 % der Patienten mit einer Defäkation innerhalb von 4 Stunden nach subkutaner Gabe von Methylalntrexon reagieren. Eine Wiederholung der Dosis nach 24 Stunden ist möglich und führte wiederum bei ca. 50 % zum Erfolg. Dies sollte aber nur versucht werden, wenn andere Maßnahmen, einschließlich Einlauf, nicht zum Erfolg geführt haben und natürlich muss ein Ileus oder Subileus ausgeschlossen sein!

Grundsätzlich gilt, dass jeder Patient über Obstipation aufgeklärt werden und prophylaktisch eine entsprechende Medikation rezeptiert bekommen muss, damit das Medikament zur Verfügung steht, wenn er es benötigt. Die Frage nach Stuhlgangsfrequenz und Stuhlkonsistenz muss bei jedem Arztkontakt bzw. bei jeder Überprüfung der Medikation gestellt werden.

Tabelle 6. Laxanzien.

Substanzbeispiel (Handelsname)	Anfangsdosierung	Wirkprinzip
Macrogol (Movicol®)	1 Btl. 2–3 x tgl.	osmotisch
Paraffin (in Obstinol® mild)	1 Essl. abends	Gleitmittel
Glycerol (Glycilax®)	als Supp./Klistier morgens	Gleitmittel
Lactulose	1 Essl. 2–3 x tgl.	osmotisch, fermentativ häufige Nebenwirkung: Blähungen
Na-Picosulfat	10–20 gtt. abends	stimulierend
Bisacodyl	2 Dragees abends	stimulierend
Microklist®	Klistier morgens	osmotisch
Methylnaltrexon (Relistor®) Durchstechflasche 0,6 ml/12 mg	subkutane Gabe, Einzeldosis jeden 2. Tag	Antagonist am peripheren μ -Rezeptor im Darm; Dstfl. für 62–114 kg KG., Anpassung der Dosis bei Gewicht > 114 kg oder < 62 kg sowie Kreatinin-clearance < 30 ml/min

Opioiddrotation

Unter Opioiddrotation versteht man den Wechsel von einem Opioid auf ein anderes. Ziel der Opioiddrotation ist die Besserung von therapieresistenten unerwünschten Wirkungen sowie die Optimierung der Analgesie bei Toleranzentwicklung.

Die Besserung von unerwünschten Wirkungen ist essenziell für den gewünschten analgetischen Effekt. Sie erlaubt das Erreichen von effektiven Dosen zur Analgesie. Die Besserung tritt normalerweise durch Therapie der unerwünschten Wirkungen oder durch Toleranzentwicklung gegenüber diesen Nebenwirkungen ein. In Einzelfällen ist aber ein Wechsel des Opioids notwendig. Die Nebenwirkungen beziehen sich auf gastrointestinale Symptome wie Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen und neuropsychiatrische Symptome wie Sedierung, Somnolenz, aber auch kognitive Störungen. Letztere sind für Patienten oft inakzeptabel. Wenn die unerwünschten Opioidwirkungen eine zufriedenstellende analgetische Einstellung verhindern, sollte ein Opioidwechsel in jedem Fall versucht werden.

Wie bereits angedeutet, stellt die Toleranzentwicklung von Opioiden eine besondere Indikation zur Opioiddrotation dar. Kommt es bei notwendiger Dosissteigerung im Hochdosisbereich nicht zu

einer besseren Analgesie oder liegt gar ein Hyperalgesiesyndrom vor, ist eine Opioiddrotation mit Blockade des NMDA-Rezeptors notwendig. Dieser Rezeptor auf der Zellmembran von Hinterhornneuronen spielt in der Entwicklung von Toleranz und Hyperalgesie eine wichtige Rolle. Da das L-Enantiomer von Methadon (Levomethadon) NMDA-blockierende Eigenschaften besitzt, ist in diesem Fall die Rotation auf Levomethadon besonders erfolgversprechend. Diese sollte aufgrund der speziellen Eigenschaften von Levomethadon jedoch in jedem Fall von einem Schmerztherapeuten durchgeführt werden.

Transdermale Applikation von Opioiden (Tabelle 7)

Eine Alternative zur oralen Gabe von starken Opioiden stellen Opioidpflaster (sog. transdermale Transportsysteme, TTS) dar (z. B. Fentanyl, Buprenorphin). Beide Substanzen sind hochpotente, synthetische Opioide, die seit Langem verwendet werden. Die Pflaster geben den Wirkstoff kontinuierlich an die Haut ab, wo sich ein Depot bildet. Sie sind aufgrund der trägen Pharmakokinetik nur zur Behandlung eines stabilen Tumorschmerzsyndroms geeignet.

Als Faustregel für die Umrechnung von oralem Morphin auf transdermales Fentanyl gilt, dass 20 mg Morphin i. v. ungefähr 25 µg/h Fentanyl entsprechen. Andere Opioide müssen zuerst in äquianalgetische Dosierungen umgerechnet oder entsprechende Umrechnungstabellen benutzt werden.

Vorteile dieser Methode sind:

- Die Applikation des TTS entspricht der parenteralen Gabe des Opioids.
- Eine Anwendung bei Patienten mit Schluckproblemen oder Erbrechen ist möglich.
- Die Obstipation ist etwas geringer als bei oraler Einnahme von starken Opoiden.
- Das Schmerzpfaster erfreut sich großer Beliebtheit bei den Patienten.

Nachteil ist die schlechte Steuerbarkeit des TTS-Systems. Bis zum Erreichen eines „Steady-State“ dauert es mindestens 12 bis 24 Stunden; durch die Depotbildung in der Haut besteht noch eine lange biologische Verfügbarkeit nach Entfernen des Pflasters (16–21 Stunden). TTS-Systeme eignen sich daher vor allem für Tumorschmerzsyndrome mit stabilem Opioidbedarf. Für Schmerzspitzen kann und muss eine schnell wirksame Opioiddarreichung zusätzlich zur Verfügung gestellt werden! Zu beachten ist auch, dass Fentanyl von allen Opoiden am schnellsten zu Toleranzvorgängen führen kann (s. o. *Unerwünschte Wirkungen der Opioide*). In diesem Fall sollte ein Schmerztherapeut zur Umstellung auf ein geeignetes Opioid hinzugezogen werden.

Transmukosale Opioidapplikation zur Behandlung von Durchbruchschmerzen (Tabelle 7)

Unter *Durchbruchschmerzen* versteht man Schmerzattacken, die trotz ansonsten guter analgetischer Einstellung spontan oder ereignisabhängig auftreten können. Auslöser können willentliche (z. B. Bewegungen), aber auch unwillentliche Vorgänge (z. B. Darmbewegungen) sein. Die Attacken sind in der Regel von kurzer Dauer (3–30 min), aber hoher Schmerzintensität und daher sehr beeinträchtigend. Durchbruchschmerzen, die vor der nächsten regulären Analgetikaeinnahme und 4 x/Tag oder häufiger auftreten, weisen auf eine unzureichende Basisanalgesie hin, die besser eingestellt werden muss. Es bleibt auch immer zu klären, ob zur Behandlung der Schmerzverstärkung ein

(schnell wirksamer) Bolus des Basisopioids ausreichend oder ob eine Attacke vorliegt, die den schnellstmöglichen Wirkeintritt erfordert.

Handelt es sich um den letzteren Fall, ist eine Indikation für eine transmukosale Fentanyl-Darreichungsform gegeben. Die Anschlagzeit transmukosaler Fentanyl-Zubereitungen ist mit ca. 10–20 min deutlich kürzer als bei anderen schnell anschlagenden Opioidzubereitungen (Tropfen oder Tabletten), die eine Mindestanschlagszeit von 20–30 Minuten aufweisen. Heute sind erhältlich: Ein sogenannter Fentanyl-„Lutscher“, der nicht gelutscht werden darf, sondern an der Wange gerieben werden muss, Fentanyl-Tabletten, die in die Wangentasche oder sublingual eingelegt werden, sowie die Fentanyl-Nasensprays PecFent® und Instanyl®. PecFent® ist ein Pectin-basiertes Dosier-Aerosol, das gut an der Nasenschleimhaut haftet und ein Zählwerk an der Flasche besitzt. Da es keine klare Korrelation zwischen der Opioid-Basismedikation und den transmukosalen Darreichungsformen gibt, muss die effektive Dosis individuell titriert werden. Dafür kann mit 100 µg pro Anfall begonnen werden. Bei der nächsten Attacke kann ggf. gleich mit 200 µg begonnen werden und so fort, bis die effektive Dosis festgestellt ist. Maximale Tagesdosis: Behandlung von bis zu vier Durchbruchschmerzepisoden, jeweils mit nicht mehr als zwei Dosen. Bevor eine weitere Attacke behandelt wird, sollte sowohl während der Dosis-einstellung als auch während der Erhaltungstherapie ein Intervall von 4 Stunden eingehalten werden. Zu beachten ist, dass bei mehr als vier Schmerzattacken pro Tag immer auch die Basismedikation angehoben werden sollte!

Parenterale Opioidapplikation

Die Indikation zur parenteralen Opioidapplikation ist grundsätzlich dann gegeben, wenn eine orale Opioideinnahme nicht möglich ist (therapierefraktares Erbrechen, Schluckstörung, Ileus) oder bei ungenügender Schmerzkontrolle durch orale Opioide. Bei letzterer Indikation erfolgt die Umstellung zunächst zur sogenannten „Titration“, um das Ansprechen des vorliegenden Schmerzsyndroms auf ein Opioid zu prüfen. Die Zufuhr kann subkutan oder intravenös erfolgen. Die subkutane Gabe über Dauernadeln (z. B. Butterfly), die im lockeren Unterhautgewebe der infraklavikulären oder abdo-

minellen Region liegen bleiben kann, hat sich vor allem für die häusliche oder hospizliche parenterale Langzeittherapie bewährt. Eine intravenöse Gabe allein für die Schmerztherapie ist in der Regel nicht erforderlich.

Für die kontinuierliche Opioidzufuhr gibt es inzwischen einfach zu handhabende Pumpen, die sowohl eine kontinuierliche Opioidzufuhr erlauben als auch über die Möglichkeit verfügen, dass der Patient für Schmerzspitzen eine Extradosis (Bolus) abrufen kann. Die Dosis und das Zeitintervall des

Tabelle 7. Transdermale und transmukosale Transportsysteme.

Substanz (Handelsname) Dosisstärken	Äquianalgetische Potenz zu Morphin (jeweils parenteral)	Dosisintervall	Applikation	Anmerkungen
Transdermale Transportsysteme				
Buprenorphin TTS (Transec PRO [®] / Norspan [®]) 5/10/20/35/52,5/75 µg/h	Anhaltspunkt für Umrechnung: 25 mg Morphin i.v./24 h ≈ 35 µg/h Buprenorphin TTS	96 h (Transec PRO [®]) 7 Tage (Norspan [®])	TTS	Bioverfügbarkeit bei transdermaler Gabe: ≈ 15–26 %, auch abhängig von Applikationsort! partieller µ-Agonist: Ceil- ing-Effekt mög- lich; keine Kumulation bei Niereninsuffi- zienz; NW: wie Morphin, Obstipation ↓, spasmogene Wir- kung ↓
Fentanyl TTS 12/25/50/75/100 µg/h	Anhaltspunkt für Umrechnung: 25 mg Morphin i.v./24 h ≈ 25 µg/h Fentanyl TTS	Pflasterwechsel alle (48)–72 h	TTS	Bioverfügbarkeit bei transdermaler Gabe: ≈ 90 %; NW: wie Morphin, Obstipation ↓
Transmukosale Transportsysteme				
Fentanyl Nasenspray (Instanyl [®]) 50/100/200 µg (PecFent [®]) 100, 400 µg	keine pauschale Umrechnung mög- lich, Titration erfor- derlich (s. Fach- info)!	4 h (Wirkein- tritt: 10–15')	nasal (Sprühstoß in die Nase)	I: Durchbruch- schmerzen; NW: wie Morphin
Fentanyl Tabl. (z. B. Effentora [®] , Abstral [®]) 100/200/400/600/800 µg			bukkal (Effentora [®]) s.l. (Abstral [®])	
„Fentanyl-Lutscher“ (Actiq [®]) (200/400/800/ 1200/1600 µg)			bukkal (15' an der Wan- genschleimhaut reiben)	
I Indikation, NW Nebenwirkungen				

Bolus kann zum Schutz vor Überdosierung fest eingestellt werden. Da der Patient in dem vorgegebenen Rahmen die Opioidzufuhr steuern kann, nennt sich diese Form der Opioidapplikation auch *patientenkontrollierte Analgesie* (patient controlled analgesia, PCA). Das Verfahren hat in der postoperativen Schmerztherapie große klinische Bedeutung erlangt. Es bietet eine sichere und effektive Möglichkeit zur parenteralen Schmerztherapie mit einem hohen Grad an Selbstbestimmung für den Patienten. Die Anwendung dieser Pumpen zu Hause wird durch spezielle häusliche (Infusions-)Dienste oder über das SAPV-Team gewährleistet.

Koanalgetika

Koanalgetika sind Substanzen, die keine Analgetika sind, aber in Kombination mit Analgetika deren Wirkung verstärken und ergänzen können. So können Schmerzen entweder besser oder mit weniger Nebenwirkungen kontrolliert werden als durch eine höhere Opioiddosierung alleine. Im Falle von opioidinsensiblen Schmerzen sind sie notwendiger Bestandteil der Basistherapie. Opioidinsensible Schmerzen finden sich häufiger bei den neuropathischen als bei den nozizeptiven Schmerzsyndromen.

Antidepressiva (Tabelle 8)

Diese Stoffgruppe hat sich in der Therapie chronischer Schmerzen sehr gut bewährt. Sie wird vor allem zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Das Wirkprinzip besteht im Wesentlichen in der Wiederaufnahmehemmung/Wirkungsverstärkung von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt in das Neuron. Substanzen mit dieser Eigenschaft verstärken die Funktion hemmender Transmitter im Bereich der zentralen Hemmbahn (dorsolateraler Funiculus). Dies scheint für die analgetische Wirkung von großer Bedeutung zu sein, denn von den Antidepressiva der neuen Generation wirken nur diejenigen analgetisch, die auch diese Eigenschaft aufweisen (sog. Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (NSRI) wie Duloxetin und Venlafaxin). Mirtazapin ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender α_2 -Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt.

Antidepressiva sind Mittel der ersten Wahl beim konstanten, brennenden Dauerschmerz (kausalgi-

forme Schmerzsymptomatik). Ihre schmerzstillende Wirkung wurde in kontrollierten Studien nachgewiesen und ist unabhängig von der antidepressiven Wirkung. Dies muss zur Motivation der Patienten ausreichend gut erklärt werden! Die klassische Substanz ist das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, dessen Einsatzmöglichkeit wegen vieler unerwünschter Wirkungen (Glaukom, Miktionsstörung bei Prostatahypertrophie, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz) aber eingeschränkt ist. Hier bieten die Antidepressiva der neuen Generation (Mirtazapin, Duloxetin, Venlafaxin) gute Ausweichmöglichkeiten.

Die klassischen Antidepressiva und Mirtazapin haben eine sedierende Wirkung, die jedoch unterschiedlich ausgeprägt ist. Die einschleichende Dosierung beginnt daher abends; damit kann der sedierende Effekt zur Förderung des Schlafes und zur Analgesie während der Nacht ausgenutzt werden. Die Dosierung zur Schmerztherapie liegt in der Regel niedriger, als zur Depressionsbehandlung benötigt wird. Deshalb werden grundsätzlich niedrige Dosen ausreichend lange getestet. Es ist wichtig, die Patienten darauf hinzuweisen, dass die Effektivität dieser Medikation (bis auf den schlafregulierenden Effekt) erst nach einigen Tagen einsetzt und nicht, wie bei Analgetika, sofort. Duloxetin und Venlafaxin werden aufgrund ihrer eher anregenden Wirkung morgens und ggf. mittags verabreicht.

Antikonvulsiva (Tabelle 9)

Bei neuropathischen Schmerzsyndromen mit einer einschließenden Komponente (Typ Trigeminusneuralgie) ist die Dämpfung der neuronalen Erregbarkeit durch ein Antiepileptikum indiziert. Der Wirkmechanismus der meisten Antikonvulsiva besteht in der Verminderung neuronaler Übererregbarkeit, vor allem durch Blockade von Natrium- und Kalziumkanälen. Ähnlich wie bei den Antidepressiva ist die klassische Substanz Carbamazepin inzwischen durch besser verträgliche Antiepileptika abgelöst worden. Hier hat sich die Verabreichung von Gabapentin und Pregabalin bewährt. Diese sind Medikamente mit nachgewiesener Wirkung bei neuropathischen Schmerzen. Ihr Vorteil ist die geringe Rate bedrohlicher Nebenwirkungen, hämatologische Nebenwirkungen treten praktisch nicht auf. Sie empfehlen sich daher besonders zur Anwendung in der Tumorschmerztherapie. Unerwünschte Wirkun-

gen sind Sedierung, Schwindel, Ataxie und periphere Ödeme.

Für den Fall, dass eine solche adjuvante Medikation die einschließende Schmerzkomponente, z. B. bei Plexusinfiltrationen, nicht zufriedenstellend kon-

trollieren kann, sollte immer ein interdisziplinäres schmerztherapeutisches Konsil stattfinden. Gemeinsam können dann weitere Möglichkeiten, wie z. B. Nervenblockaden und/oder Möglichkeiten neurochirurgischen Vorgehens ermittelt werden.

Tabelle 8. Antidepressiva.

Substanz (Handelsname)	Dosierung	Kommentar
Amitriptylin	10–75(–150) mg/d, abends	TCA: psychomotorisch dämpfend, stark sedierend; NW beachten: anticholinerge, antihistaminerge Wirkungen, arrhythmogen, <i>cave</i> Herzinsuffizienz
Clomipramin	10–75(–150) mg/d, abends	TCA: psychomotorisch stabilisierend, etwas weniger sedierend; NW wie Amitriptylin
Duloxetin (Cymbalta® Hartkapseln)	30–60(–120) mg/d, morgens (bis mittags)	antriebssteigernd; zugelassen für neuropathische Schmerzen (bei Diabetikern); NW: Mydriasis, RR-Erhöhung, Herzfrequenzsteigerung, SIADH; KI: Leberfunktionsstörung, GFR ≤ 30 ml/min, <i>cave</i> Antikoagulation
Venlafaxin	37,5–75(–150) mg/d, morgens (bis mittags) (Tbl.) bzw. morgens (Retardkps.)	antriebssteigernd; NW: Mydriasis, RR-Erhöhung, Herzfrequenzsteigerung, SIADH, Krampfanfälle; KI: Herzrhythmusstörungen, Epilepsie; Off-Label-Use!
Mirtazapin	15–45 mg/d, abends	sedierend; NW: keine anticholinergen od. antihistaminergen Wirkungen; Off-Label-Use!

TCA trizyklische Antidepressiva, NW Nebenwirkungen, KI Kontraindikationen

Tabelle 9. Antikonvulsiva.

Substanz (Handelsname)	Einzel-dosis	Anmerkungen
Gabapentin	300–800 mg (8-stdl.)	wenig Nebenwirkungen, einschleichend dosieren
Pregabalin	75–300 mg (12-stdl.)	wenig Nebenwirkungen, einschleichend dosieren
Oxcarbazepin	75–600 mg (8-stdl.)	weniger Nebenwirkungen als Carbamazepin, einschleichend dosieren
Carbamazepin	75–600 mg (8-stdl.)	teilweise starke Nebenwirkungen! einschleichend dosieren

Tabelle 10. Zermörserbarkeit, Suspendierbarkeit sowie Hinweise zur Sondenapplikation aller wichtigen Analgetika, Koanalgetika und Adjuvanzien (für die Überlassung der Tabelle danken wir *Frau Constanze Rémi* [MSc King's College London], Fachapothekerin für Klinische Pharmazie, und *Herrn Dominik Bauer*, Apotheker, Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin und Apotheke, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Tramadol	Opioid	Tramal® long 50 mg/ 100 mg/200 mg Retardtabletten	nein ^{1, 3, 18}	nein ^{1, 3, 18}	nein ^{1, 3, 18}	nicht möglich
Tramadol	Opioid	Tramal® Tropfen			ja ^{3, 18}	Sondenapplikation mög- lich (mit ca. 30 ml Was- ser verdünnen) ³
Tilidin/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Valoron® N 50/4 mg oder 100/8 mg Retardtabletten	nein ^{1, 3, 19}	nein ^{1, 3, 19}	nein ^{1, 3, 19}	nicht möglich
Tilidin/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Valoron® N Lösung			ja ^{3, 20}	Sondenapplikation mög- lich (mit 15–30 ml Was- ser verdünnen) ³
Tilidin/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen 50/4 mg			ja ¹³	Prinzipiell via Sonde applizierbar. Ein Verdün- nen mit Wasser auf 10 ml bis max. 50 ml Volumen ist zu empfehlen. Zudem sollte die Sonde vor- und nachgespült werden. ¹³
Morphin	Opioid	M-long® 10 mg/30 mg/ 60 mg/100 mg Hartkapseln retardiert	nein ¹	nein ^{1, 5}	ja ²⁵	Die Kügelchen (Pellets) in den Kapseln dürfen nicht gekaut, zerdrückt oder gelöst werden. Eine Applikation über eine Magensonde mit einem Durchmesser von min- destens 16 CH und einem offenen distalen Ende oder mit lateralen Öff- nungen ist möglich. Nach der Applikation sollte die Sonde mit 30 bis 50 ml Wasser gespült werden.
Morphin	Opioid	Sevredol® 10 mg/ 20 mg Filmtabletten	ja ^{1, 3, 18, 28}	ja ^{1, 3, 4, 18}	ja ^{1, 3, 4, 18}	Sondenapplikation mög- lich. Wenn ein schnell- freisetzendes Prinzip gewünscht ist, wässrige Morphinlösung vorzizie- hen. ³

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Morphin	Opioid	Oramorph® 20 mg/ml Lösung			ja ²⁷	Es wurden keine entspre- chenden Studien durch- geführt und keine Daten zur Sicherheit und Wirk- samkeit erhoben. Klini- sche Entscheidung des Arztes. ¹² Sondenapplika- tion möglich (mit Wasser verdünnen). ²⁷
Buprenor- phin	Opioid	Temgesic® sublingual	nein ^{1, 3, 18}	nein ^{1, 3, 18}	nein ^{1, 3, 18}	nicht möglich; sublinguale Applikation bei intakter Mund- schleimhaut
Levo- methadon	Opioid	L-Polamidon® Tropfen			ja ^{3, 20}	Sondenapplikation mög- lich (mit ca. 30 ml Was- ser verdünnen) ³
Hydromor- phon	Opioid	Palladon® 4 mg/8 mg/16 mg Retardkapseln	nein ¹	nein ^{1, 5}	ja ¹	Diese Kapsel darf geöff- net und ggf. suspendiert werden. CAVE: Laut Hersteller wird die Kap- sel als bedingt suspen- dierbar eingestuft. Emp- fohlenes Lösungsmittel: verdünnen mit kaltem, stillem Wasser. Zusatzi- nfos: Der Kapselinhalt darf NICHT zermörsert werden. Die Pellets las- sen sich schwer suspen- dieren. ¹
Hydromor- phon	Opioid	Palladon® 1,3 mg/2,6 mg Hart- kapseln	nein ¹	nein ¹	ja ¹	Diese Kapsel darf geöff- net und ggf. suspendiert werden. Empfohlenes Lösungsmittel: verdün- nen mit kaltem, stillem Wasser. ¹
Oxycodon	Opioid	Oxycodon-HCl Hexal® retard 5 mg	nein ¹	nein ¹	nein ^{1, 2, 14}	nicht möglich
Oxycodon	Opioid	Oxycodon-HCl Hexal® retard 10 mg	nein ²⁸	nein ¹	nein ^{2, 14}	nicht möglich
Oxycodon	Opioid	Oxycodon-HCl Hexal® retard 20 mg	nein ¹	nein ¹	nein ^{1, 2, 14}	nicht möglich

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Oxycodon/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Targin® 5/2,5 mg Retardtabletten	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Oxycodon/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Targin® 10/5 mg Retardtabletten	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Oxycodon/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Targin® 20/10 mg Retardtabletten	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Oxycodon/ Naloxon	Opioid/ Opioid- antagonist	Targin® 40/20 mg Retardtabletten	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Tapentadol	Opioid	Palexia® retard 50 mg/ 100 mg/150 mg/ 200 mg/250 mg	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Tapentadol	Opioid	Palexia® 20 mg/ml Lösung			ja ¹¹	Palexia kann über ente- rale Sonden, z. B. naso- gastrische oder perkutane endoskopische Gastros- tomie (PEG) Sonden ver- abreicht werden. ¹¹
Ibuprofen	Nicht- opioi- d- Analgeti- kum, NSAR	Ibuprofen STADA® 800 mg Retardtbl.	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Ibuprofen	Nicht- opioi- d- Analgeti- kum, NSAR	IbuHEXAL® akut 200 mg Filmtablette	nein ¹	ja ¹	ja ¹	möglich, mit kaltem, stil- lem Wasser verdünnen
Ibuprofen	Nicht- opioi- d- Analgeti- kum, NSAR	IbuHEXAL® 400 mg Filmtablette	ja ^{1, 28}	ja ¹	ja ^{1, 2, 15}	möglich, mit kaltem, stil- lem Wasser verdünnen
Diclofenac	Nicht- opioi- d- Analgeti- kum, NSAR	Voltaren® Dispers	nein ^{1, 3, 20}	nein ^{1, 3, 20}	ja ^{1, 3, 20}	möglich, mit kaltem, stil- lem Wasser verdünnen

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Diclofenac	Nicht- opioi- d- Analge- ti- kum, NSAR	Voltaren Resinat Kapsel	nein ^{1, 3, 20}	nein ^{1, 3, 20}	ja ^{1, 3, 6, 20}	möglich, mit kaltem, stillem Wasser verdünnen
Metamizol	Nicht- opioi- d- Analge- ti- kum	Metamizol Hexal® 500 mg Filmtabletten	nein ¹	ja ¹	ja ^{1, 2, 7, 16}	Tablette mörsern, Empfohlenes Lösungsmittel: verdünnen mit kaltem, stillem Wasser (ca. 10 ml), über die vorher mit Wasser gespülte Sonde applizieren. Sonde mind. 6,5 Ch. Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln keine gemeinsame Applikation wegen Inkompatibilitäten. ²
Metamizol	Nicht- opioi- d- Analge- ti- kum	Novalgin® Tropfen 500 mg/ml			ja ^{3, 18}	Sondenapplikation möglich (mit Wasser verdünnen) ³
Metamizol	Nicht- opioi- d- Analge- ti- kum	Novaminsulfon- ratiopharm® 500 mg/ ml Tropfen			ja ¹³	Prinzipiell via Sonde applizierbar. Ein Verdünnen mit Wasser auf 10 ml bis max. 50 ml Volumen ist zu empfehlen. Zudem sollte die Sonde vor- und nachgespült werden. ¹³
Paraceta- mol	Nicht- opioi- d- Analge- ti- kum	Paracetamol 500 mg Hexal® Tabletten	nein ¹	ja ¹	ja ^{2, 17}	Tablette mörsern, Empfohlenes Lösungsmittel: verdünnen mit kaltem, stillem Wasser (ca. 10 ml), über die vorher mit Wasser gespülte Sonde applizieren. Sonde mind. 6,5 Ch. ²

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Amitriptylin	Koanalgetikum/Antidepressivum	Saroten® retard Tabs 75 mg	ja ^{1, 3, 21, 28}	nein ^{1, 3, 21}	nein ^{1, 3, 21}	nicht möglich. Keine Sondenapplikation, da es sich um eine Hydrogelmatrix-Tablette handelt. Durch Zerkleinern bzw. Zermörsern wird das Retardprinzip zerstört. ³
Amitriptylin	Koanalgetikum/Antidepressivum	Amitriptylin- neuraxpharm® 10 mg überz. Tbl.	nein ¹	ja ¹	ja ¹	möglich, mit kaltem, stillem Wasser verdünnen. ¹
Amitriptylin	Koanalgetikum/Antidepressivum	Amitriptylin- neuraxpharm® 25 mg überz. Tbl.	nein ¹	ja ¹	ja ¹	möglich, mit kaltem, stillem Wasser verdünnen. ¹
Mirtazapin	Koanalgetikum/Antidepressivum	Remergil SolTab® 15 mg/30 mg/45 mg	nein ^{1, 3, 18}	nein ^{1, 3, 18}	ja ^{3, 18}	Sondenapplikation möglich. In ca. 30 ml Wasser auflösen und über die Sonde applizieren. ³
Duloxetin	Koanalgetikum/Antidepressivum	Cymbalta® 30 mg/ 60 mg	nein ¹	nein ¹	ja ¹	Diese Kapsel darf geöffnet und ggf. suspendiert werden. Empfohlenes Lösungsmittel: saure Flüssigkeit (z. B. Apfelsaft). ¹
Pregabalin	Koanalgetikum/Antikonvulsivum	Lyrica® 25 mg/50 mg/ 75 mg/150 mg	nein ¹	nein ¹	ja ¹	möglich, mit kaltem, stillem Wasser verdünnen. ¹
Gabapentin	Koanalgetikum/Antikonvulsivum	Gabapentin- ratiopharm® 100 mg/300 mg/ 400 mg Hartkapseln	nein ¹	nein ¹	ja ¹	möglich, mit kaltem, stillem Wasser verdünnen. ¹
Dexamethason	Adjuvans/ Glucocorticoid	Dexamethason 0,5 mg/4 mg Jenapharm® Tbl.	ja ^{1, 28}	ja ¹	ja ¹	möglich, mit kaltem, stillem Wasser verdünnen. Zusatzinfos: Hormone! Schutzmaßnahmen (Handschuhe, Mundschutz) erforderlich. ¹

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Omeprazol	Adjuvans/ Magen- schutz (PPI)	Antra MUPS® 10 mg/20 mg magensaftres. Tablette	nein ¹ , 3, 22	nein ¹ , 3, 8, 22	ja ^{1, 3, 22}	<p>Sondenapplikation möglich – jedoch nicht mörsern, da dann Verlust der Wirkung durch Zerstörung der Magensaftresistenz!</p> <p>Die Antra MUPS Tablette enthält magensaftresistente Mikropellets mit einem Durchmesser von etwa 0,5 mm. Die Austrittsöffnung der Sonde sollte mind. einen Durchmesser von 8 CH oder 1,6 mm haben. Zur Sondenapplikation die Tablette direkt in Spritze (Volumen > 20 ml) geben, in die Spritze dann 20–25 ml Apfelsaft (durch den schwach sauren pH wird ein frühzeitiges Auflösen des Eudragit-Überzugs der Pellets vermieden) aufnehmen und zerfallen lassen (ca. 3 min), milchige Suspension mehrfach schütteln bis eine gleichmäßige Suspension vorliegt, die Spritze auf den Trichteransatz der Sonde ansetzen, Spritze mit Inhalt erneut schwenken und ca. 10 ml der Suspension langsam über die Sonde applizieren. Diesen Vorgang wiederholen bis die Spritze geleert ist. Anschließend nochmals ~ 20 ml Wasser aufnehmen und nachspülen, um vollständige Wirkstoffzufuhr sicherzustellen (Firmeninformation).³</p>

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Pantopra- zol	Adjuvans/ Magen- schutz (PPI)	Pantoprazol-Actavis 20 mg/40 mg magensaftres. Tablette	nein ¹	nein ¹	nein ¹	nicht möglich
Natrium- picosulfat	Adjuvans/ Laxans	Laxoberal [®] Tropfen			ja ^{3,23}	Sondenapplikation mög- lich (Cave: enthält Sor- bit!) ³
Natrium- picosulfat	Adjuvans/ Laxans	Laxans-ratiopharm [®] 7,5 mg/ml Pico Tropfen			ja ¹³	Prinzipiell via Sonde applizierbar. Ein Verdün- nen mit Wasser auf 10 ml bis max. 50 ml Volumen ist zu empfehlen. Zudem sollte die Sonde vor- und nachgespült werden. ¹³
Macrogol	Adjuvans/ Laxans	Movicol [®] Pulver z. Herstellung einer Lösung zum Einnehmen			ja ^{26,27}	Es wurden keine entspre- chenden Studien durch- geführt und keine Daten zur Sicherheit und Wirk- samkeit erhoben. Klini- sche Entscheidung des Arztes. ²⁶ Applikation über Magen-/Duodenalsonde nach Herstellung der Trinklösung (125 ml Flüssigkeit!) möglich. Applikation sollte lang- sam mit max. 20–30 ml/ min erfolgen.
Domperi- don	Adjuvans/ Antiemeti- kum	Motilium [®] Tabletten 10 mg	nein ^{1,3,18}	ja ^{1,3,18}	ja ^{1,3,18}	Sondenapplikation mög- lich, bessere Alternative: Motilium Suspension. ³
Domperi- don	Adjuvans/ Antiemeti- kum	Motilium [®] Tropfen 10 mg Suspension			ja ^{3,19}	Sondenapplikation mög- lich, vor Applikation mit ca. 30 ml Wasser verdün- nen. ³
Metoclop- ramid	Adjuvans/ Antiemeti- kum	MCP-ratiopharm [®] 10 mg Tabletten	ja ^{1,3,18,28}	ja ^{1,3,4,18}	ja ^{1,3,4,18}	Sondenapplikation mög- lich, bessere Alternative: z. B. MCP Lösung. ³
Dimenhyd- rinat	Adjuvans/ Antiemeti- kum	Vomex A [®] Dragees N	nein ^{1,3,24}	ja ^{1,3,9,24}	ja ^{1,3,9,24}	Sondenapplikation mög- lich, bessere Alternative: Vomex A Sirup oder Ampullen über Sonde applizieren. ³

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
Haloperi- dol	Adjuvans/ Antiemeti- kum/Neu- roleptikum	Haldol®-Janssen 1 mg Tablette	nein ¹	ja ^{1, 3, 10} , ²⁴	ja ^{1, 3, 10,} ²⁴	CAVE: Laut Hersteller wird die Tablette als NICHT suspendierbar eingestuft. Empfohlenes Lösungsmittel: kaltes, stilles Wasser. Empfeh- lungen: Der Filmüberzug muss gut zermörsert wer- den, da er sich kaum löst und somit die Sonde ver- stopfen kann. ¹ Bessere Alternative: Haldol Tropfen. ³
Haloperi- dol	Adjuvans/ Antiemeti- kum/Neu- roleptikum	Haldol®-Janssen Lösung			ja ^{3, 10}	Sondenapplikation mög- lich (mit Wasser verdün- nen). ³
Haloperi- dol	Adjuvans/ Antiemeti- kum/Neu- roleptikum	Haloperidol-GRY® 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen			ja ¹³	Prinzipiell via Sonde applizierbar. Ein Verdün- nen mit Wasser auf 10 ml bis max. 50 ml Volumen ist zu empfehlen. Zudem sollte die Sonde vor- und nachgespült werden. ¹³
Haloperi- dol	Adjuvans/ Antiemeti- kum/Neu- roleptikum	Haloperidol-GRY® 5 mg Tabletten	nein ¹	ja ^{1, 10}	ja ^{1, 10}	möglich, mit kaltem, stil- lem Wasser verdünnen
Levome- promazin	Adjuvans/ Antiemeti- kum/Neu- roleptikum	Neurocil® 25 mg	nein ¹	ja ^{1, 3, 4,} ²⁴	ja ^{1, 3, 4, 24}	CAVE: Laut Hersteller wird die Tablette als NICHT suspendierbar eingestuft. Empfohlenes Lösungsmittel: verdün- nen mit kaltem, stillem Wasser. ¹ Bessere Alternative: Neurocil Tropfen. ³
Levome- promazin	Adjuvans/ Antiemeti- kum/Neu- roleptikum	Neurocil® Tropfen			ja ^{3, 4, 24}	Sondenapplikation mög- lich (mit Wasser verdün- nen). ³

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Wirkstoff	Gruppe	Fertigarzneimittel Beispiel	teil- bar*	zer- mör- serbar	suspen- dierbar/ löslich	Hinweise zur Sondenapplikation
* Bezieht sich auf eine echte Teilbarkeit und nicht auf das Vorhandensein einer Bruchrille, bzw. nicht auf die Teilbarkeit zum leichteren Schlucken der Tablette						
1 AiDKlinik®: Zugriff 18.06.2014; Release 1.9.14 Revision 21973 - © 2014						
2 Hexal® Sondenliste: Zugriff 18.06.2014						
3 pharmatrix: Zugriff 18.06.2014						
4 lichtempfindlich, oxidationsempfindlich						
5 Kapselinhalt darf NICHT gemörsert werden						
6 lichtempfindlich, oxidationsempfindlich, unangenehmer Geschmack						
7 hydrolyseempfindlich, lichtempfindlich, oxidationsempfindlich						
8 Bei der Applikation über eine Dünndarmsonde kann insbesondere bei kleinem Durchmesser die Tablette auch zermörsert werden. Die Resorption des oral aufgenommenen Omeprazols findet im Dünndarm statt. Die Bioverfügbarkeit wird nicht durch Nahrung oder Antazida beeinflusst (FI).						
9 hydrolyseempfindlich						
10 lichtempfindlich						
11 Fachinformation 11/13 Palexia® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen						
12 Korrespondenz Archimedes® pharma 17.06.2014						
13 Korrespondenz ratiopharm® 17.06.2014						
14 Stand der Information (Hexal® Sondenliste): Oktober 2013						
15 Stand der Information (Hexal® Sondenliste): November 2003						
16 Stand der Information (Hexal® Sondenliste): Oktober 2004						
17 Stand der Information (Hexal® Sondenliste): Januar 2004						
18 Stand der Information (pharmatrix®): 25.08.2005						
19 Stand der Information (pharmatrix®): 02.09.2005						
20 Stand der Information (pharmatrix®): 26.08.2005						
21 Stand der Information (pharmatrix®): 10.09.2010						
22 Stand der Information (pharmatrix®): 16.07.2011						
23 Stand der Information (pharmatrix®): 24.08.2005						
24 Stand der Information (pharmatrix®): 12.09.2010						
25 Fachinformation 03/13 M-long® Hartkapseln, retardiert						
26 Korrespondenz Norgine® 01.06.2014						
27 nach eigenem Ermessen						
28 gelbe Liste pharmindex: Zugriff 30.06.2014						

Tranquilizer

Tranquilizer wirken nicht analgetisch. Deshalb sollte für sie eine strenge Indikationsstellung erfolgen. Diese ist gegeben für eine anxiolytische Therapie, wenn situativ bedingt schwerwiegende Angstzustände nicht durch Zuwendung kontrolliert werden können. Kurz wirksame Substanzen sind zu bevorzugen. Wirkungsschwerpunkte sind z. B. die anxiolytische Wirkung von Lorazepam (Tavor®), das auch in einer lyophilisierten Form mit sehr schnellem Wirkungseintritt vorliegt (Tavor expidet®). Eine routinemäßige Verordnung ist abzulehnen. Sofern Tumorschmerzpatienten schon seit Jahren Tranquilizer einnehmen, ist dies in der Regel fortzuführen.

Einige Antidepressiva und das Antikonvulsivum Pregabalin (Lyrica®) sind klinisch anxiolytisch wirksam. Sie haben den Vorteil, ohne Entzugssymptomatik reduziert bzw. nach Reduktion wieder abgesetzt werden zu können. Darum sind sie für eine Langzeittherapie prinzipiell vorzuziehen.

Kortikosteroide

Eine systemische Kortikoidmedikation kann auch unter schmerztherapeutischen Gesichtspunkten indiziert sein. Dies gilt insbesondere für neuropathische Schmerzen mit entzündlicher Komponente (Tumorfiltration), bei intrakranialer Raumforderung durch Hirnmetastasen, Lymphödem, Leberkapselspannungsschmerz und Knochenschmerzen. Die antiemetische und abschwellende Wirkung einer systemischen Kortikoidgabe ist ein wichtiges Instrument in der Schmerz- und Palliativmedizin, die euphorisierende und appetitstimulierende Begleitkomponente erwünscht. Eine lokale Kortikoidgabe ist indiziert bei anästhesiologischen Blockaden zur Behandlung kompressionsbedingter Nervenschmerzen.

Als Kortikoid der ersten Wahl hat sich Dexamethason (z. B. Fortecortin®) bewährt. Es hat ausgezeichnete antiinflammatorische und antiödematöse Eigenschaften bei vernachlässigbarer mineralokortikoider Wirkung. Die Anfangsdosierung beträgt 16, 12 oder 8 mg morgens. Nach dem Erreichen des Wirkungseintritts wird auf eine Erhaltungsdosis (< 4 mg/d) heruntertitriert.

Spasmolytika

Sollte Metamizol als Stufe-I-Analgetikum nicht infrage kommen oder nicht ausreichend wirksam sein, kann bei kolikartigen Schmerzen (z. B. Infiltration viszeraler Hohlorgane) ein Spasmolytikum indiziert sein. Butylscopolamin (Buscopan®) 10 mg bis 5 x/d ist effektiv und das Mittel der Wahl, wobei die obstipierende Wirkung zu beachten ist.

Besonderheiten der Schmerzmedikation bei Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen

Wie oben erwähnt leiden viele Patienten mit Tumoren im Bereich von Kopf und Hals neben den Schmerzen auch unter vorübergehenden oder anhaltenden Schluckstörungen, was unter Umständen die Anlage einer Ernährungssonde erforderlich macht. Neben transdermalen und parenteralen Systemen (z. B. PCA-Pumpen) ist bei diesen Patienten daher auch die Applikation der Medikation über die Ernährungssonde eine Option. Diesbezüglich muss jedoch beachtet werden, dass viele Medikamente nicht über diese Route verabreicht werden können.

Hinweise zu Tabelle 10

- Allgemeine Aussagen über die Sondengängigkeit von bestimmten Arzneiformen sind nicht möglich.
- Die angegebenen Informationen beziehen sich auf das jeweils angegebene Handelspräparat und können nicht ohne weiteres auf andere, wirkstoffgleiche Handelspräparate übertragen werden.
- Für die angegebenen Arzneimittel gelten die jeweiligen Vorschriften zur Sondenapplikation.¹
 - Alle Medikamente müssen unmittelbar vor der Applikation getrennt voneinander zerkleinert, aufgelöst bzw. verdünnt werden
 - Hände waschen und desinfizieren
 - CMR-Wirkstoffe/Immunsuppressiva/Hormone (z. B. L-Thyroxin): Schutzmaßnahmen (Handschuhe, Mundschutz etc.) erforderlich
 - Zufuhr der Sondennahrung unterbrechen (Proteine der Sondennahrung können mit Arzneimitteln reagieren und in der Sonde ausfallen)

¹ AiDKlinik®: Zugriff 18.06.2014; Release 1.9.14
Revision 21973 © 2014

- Überprüfung der richtigen Sondenlage (z. B. durch Spülen der Sonde).
- Die Größe (Durchmesser) und Platzierung der Sonde sollte vor der Verabreichung berücksichtigt werden.
- Durchspülen der Sonde mit 20–50 ml kalter Flüssigkeit (z. B. Aqua ad injectabilia)
- Verabreichung der Arzneimittel einzeln mit Hilfe einer Dosierspritze; bei der Applikation von mehreren Arzneimitteln muss die Sonde zwischen jeder Arzneimittelapplikation mit 5–10 ml kalter Flüssigkeit (z. B. Aqua ad injectabilia) durchgespült werden, damit Arzneimittel nicht in der Sonde miteinander reagieren. Idealerweise Verwendung der Arzneimittel-Spritze, damit Arzneimittel aus Spritze quantitativ entfernt wird.
- Nach der Applikation des letzten Arzneimittels die Sonde mit 20–50 ml kalter Flüssigkeit spülen (z. B. Aqua ad injectabilia)
- Fortführung der Sondennahrung
- Darüber hinaus sollen die jeweiligen klinikeigenen Vorschriften zur Sondenapplikation berücksichtigt werden
- Bei Tropfenpräparaten muss auf Alkoholgehalt, Sorbitolgehalt und Osmolarität geachtet werden. Die Verdünnung ist abhängig von der Osmolarität.
- Teilen, Mörsern oder Suspendieren der Arzneiformen stellt in der Regel einen Off-Label-Use dar.
- Die aufgeführten Informationen zur Mörserbarkeit und Suspendierbarkeit beziehen sich auf eine gastrale Arzneimittelapplikation (p.o. oder via Magensonde).
- Medikamente sollten nicht mit Flüssignahrung gemischt werden.

Haftungsausschluss Tabelle 10

Diese Liste zur „Sondenapplikation von Arzneimitteln“ ist ein Verzeichnis von Fertigarzneimitteln und eine Arbeitshilfe für Fachkreise. Sie ist sorgfältig erarbeitet worden und wird nach bestem Wissen und Gewissen veröffentlicht. Dennoch: Der Autor kann für eventuelle Nachteile oder Schäden, die aus den aufgeführten Informationen, Empfehlungen oder Hinweisen resultieren, keine Haftung übernehmen. Die Verantwortung für die Applikation und die Anwendung der hier aufgeführten Informationen liegt beim behandelnden Arzt. Die Verantwor-

tung für alle Angaben über ein Präparat liegt beim pharmazeutischen-Unternehmer. Die inhaltlichen Angaben der Liste basieren ausschließlich auf den Informationen der angegebenen Quellen.

Bitte beachten Sie, dass die den Arzneimitteln beigefügte Packungsbeilage des Herstellers in jedem Fall beachtet werden muss. Das Fehlen des Symbols[®] nach Produktbezeichnungen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

Invasive Verfahren in der Tumorschmerztherapie

Invasive Verfahren wie spezielle interventionelle und neurochirurgische Maßnahmen haben in den letzten Jahren aufgrund der stetigen Optimierung der medikamentösen Tumorschmerztherapie an Bedeutung verloren. Im Falle von Kopf- und Halsmalignomen kommt hinzu, dass die Hauptlokalisation der Schmerzen in der Regel im Bereich von Kopf und Hals liegt, was den Einsatz invasiver Maßnahmen wie Periduralanalgesien zusätzlich einschränkt. Ganz vereinzelt können hier dennoch Schmerzen auftreten, die auf eine Intervention wie beispielsweise eine Blockade des sympathischen Ganglion pterygopalatinum oder des Ganglion Gasseri gut ansprechen. Die Indikationsstellung und Durchführung sollte nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung durch einen erfahrenen Schmerztherapeuten erfolgen.

Zusammenfassung

Der hohe Anspruch auf Schmerzfreiheit in Ruhe und Bewegung bei unbeeinträchtigter Vigilanz und letztendlich auf einen schmerzfreien Tod in Würde ist zwar in vielen Fällen erreichbar, aber manchmal ein hoch gestecktes Ziel. Das Minimalziel von Schmerzfreiheit in Ruhe und für einen ausreichenden Nachtschlaf sollte jedoch unter Ausnutzung der heute vorhandenen Möglichkeiten für die allermeisten Patienten erreichbar sein. Generell gilt, dass sich mehr als 80 % der Tumorschmerzsyndrome mit den einfachen Regeln der WHO befriedigend therapieren lassen. Bei Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen sollte in diesem Zusammenhang insbesondere darauf geachtet werden, dass trotz eventueller Sprech- und Schluckstörungen

eine suffiziente Schmerzanamnese zur Erfassung von Schmerzcharakteristika und psychosozialen Begleitkomponenten sowie eine rasche Titration und adäquate Schmerzmedikation ermöglicht werden.

Literatur

- 1 Adamietz A, Beck D, Gralow I et al (1999) Leitlinien zur Tumorschmerztherapie, erstellt im Auftrag der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS). *Tumordiagn Ther* 20: 105–129
- 2 Cassileth BR, Keefe FJ (2010) Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist* 15: 19–23
- 3 Epstein JB, Hong C, Logan RM et al (2010) A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 18: 1023–1031
- 4 Green E, Zwaal C, Beals C et al (2010) Cancer-related pain management: a report of evidence-based recommendations to guide practice. *Clin J Pain* 26: 449–462
- 5 Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N et al (2009) Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manage* 5: 145–151
- 6 Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH et al (2013) Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *J Consult Clin Psychol* 81: 299–317
- 7 Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK (2009) Opioid rotation: the science and limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 38: 426–439
- 8 Laufenberg-Feldmann R, Schwab R, Rolke R et al (2012) Tumorschmerz in der Palliativmedizin. *Anaesthesist* 61: 457–467
- 9 Moore RA, Derry S, McQuay HJ (2007) Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 8: 73
- 10 National Cancer Institute. Head and Neck Cancer. URL: www.cancer.gov/cancertopics/types/head-and-neck
- 11 Portenoy RK (2011) Treatment of cancer pain. *Lancet* 377: 2236–2247
- 12 Rosen SM (1994) Procedural control of cancer pain. *Semin Oncol* 21: 740–747
- 13 Semple C, Parahoo K, Norman A et al (2013) Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 16;7: CD009441. doi: 10.1002/14651858.CD009441.pub2
- 14 Smith H (2012) A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 26: 509–535
- 15 Trotter PB, Norton LA, Loo AS et al (2013) Pharmacological and other interventions for head and neck cancer pain: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 1;3: e1
- 16 Deutsches Grünes Kreuz (Hrsg) (1996) Therapie tumorbedingter Schmerzen. World Health Organisation, Geneva. Kilian, Marburg
- 17 Zech DF, Grond S, Lynch J et al (1995) Validation of World Health Organisation Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63: 65–76
- 18 Zech D, Schug SA, Grond S (1996) *Therapiekompensium Tumorschmerz und Symptomkontrolle*. Perimed-Spitta, Balingen

Hyperbare Oxygenierung (HBO)

T. Auberger, C. Heiden, M. Heiden, S. Pigorsch

Hyperbare Oxygenierung in Kombination mit einer Strahlentherapie

Hypoxie ist einer der entscheidendsten Faktoren für die Strahlenempfindlichkeit von Tumoren und Normalgeweben. Hypoxische Tumoren sprechen gegenüber einer Strahlentherapie um den Faktor 2,5–3 schlechter an als gut oxygenierte Gewebe.

Dies gilt auch für die Chemotherapie mit einem Großteil an Zytostatika, deren Wirkung bei guter Vaskularisation und einer wenig pathologischen Gefäßstruktur meist deutlich höher ist. Für eine Reihe von Zytostatika wurde ein Sauerstoffverstärkungsfaktor zwischen 3 und 6 gemessen.

Zu den hypoxischen Tumoren gehören insbesondere die Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region, deren Hypoxie sich mit zunehmender Tumorgroße erhöht. Verstärkt wird dieser Effekt durch die Strahlentherapie selbst, da die Hypoxie durch die Bestrahlung zunimmt und die theoretisch zu erwartenden Reoxygenierungseffekte in der Regel erst deutlich verzögert auftreten. Die prognostische Bedeutung konnten *Jannsen et al.* [1] zeigen. Zwischen fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit hohem und niedrigem Sauerstoffpartialdruck konnten sie einen Unterschied in der lokoregionären Tumorkontrolle nach 4 Jahren von mehr als 35 % feststellen ($p = 0,009$).

Am stärksten ausgeprägt ist der Einfluss der Tumorphoxie auf das Therapieansprechen bei der Behandlung von Tumorrezidiven, da durch die Fibrosierung nach vorangegangenen Operationen (insbesondere Neck Dissection) und nach vorangegangener Strahlentherapie ein hypoxisches Milieu im Tumorbett vorliegt.

Neben dem verminderten Ansprechen auf Strahlen- oder Chemotherapie hat die Tumorphoxie noch eine Reihe weiterer negativer Auswirkungen auf die Tumorheilung, wie die Erhöhung der genetischen Instabilität, die Behinderung der Apoptose durch p53-Mutation, den Anschlag der Tumorangiogenese (und des Tumorwachstums) durch VEGF-Expression und die Beschleunigung der Metastasierung.

Viele verschiedene Wege wurden beschritten, die Hypoxie von Tumoren zu umgehen oder Tumoren unter Strahlentherapie vorübergehend in ein euoxisches Milieu zu überführen, wie die Gabe von elektronenaffinen Substanzen (z. B. Metronidazol), speziellen Zellsensitizern, Erythropoietinen und Bluttransfusionen, die Anwendung von Hyperthermie und Hoch-LET-Strahlung. Besonders die Korrektur der Tumoranämie mittels Gabe von Erythropoietin stellte bei einer Reihe hypoxischer Tumoren einen vielversprechenden Weg dar. Leider wurde sowohl tierexperimentell als auch klinisch gezeigt, dass die Gabe von Erythropoietin auch zu einem beschleunigten Tumorwachstum führen kann.

Der bisher verlässlichste Weg, nicht nur den Sauerstoffgehalt im Blut, sondern auch im Tumorgewebe signifikant zu steigern, ohne negative Auswirkungen auf das Tumorwachstum zu verursachen, ist die hyperbare Oxygenierung des gesamten Körpers in einer Druckkammer, bei der über einen längeren Zeitraum 100%iger Sauerstoff bei einem Druck von 2,5–3 Atmosphären eingeatmet wird.

Die Menge des in Plasma gelösten Sauerstoffs beträgt bei Normaldruck (1 Atmosphäre) in der Regel 0,3 ml/dl und kann bei 100 %iger Sauerstoffatmung auf 1,5 ml/dl erhöht werden. Unter 100%iger O₂-Beatmung bei einem Überdruck von

3 Atmosphären wird der gelöste Sauerstoff nochmals um das 4-Fache (auf 6 ml/dl) erhöht. Die Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes im Tumorgewebe konnte bei einer Vielzahl von Tumorarten mittels Licox-Sonden und Eppendorff-Histografen nachgewiesen werden. Die Chance einer Kombination von HBO und Strahlentherapie ergibt sich aus der Tatsache, dass auch über einen Zeitraum von 25–35 Minuten *nach* HBO noch ein deutlich erhöhter pO_2 im Tumorgewebe messbar ist [2]. Hieraus ergibt sich für die Durchführung einer kombinierten Therapie ein gewisser logistischer Aufwand.

Im Gegensatz zu einigen anderen Methoden der Tumoroxygenierung konnte eine induzierende Wirkung der HBO auf das Tumorwachstum in einer Metaanalyse von 17 tierexperimentellen und 15 klinischen Studien mit mehr als 3000 Patienten ausgeschlossen werden [3].

Trotz dieser theoretischen Vorteile der HBO konnten in klinischen Studien mit Kopf-Hals-Tumoren nur begrenzte klinische Erfolge erzielt werden. Beeinflusst wird dies wesentlich auch durch geringe Fallzahlen, die signifikante Ergebnisse in randomisierten Studien erschweren. Wesentliche begrenzende Faktoren waren die geringe Zahl an Therapiezentren, die über eine Druckkammer und eine Strahlentherapie in unmittelbarer Nähe verfügen und die geringen Fallzahlen pro Therapieanlage, da bei der hohen Morbidität gerade dieses Patientenkontingent nur für einen kleinen Anteil an Patienten die gesamte Therapie zumutbar und sinnvoll erscheint.

Trotz dieser Einschränkungen gibt es aber doch einige valide klinische Daten.

Eine Metaanalyse von 9 Studien mit 624 Patienten bestätigte, dass die HBO die lokoregionäre Tumorkontrolle signifikant erhöhte und das krankheitsspezifische Überleben verbesserte [4]. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ließ sich jedoch keine signifikante Verbesserung durch die HBO nachweisen. Wer aber den langen Leidensweg vieler Patienten mit ausschließlich lokaler Tumorprogredienz und den hohen Pflegeaufwand solcher Patienten kennt, wird auch diese Ergebnisse nicht geringschätzen. Bei der Aufteilung nach Stadien fanden Marx et al. bei den frühen Stadien eine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine Behandlung mit HBO und Radiatio in bis zu 6 % und bei den fortgeschrittenen Tumoren in bis zu 11 % [5]. Leider fehlen zur Kombinationstherapie aus genannten Gründen randomi-

sierte Studien mit ausreichend hohen Fallzahlen. So bleiben die klinischen Vorteile vielfach im persönlichen Erfahrungsbereich einzelner Institute und reichen nicht für allgemeine Therapieempfehlungen aus. Zumindest erscheint bei Tumorrezidiven nach vorangegangener Strahlentherapie eine Kombination aus HBO und erneuter Strahlentherapie indiziert. Die neuen Möglichkeiten der hypoxiespezifischen dynamischen Bildgebung könnten künftig klinische Entscheidungen zur selektiven Behandlung hypoxischer Tumoren beeinflussen.

Behandlung von Bestrahlungsnebenwirkungen mittels hyperbarer Oxygenierung

Ein wesentlich größerer Daten-Pool existiert für die HBO-Behandlung von Bestrahlungsnebenwirkungen nach Therapie und für die Prophylaxe vor zahn- und kieferchirurgischen Eingriffen nach Strahlentherapie.

Jährlich werden in den USA ca. 600 000 Patienten bestrahlt, davon sind 300 000 Langzeitüberlebende. Langzeit-Bestrahlungskomplikationen werden in 5–10 % der Fälle angegeben. In etwa 33 % dieser Bestrahlungskomplikationen kommt eine HBO-Behandlung zum Einsatz [6]. Übertragen auf Deutschland müssten somit jährlich ca. 2000 Patienten wegen bestrahlungs- und chemotherapiebedingter Nebenwirkung einer HBO-Behandlung unterzogen werden. Tatsache ist aber, dass in Deutschland die Behandlungszahlen wesentlich zurückgegangen sind und bei fehlender Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen ein Teil der Druckkammer-Institute schließen musste oder sich nur mehr ausschließlich mit nicht-onkologischen Patienten befasst.

Trotz nachweisbarer biologischer Vorteile der HBO-Therapie bei der supportiven Behandlung von Behandlungsnebenwirkungen nach Operation und Strahlentherapie – auf Grund einer partiellen Kompensation vaskulärer Endstrecken-Obliterationen, fibroatrophischer Effekte und einer Reduktion parenchymaler Stammzellen durch Angiogenenese sowie durch eine erhöhte Fibroblastenreplikation, Kollagensynthese und Osteozytenaktivität – ist der Grad des klinischen Benefits umstritten und von manchen Begleitumständen abhängig.

Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Osteoradionekrosen nach Radiotherapie und insbesondere Radiochemotherapie, deren durchschnittliches Risiko in den 70iger bis 90iger Jahren mit ca. 9–12 % angegeben wurde und heute bei guter Prophylaxe und Supportivtherapie bei ca. 3 % liegt. Immerhin steigt das Risiko bei mandibularen Tumoren auf das 5-Fache und bei Karies, Parodontose, Prothesendruckstellen, Zahnextraktionen und Kieferoperationen nach Radiotherapie auf ein bis zu 17,7-faches Risiko [7]. Dies bedeutet, dass die Strahlentherapie selten alleine für eine Osteonekrose verantwortlich ist und dass im Rahmen der multifaktoriellen Genese klare Risikogruppen analysiert werden können, die von einer HBO-Prophylaxe profitieren.

Wesentliche Ursachen für das Ausbleiben eines Behandlungseffekts sind ein verspäteter Einsatz der HBO, wenn bereits nekrotisches, mumifiziertes und nicht mehr re-oxygenierbares Gewebe in größeren Mengen vorliegt oder nekrotische Tumorrreste und Rezidivtumoren eine Ausheilung des gesunden Gewebes nicht zulassen.

Am besten ist deshalb der frühzeitige Einsatz bei nur radiologisch nachweisbarer Knochenresorption und nur geringen klinischen Symptomen (ORN Stadium I). Jedenfalls sollte bei alleiniger HBO-Behandlung eine nur begrenzte und ausschließlich kortikale Knochenbeteiligung ohne extraorale Fisteln vorliegen. Andernfalls ist auf jeden Fall die Kombination mit einem anschließenden Debridement nötig.

Auch im Stadium III (Spontanfrakturen, durchgehende Fisteln, fortgeschrittene Knochenresorption) wurde in diversen Fallserien über eine Verbesserung der Resektionsergebnisse durch eine vor- und nachgeschaltete HBO-Behandlung berichtet.

In einem gemischten Klientel mit 206 Osteonekrose-Patienten nach Strahlentherapie, das vor einer kompletten Resektion mittels HBO vorbehandelt wurde, ergab sich eine komplette Ausheilung bei 72 % der Patienten [8]. Marx et al. fanden bei 268 Patienten (68 % ORN III) nach einer kombinierten Behandlung mit kompletter Resektion der Nekrose, Kieferrekonstruktion und Zahnrestaurierung sogar bei allen Patienten eine erfolgreiche Ausheilung [9].

In einem Review mit 14 Publikationen (13 Fallserien, 1 randomisierte Studie) und insgesamt 371

Patienten [10] lag die durchschnittliche Rate einer klinischen Verbesserung bei 83,6 %. Es fand sich nur 1 Report ohne positives Outcome nach HBO.

Insgesamt ergab sich eine komplette oder zumindest deutliche Verbesserung der klinischen Situation (partielle Remission [PR] = 50–90 % Verbesserung) bei durchschnittlich 83,6 % der Patienten.

Ein Update einer Arbeit von Hampson von 2011 [11] zeigt bei 43 Patienten mit ORN der Mandibula nach HBO eine Komplettheilungsrate (CR) von 73 % und bei weiteren 21 % der Patienten eine signifikante Verbesserung der klinischen Situation (PR = 50–90 %).

Negative klinische Ergebnisse zeigten sich in einer randomisierten Multicenterstudie, in die nur zu 31 % Patienten mit ORN Stadium I eingingen, aber dennoch kein Debridement erfolgte, und bei der Zweidrittel der Patienten weniger als 22 anstatt der üblichen 30 HBO-Behandlungen erhielt [12]. Ebenfalls negative Ergebnisse ergab eine nicht randomisierte Studie mit 22 Patienten mit ORN Stadium III, bei der ebenfalls unterschiedlichste HBO-Therapieschemata angewandt wurden [13].

Eine Indikation für eine prophylaktische HBO-Therapie vor Zahnextraktionen nach hochdosierter Radiotherapie wurde in einer randomisierten prospektiven Studie mit 74 Patienten 1985 beschrieben [14]. Jeweils 37 Patienten wurden nach einer Radiotherapie mit > 68 Gy GHD vor einer Zahnextraktion prophylaktisch entweder mit einer HBO-Therapie (20 × prä und 10 × post ZE) oder mit einer Penicillinprophylaxe behandelt. Während sich nach Penicillinprophylaxe bei 29 % der Patienten bildgebend und klinisch eine Nekrose einstellte, waren es nach HBO-Therapie nur 5,4 %. Auch 3 Fallserien mit insgesamt 94 mittels HBO-behandelten Patienten zeigten nur bei insgesamt 3 Patienten eine Osteoradionekrose nach Zahnextraktion.

In einer aktuellen Studie von 2012 berichteten Hampson et al. über 210 Patienten mit HBO-Therapie vor Zahnextraktion, von denen bei 92 % keine ORN auftrat und bei den übrigen Patienten die Pulpa zu 50–90 % ausheilte [15]. Dass ähnliche Ergebnisse auch mit einer atraumatischen Zahnbehandlung ohne HBO-Prophylaxe zu erreichen sind, beschrieben Suleiman et al. [16] mit einer ORN-Rate von 2,2 %. Allerdings erhielten 68 % der Patienten eine Radiotherapie mit weniger als 65 Gy und

21 % sogar mit weniger als 59 Gy, sodass die Ergebnisse mit einer Behandlung nach Hochdosis-radiotherapie kaum vergleichbar sind.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für einen möglichst frühzeitigen Einsatz der HBO vor Auftreten von Osteoradionekrosen und für die Kombination mit einem ausreichenden Debridement, wenn bereits Nekrosen aufgetreten sind.

Bei klinisch manifester ORN stellt die HBO-Therapie keinesfalls einen Ersatz für ein adäquates chirurgisches Vorgehen, aber durchaus eine unterstützende Maßnahme zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse dar. Die fehlende Übernahme der Behandlungskosten durch die gesetzlichen Krankenkassen, die begrenzte Verfügbarkeit von Druckkammern und die für manche Patienten belastenden Begleitumstände der Therapie (in der Regel 30 Sitzungen zu 1,5–2 Stunden/Tag) erschweren die Durchführung. Größere randomisierte Studien scheitern häufig an der Individualität und Vielseitigkeit des Patientenkollektivs.

2001 wurde auf einen Konsensus-Meeting der ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) und ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) ein Zusammenschluss aller in Europa initiierten Studien zu HBO beschlossen, aktuelle Studien können unter der Website www.oxy.net eingesehen werden.

Literatur

- 1 Janssen et al (2005) *Head Neck* 27: 622–638
- 2 Becker A, Kuhn T, Liedtke H et al (2002) *Strahlenther Onkol* 178: 105–108
- 3 Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P (2003) Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 30: 1–8
- 4 Feldmeier J, Hampson N (2002) A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidenced bases approach. *Undersea Hyperb Med* 29: 4–30
- 5 Marx RE (1995) Clinical applications of hyperbaric oxygen. In: Kindwall E (ed) *Hyperbaric medicine practice*. Arizona: Best: 460–462
- 6 Feldmeier JJ (2012) Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update. *Undersea Hyperb Med* 39: 1121–1139
- 7 Parsons JT (1994) The effect of radiation on normal tissues of the head and neck. In: Million RR, Cassisi NJ (eds) *Management of head and neck cancer: a multi-disciplinary approach*. JB Lippincott, Philadelphia, 245–289
- 8 Skyhar MJ, Hargens AR, Strauss MB et al (1986) Hyperbaric oxygen reduces edema and necrosis of skeletal muscle in compartment syndromes associated with hemorrhagic hypotension. *J Bone Joint Surg Am* 68: 1218–1224
- 9 Marx RE (1999) Radiation injury to tissue. In: Kindwall EP (ed). *Hyperbaric medicine practice*, second edition. Flagstaff, Best Publishing, pp 665–723
- 10 Feldmeier JJ, Hampson NB (2002) A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 29: 4–30
- 11 Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE (2012) Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 118: 3860–3868
- 12 Annane D, Depondt J, Aubert P et al (2004) Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 22: 4893–4900
- 13 Gal TJ, Yueh B, Futran ND (2003) Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 72–76
- 14 Marx RE, Johnson RP, Kline SN (1985) Prevention of osteoradionecrosis: A randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 11: 49–54
- 15 Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE (2012) Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 118: 3860–3868
- 16 Suleiman F, Hury JM, Ziotolow IM (2003) Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1123–1131

Physikalische Therapien

F. Zimmermann, G. Mast

Die physikalische Therapie als wesentlicher Baustein der präventiven, wiederherstellenden, unterstützenden oder palliativen Rehabilitation wäre zu jedem Zeitpunkt der Therapie und Nachsorge von Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen sinnvoll. Dabei sind die Bedeutung der Physiotherapie im Rahmen der onkologischen Fürsorge der Patienten über lange Zeit nicht erkannt und deren Möglichkeiten fehlinterpretiert worden [1].

Viele der betroffenen Patienten sind über Monate multimodalen Therapiekonzepten mit den typischen akuten wie chronisch persistierenden Nebenwirkungen ausgesetzt. Die onkologischen Behandlungen führen, neben dem häufigen Zahnverlust und den Veränderungen von Speichelfluss und Geschmack sowie Sprech-, Sprach- und Schluckstörungen, auch zu Vernarbungen in Bindegewebe und Muskulatur. Zusätzlich kann es zum Verlust von Muskelgruppen, zu Durchblutungsstörungen der Knochen und zu einem Verlust neuraler Strukturen (z. B. des N. accessorius) kommen. In der Folge können Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen, eine reduzierte Öffnung des Mundes (Trismus) sowie Fatigue auftreten. Die unbedingt notwendige Behandlung dieser Therapiefolgen sollte aufgrund der komplexen pathophysiologischen Hintergründe und der vielfältigen kausalen Gründe der Funktionseinbußen frühzeitig, über lange Zeit und fachlich interdisziplinär begleitet erfolgen [2]. Hierbei sollten neben den onkologisch tätigen Fachärzten und Pflegespezialisten auch Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Prothetiker, Psychoonkologen und Sozialarbeiter involviert sein [1]. Es sollten nicht nur rehabilitative Maßnahmen im Hinblick auf Schlucken und Sprechen angeboten werden, sondern auch körperliches, muskuläres Training und gezielte Anleitungen zur Eigenständigkeit trotz

funktioneller Einschränkungen – idealerweise schon prätherapeutisch, um die zu erwartenden Einbußen durch die onkologische Therapie zu kompensieren. Dies ist umso wichtiger, als immer mehr Patienten durch die vielfältigen onkologischen Möglichkeiten geheilt oder zumindest über längere Zeit am Leben gehalten werden können, dafür aber nicht selten mit körperlichen und psychischen Einschränkungen zu rechnen ist.

Leider finden sich zur Wirksamkeit physikalischer und medikamentöser Maßnahmen nur wenige Publikationen, sodass die Evidenz der nachfolgenden therapeutischen Empfehlungen gering ist. Es ist jedoch belegt, dass die vielfältigen Möglichkeiten zu zögerlich und selten genutzt werden, vermutlich aus Gründen der Konzentration auf andere Belange des Patienten, mangelnder Kenntnis über die rehabilitativen Möglichkeiten, schlechter Erreichbarkeit kompetenter Anbieter und Ablehnung von Seiten des Patienten oder seiner Angehörigen [3].

Fatigue

Vor allem nach multimodaler onkologischer Therapie ist mit einer Fatigue (reduzierte physische und psychische Energie, Antriebsarmut, verringerte mentale Fähigkeiten) in bis zu 100 % der Patienten zu rechnen, wobei die Ursachen multifaktoriell sind [4, 5]. Als Folge kommt es zu einer Einschränkung im Sozialleben und zu einer Reduktion des allgemeinen Gesundheitsstatus. Als präventive und therapeutische Maßnahmen kommen körperliche Aktivitäten und Beschäftigungstätigkeiten in Frage [6]. Eine Ausnahme stellen Patienten mit schwerer Anämie dar, bei denen erst eine Abklärung und Korrektur der Blutwerte vorgenommen werden sollte.

Lymphödem

Ein zervikales Lymphödem ist bei operierten Patienten oder nach multimodalen Therapien häufig zu finden [7] und führt neben Spannungsgefühl auch zu ästhetischen und funktionellen Problemen beim Sehen und Essen durch zuweilen ausgeprägte Gesichtsschwellungen [8].

Es kann mittels manueller oder apparativer Lymphdrainagen (Hivamat-Gerät) ohne wesentliche Reizung der Haut bereits frühzeitig, gegebenenfalls auch schon während einer postoperativen Radiotherapie, behandelt werden. Dabei werden neben der täglichen manuellen Drainage bei Ödem der Extremitäten auch mehrlagige Bandagen eingesetzt, die durch einen dauerhaften niedrigen Druck außerhalb der Zeiten der manuellen druckstärkeren Therapie den Rückstrom der Lymphe verhindern sollen [9].

In den Zeiten zwischen den Drainagebehandlungen werden die Patienten angehalten, den Arm, bzw. bei Lymphödem des Kopfes, den Kopf hoch zuhalten (auch in der Nacht mit erhöhtem Oberkörper schlafen), Hitze und Kälte zu vermeiden und keine nennenswerten Anstrengungen der Muskulatur der betroffenen Region vorzunehmen. Mittels Anleitungen zu gezielten, kurzzeitigen muskulären Aktivitäten soll zusätzlich der Rückstrom der Lymphe gefördert werden [10].

Wann idealerweise mit der Therapie begonnen werden sollte, kann bislang nicht beurteilt werden. Im Falle einer akuten Dermatitis unter Radiochemotherapie sind lokale Maßnahmen mit Belastung der Haut kontraindiziert und die Lymphdrainagen sollten pausieren. Es ist jedoch nicht belegt, dass es durch die Drainagetherapie zu einer höheren Metastasierungsrate und damit einem schlechteren Überleben kommt, sodass nicht bis zum Ende der onkologischen Therapie gewartet werden muss, da erst dann von einer hohen Rate an lokaler kompletter Remission auszugehen ist.

Nicht selten ist eine dauerhafte Behandlung des Ödems erforderlich.

Der therapeutische Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) wurde nur vereinzelt untersucht, sodass die HBO – vor allem aufgrund der Kosten und der Belastung der Patienten – derzeit nicht empfohlen werden kann.

Muskuläre Fibrosierung und Trismus

Als Folge lokaler operativer Eingriffe im Bereich der Kaumuskulatur oder des Kiefergelenks sowie nach perkutaner Strahlentherapie der retropharyngealen Lymphbahnen und eines Nasopharynxkarzinoms kann es zu ausgeprägten Fibrosierungen der Kaumuskulatur und der Gelenkkapsel mit teilweise starker Einschränkung der Mundöffnung kommen (Trismus). Schluck- und Sprechstörungen sowie Kopf- und Zahnschmerzen können auftreten, nicht selten entwickelt sich eine Fatigue. In bis zu 50 % der multimodal behandelten Patienten ist mit Einschränkungen zu rechnen [11, 12].

Bei bereits eingetretener Problematik können die Patienten mit Mundöffnungsübungen unter therapeutischer Aufsicht von Hals-Nasen-Ohrenärzten, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen oder Logopäden versuchen, die Symptomatik zu verbessern. Hilfsmittel wie Spatelübungen oder die Anwendung gezielter Dehnapparaturen (z. B. Therabite) können unterstützend wirken [13,14]. Dabei können physiotherapeutische Maßnahmen hilfreich sein, indem sie die Muskulatur einerseits gezielt entspannen und andererseits trainieren [15].

In Extremfällen kann versucht werden, die Mundöffnung durch Dehnung in Narkose wieder auf ein funktionelles Maß zu verbessern. Ist die Entstehung einer Kapselfibrose bereits bei der Therapieplanung absehbar, ist es natürlich besser, der drohenden Entwicklung frühzeitig durch Übungsbehandlungen vorzubeugen.

Funktionseinschränkungen nach Neck Dissection

Typische Folge einer radikalen Neck Dissection sind Funktionseinschränkungen der Nackenmuskulatur, entweder durch direkten Verlust des M. sternocleidomastoideus oder des N. accessorius mit nachfolgenden Lähmungen von Mm. sternocleidomastoideus und trapezius. Eine nachfolgende Radio- oder Radiochemotherapie kann diese Funktionseinbußen durch Vernarbungen der Halsweichteile noch verstärken, sodass schmerzhafte Bewegungseinschränkungen bis hin zu Versteifungen der verbliebenen Muskulatur entstehen können [16]. Diese Veränderungen führen zu einer deutlichen

Einschränkung der Lebensqualität [17], auch wenn sie nicht lebensbedrohend sind [18].

Regelmäßige krankengymnastische Übungen sollten frühzeitig durchgeführt werden, gegebenenfalls unter analgetischer Therapie [21]. Diese sollten im Rahmen des muskulären Aufbaus folgende Ziele haben [16, 20]:

- Stärkung der Muskulatur, Vermeidung einer Atrophie
- frühzeitiger Erhalt bzw. Erhöhung der Freiheitsgrade der Gelenkbeweglichkeit, ggf. unter analgetischer Entlastung
- optimierte Koordination von Bewegungsabläufen
- Überwindung und später Vermeidung von Schmerzen durch und bei Bewegungen
- Sicherung des üblichen Tagesablaufs der Patienten.

Erfahrungsgemäß können die physiotherapeutischen Maßnahmen bereits in der ersten Woche nach erfolgter Operation bzw. auch unter laufender konservativer onkologischer Therapie stattfinden, sofern keine stark einschränkenden Begleitumstände (wie therapiebedingte Sepsis) oder eine deutlich verzögerte Wundheilung vorliegen. Auch bei Einschränkungen infolge Lähmung des N. accessorius sollten gezielte Übungen rasch nach dem operativen Eingriff starten [21–23]:

- In der 1. Woche nach Operation: Atemgymnastik zur Vermeidung von Atemwegserkrankungen nach Anästhesie (Inhalationen, Massagen, Vibrax, Atemanleitungen); passive und aktive Bewegungen der Beinmuskulatur zur Vermeidung tiefer Beinvenenthrombosen; passive Bewegungen im Bereich der nicht operierten Hals- und Gesichtsmuskulatur.
- In der 2. Woche nach Operation (bei Karotisoperationen in der 3. Woche): Beginn mit passiven Bewegungsübungen des Schultergürtels und der Nackenmuskulatur (Unterstützung des Armes im Sitzen durch Kissen oder Armlehne zur Vermeidung rascher extensiver Trapeziusdehnungen) (Vermeiden von aktivem Heben, Tragen von Gegenständen, heftigen und plötzlichen Bewegungen); Übungen zur Stärkung der Thoraxmuskulatur.
- Ab der 3. Woche: Steigerung der Aktivitäten mit jetzt aktiv-assistierten Übungen der Schulter-

muskulatur, ggf. Elektrostimulation des M. trapezius bei Paralyse des N. accessorius; Erlernen von kompensatorischen Übungen der Schultergürtelmuskulatur bei dauerhaftem Ausfall des M. trapezius.

- Zeitgleich: Lymphdrainagen des beidseitigen zervikalen Lymphabflusses.
- Zeitgleich: vorsichtige Übungen mit der nicht operierten Schultermuskulatur (z. B. M. levator scapulae, M. serratus anterior, Mm. rhomboidei).

Bei der muskulären Rehabilitation ist je nach Zielsetzung und Einschränkung der Gelenk- oder Muskelfunktionen über isometrische, isotonische oder isokinetische Schwerpunkte der Übungen zu entscheiden, und je nach Besserung ggf. der Schwerpunkt im Verlauf des Aufbauprogramms anzupassen [24].

Diese Übungen haben aber nicht nur in der postoperativen Phase ein günstiges Ergebnis, sondern fördern offenbar auch die Erholung nach Radiochemotherapien [25, 26]. Daher erscheint eine großzügigere Indikationsstellung eher sinnvoll als eine zu restriktive.

Erfahrungsgemäß ist es ebenfalls von Nutzen, die stationär eingeleiteten Maßnahmen nach der Entlassung fortzusetzen und es nicht bei einer einmaligen stationären Rehabilitationsmaßnahme zu belassen.

Literatur

- 1 Guru K, Manoor UK, Supe SS (2012) A comprehensive review of head and neck cancer rehabilitation: physical therapy perspectives. *Indian J Palliat Care* 18: 87–97
- 2 Nagy J, Braunitzer G, Antal M et al (2014) Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Qual Life Res* 23: 135–143
- 3 Movsas SB, Chang VT, Tunkel RS et al (2003) Rehabilitation needs of an inpatient medical oncology unit. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 1642–1646
- 4 Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D et al (1997) Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 34 (S2): 4–12
- 5 Janaki MG, Kadam AR, Mukesh S et al (2010) Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life. *J Cancer Res Ther* 6: 22–26

- 6 Adamsen L, Quist M, Andersen C et al (2009) Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *Brit Med J* 339: b3410. doi: 10.1136/bmj.b3410
- 7 Deng J, Ridner SH, Dietrich MS et al (2012) Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. *J Pain Symptom Manage* 43: 244–252
- 8 Silverman AT, Hoffman R, Cohen M et al (2010) Severe cheek and lower eyelid lymphedema after resection of oropharyngeal tumor and radiation. *J Craniofac Surg* 21: 598–601
- 9 Ko DS, Lerner R, Klose G et al (1998) Effective treatment of lymphedema of the extremities. *Arch Surg* 133: 452–458
- 10 Piso DU, Eckardt A, Liebermann A et al (2001) Early rehabilitation of head-neck edema after curative surgery for orofacial tumors. *Am J Phys Med Rehabil* 80: 261–269
- 11 Weber C, Dommerich S, Pau HW et al (2010) Limited mouth opening after primary therapy of head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg* 14: 169–173
- 12 Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB et al, Multinational association of supportive care in cancer (MASCC)/International society of oral oncology (ISOO) (2010) A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 18: 1033–1038
- 13 Lo LJ, Lin CL, Chen YR (2008) A device for temporomandibular joint exercise and trismus correction: design and clinical application. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61: 297–301
- 14 Melchers LJ, Van Weert E, Beurskens CHG et al (2009) Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology: a qualitative study into the use of the Therabite®. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38: 947–954
- 15 McCauley RJ, Strand E, Lof GL et al (2009) Evidence-based systematic review: effects of nonspeech oral motor exercises on speech. *Am J Speech Lang Pathol* 18: 343–360
- 16 Carvalho APV, Vital FMR, Soares BGO (2012) Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Review* 4
- 17 Van Wilgen CP, Dijkstra PU, van der Laan BF et al (2004) Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck* 26: 785–791
- 18 Kuntz AL, Weymüller EA (1999) Impact of neck dissection on quality of life. *Laryngoscope* 109: 1334–1338
- 19 Van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM et al (2011) A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: Feasibility, compliance and short term effects. *Dysphagia* 26: 155–170
- 20 Villanueva R, Ajmani C (1977) The role of rehabilitation medicine in physical restoration of patients with head and neck cancer. *Cancer Bull* 29: 46–54
- 21 DeLisa JA, Miller RM, Melnick RR et al (1989) Rehabilitation of the cancer patient. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) *Cancer principles and practice of oncology* 2, Lippincott, Philadelphia, 2155–2188
- 22 Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M et al (2003) Cancer rehabilitation particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med* 35: 153–162
- 23 Bodack MP, Tunkel RS, Marini SG et al (1998) Spinal accessory nerve palsy as a cause of pain after whip-lash injury: Case report. *J Pain Symptom Manage* 15: 321–328
- 24 Short SO, Kaplan JN, Laramore GE et al (1984) Shoulder pain and function after neck dissection with or without preservation of the spinal accessory nerve. *Am J Surg* 148: 478–482
- 25 Dimeo F, Fetscher S, Lange W et al (1997) Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 90: 3390–3394
- 26 McNeely ML (2013) Exercise as a promising intervention in head and neck cancer patients. *Indian J Med Res* 137: 451–453

Chemoprävention

P. Baumeister

Nachdem die chronische Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) als Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich identifiziert wurde, ist die Effektivität einer Vakzinierung derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Legt man solchen Überlegungen die Daten bezüglich anderer Tumorentitäten, vor allem des Gebärmutterhalskrebses zugrunde, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine äußerst effiziente Präventivmaßnahme. Für eine abschließende Beurteilung müssen aber die Ergebnisse der laufenden Studien abgewartet werden.

Trotz steigender Neuerkrankungsraten bei (HPV-positiven) oropharyngealen Karzinomen, ist derzeit eine insgesamt sinkende Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zu verzeichnen. Dies wird allgemein als Erfolg der Bemühungen zur Kontrolle des Tabak- und Alkoholkonsums gewertet. Die Primärprävention, also die Vermeidung dieser Risikofaktoren, ist aber in vielen Fällen gleichbedeutend mit einer gravierenden Umstellung der Lebensumstände und auch deshalb nur schwer dauerhaft zu erreichen. Zudem wird die Zeitspanne, in der das Karzinomrisiko eines ehemaligen Rauchers auf das eines Niemals-Rauchers gesunken ist, auf mehrere Jahrzehnte geschätzt.

Chemoprävention ist definiert als Einsatz spezifischer natürlicher, biologischer oder synthetischer Substanzen zur Umkehrung, Unterdrückung oder Vermeidung der Karzinogenese. Das Konzept, 1976 von *Michael B. Sporn* vorgestellt, ist für den Kopf-Hals-Bereich aus mehreren Gründen von besonderer Bedeutung. Zunächst entstehen Karzinome hier in der Regel nach jahrzehntelanger Tabakrauchexposition, sodass ausreichend Zeit zur Verfügung steht, der fortschreitenden Feldkanzeri-

sierung der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtrakts entgegenzuwirken. Daneben kann die Schleimhaut chemopräventiven Substanzen ebenso exponiert werden wie den typischen Noxen. Sie ist einer klinischen Untersuchung vergleichsweise einfach zugänglich, Gewebeproben können meist schnell und sicher entnommen werden.

Bisherige Chemopräventionsstudien untersuchten die Krebsinzidenzen in Risikogruppen nach entsprechender Intervention, den Verlauf und das Verhalten von präkanzerösen Läsionen, wie beispielsweise Leukoplakien, sowie das Auftreten von metachronen Zweitkarzinomen nach kurativer Behandlung eines Kopf-Hals-Karzinoms.

Natürliche Substanzen und ihre Derivate

Beobachtungsstudien haben weltweit eine inverse Korrelation zwischen dem Auftreten von Kopf-Hals-Karzinomen und einer frucht- und gemüsereichen Ernährung aufgezeigt.

Der Versuch, diese Erkenntnis für die Prävention von Krebserkrankungen in Risikogruppen zu nutzen, scheiterte jedoch. Die Nahrungssupplementation mit (Pro-)Vitaminen hatte in Hochrisiko-Kollektiven keinerlei Einfluss auf das Auftreten von Kopf-Hals-Karzinomen. Im Gegenteil, im Vergleich zur jeweiligen Placebogruppe waren zum Teil signifikant höhere Inzidenzen einzelner Tumorentitäten zu verzeichnen. Als mögliche Erklärung wurde diskutiert, dass starke Raucher aufgrund von bereits vorhandenen Veränderungen des Fremdstoffmetabolismus eventuell weit weniger von Vitaminen profitieren als die in Beobachtungsstudien miterfassten Nicht- oder Wenigraucher. Zudem

setzte sich die Erkenntnis durch, dass hochdosierte Einzelsubstanzen oder Stoffkombinationen nicht in der Lage sind, die komplexen Effekte einer pflanzlichen Diät mit ihren vielfachen Wechselwirkungen zu imitieren.

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass Vitamin A und seine Derivate (Retinoide) in der Lage sind, Größe und Dysplasiegrad oraler Leukoplakien positiv zu beeinflussen. Leider kam es infolge der notwendigen hohen Dosen zu zum Teil starken toxischen Wirkungen. Zudem konnte keine dieser Studien belegen, dass diese Substanzen die letztendliche maligne Transformation der Läsionen verhindern konnten. Hinsichtlich des Einflusses von Retinoiden auf das Auftreten von lokalen Rezidiven, Fernmetastasen und Zweitkarzinomen liegen divergierende Ergebnisse vor. Lediglich eine Studie konnte einen positiven Effekt auf die Entstehung von Zweitkarzinomen nachweisen. Die Nahrungssupplementation mit Vitamin E führte bei primär radio(chemo)therapierten Patienten zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Zweitkarzinomen als in der Placebogruppe.

Neben Vitaminen und deren Derivaten wurde die große Gruppe der Polyphenole hinsichtlich ihres krebspräventiven Potenzials eingehend untersucht. Polyphenole sind die am häufigsten vorkommenden sekundären Metaboliten im Pflanzenreich und spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Pathogenen. Bekannte Beispiele sind Tanninsäuren und Resveratrol in Weintrauben, Grün-Tee-Polyphenole wie Epigallocatechin-3-gallat (EGCG) oder Curcumin, das gelbe Pigment der Tumeric-Pflanze im Curry. Polyphenole liegen in pflanzlicher Diät in aller Regel als Glykoside vor. Die Absorption erfolgt im Darm nach Deglykosidierung entweder durch passive Diffusion oder aktiven Transport. Allerdings erfolgt noch in den Enterozyten der Phase-II-Metabolismus, im Blutstrom liegen die Substanzen daher bereits als Konjugate vor. Hieraus ergibt sich eine prinzipiell niedrige Bioverfügbarkeit, ein Umstand der den krebspräventiven Einsatz vieler vielversprechender Substanzen behindert. Die Tatsache, dass die Deglykosidierung bereits in der Mundhöhle beginnt, macht diese Substanzen für die Chemoprävention von Kopf-Hals-Karzinomen aber dennoch interessant. In der Regel haben diese Substanzen die größte Wirkung auf Gewebe, mit denen sie in direkten Kontakt kommen. Aufgrund ihrer chemischen Struktur – ein oder mehrere aromatische Ringe mit

einer oder mehreren Hydroxylgruppen – können Polyphenole mit einer ganzen Reihe von Zielproteinen reagieren. So wurden in Untersuchungen an Tumorzelllinien beispielsweise antioxidative Effekte durch Interaktion mit Zytochrom-P450-Isoenzymen und durch Beeinflussung der Transkription von Zyklooxygenasen festgestellt. Polyphenole inhibieren Rezeptoren von Wachstumsfaktoren und beeinflussen durch Interaktion mit zellulären Signaltransduktoren Migration und Invasion von Tumorzellen. In den entsprechenden experimentellen Studien hatten die Substanzen, allen voran EGCG, drei Hauptwirkungen. Zum einen senkten sie die zelluläre Proliferationsrate, zum anderen modulierten sie Transkriptionsfaktoren und reduzierten drittens die Zellmigration. Es muss an dieser Stelle aber kritisch angemerkt werden, dass der Nachweis von wachstumshemmenden, proapoptotischen oder metastasierungs-verhindernden Effekten durch Untersuchungen an Tumorzelllinien keine chemopräventiven, sondern chemotherapeutische Wirkungen widerspiegelt. Die Karzinogenese kann hier nicht mehr umgekehrt, unterdrückt oder verhindert werden, die Zellen sind ja bereits maligne entartet. Dennoch konnte in zwei klinischen Studien gezeigt werden, dass die lokale Anwendung und systemische Gabe eines Grün-Tee-Extrakts zu einer signifikanten Abnahme der Größe oraler Leukoplakien führten.

Synthetische Substanzen

Die Zyklooxygenase II (COX-2) ist ein induzierbares Enzym, das bei der Prostaglandinsynthese eine entscheidende Rolle spielt. Prostaglandine wiederum fördern nach Initiation die Tumorprogression. Eine starke Expression von COX-2 wurde in oralen prämaligen Läsionen festgestellt, doch Celecoxib, ein selektiver COX-2-Inhibitor, blieb ohne Effekt auf deren Größe.

Für die Inhibierung des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), ebenfalls stark exprimiert von Zellen prämaliger Läsionen der Mundhöhle, stehen derzeit verschiedene Substanzen zur Verfügung. Der monoklonale EGFR-Antikörper Cetuximab, der EGFR-spezifische Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib und Vandetanib, Inhibitor der Rezeptortyrosinkinase von EGFR und VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), befinden sich derzeit in klinischer Erprobung.

Fazit

Derzeit steht keine Einzelsubstanz oder Stoffkombination zur Verfügung, die zuverlässig die Karzinogenese im Kopf-Hals-Bereich umkehren, unterdrücken oder vermeiden könnte. Dennoch erscheint es angesichts nahezu unveränderter 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit tabakrauch- und alkoholinduzierten Karzinomen nicht zielführend, weiterhin fast alle Bemühungen auf mögliche neue Therapiemodalitäten zu konzentrieren. Bis zum Zeitpunkt der Diagnose eines klinisch evidenten Karzinoms, an dem die Tumorzellen hunderte Mutationen beherbergen und sich jenseits der Reparaturfähigkeit befinden, vergehen üblicherweise Jahrzehnte. Eine Zeit, die genutzt werden kann und sollte, um die Akkumulation der Mutationen als Basis der malignen Transformation zu verhindern.

Eine erste gelernte Lektion auf diesem Weg ist, dass einzelne Mikronährstoffe wie Vitamine, verabreicht in Dosen, die deutlich über denen in der Nahrung liegen, nicht den Effekt einer obst- und gemüsereichen Diät haben. Aus Versuchen mit Tumorzelllinien Rückschlüsse auf eventuelle molekulare Mechanismen bzw. das chemopräventive Potenzial einer Substanz zu ziehen, erscheint problematisch. Diese Zellen haben die maligne Transformation bereits vollzogen und unterscheiden sich auf genetischer Ebene stark von prämaligen Zellen.

Literatur

- 1 Sporn MB (2011) The big C – for chemoprevention. *Nature* 471: S10–S11
- 2 Mohan S, Epstein JB (2003) Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX–2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 39: 537–546
- 3 Baumeister P, Reiter M, Harréus U (2012) Curcumin and other polyphenolic compounds in head and neck cancer chemoprevention. *Oxid Med Cell Longev* 2012: 902716

Salvage-Chirurgie

M. Reiter

Salvage-Chirurgie, oder auch „Rettungschirurgie“, umfasst in der aktuellen Literatur eine Reihe verschiedener Prozeduren nach erfolgloser Primärtherapie für Kopf-Hals-Karzinome. Ursprünglich wurde der Begriff in die Kopf-Hals-Chirurgie für die Laryngopharyngektomie nach unwirksamer Bestrahlung von Larynxkarzinomen in die Literatur eingeführt [1, 2]. Heutzutage wird der Terminus für verschiedene weitere Vorgehen verwendet. Hierunter fallen neben der Behandlung von Lymphknotenrezidiven, als sogenannte „Salvage-Neck Dissection“, auch die Behandlung von Lokalrezidiven in Lokalisationen außerhalb des Larynx [3, 4]. Gemeinsam ist diesen Prozeduren letztlich eine zuvor erfolglose Radio(chemo)therapie, sodass die chirurgische Therapie als einzig sinnvolle kurative Option verbleibt [5]. Sinnvoll ist die Salvage-Chirurgie nur dann, wenn präoperativ eine R0-Resektion erwartet werden kann. Welche Sicherheitsabstände im Rahmen der Operation eingehalten werden sollten, steht dabei weiterhin im Fokus der Diskussion und kann in verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich sein [6, 7].

Die chirurgische Therapie solcher Tumorresiduen oder -rezidive stellt dabei eine große Herausforderung dar, insbesondere vor dem Hintergrund der damit verbundenen Morbidität und eingeschränkten Prognose. Für Patienten mit technisch resektablen Rezidiven kann die Chirurgie jedoch eine Möglichkeit darstellen, ein möglichst langes krankheitsfreies Intervall mit akzeptabler Lebensqualität zu erleben. Insbesondere durch bessere rekonstruktive Verfahren sind dabei die Grenzen des Machbaren und Sinnvollen in den letzten Jahren verschoben worden [8]. Nichtsdestotrotz stellt eine solche Therapie meist eine erhebliche Belastung für Patienten und Umfeld dar. Eine intensive Kommunikation

zwischen behandelndem Chirurgen und Patienten sowie ein gutes Vertrauensverhältnis bilden die Basis für die Entscheidung zu einer solchen Therapie. Ein genaues Abwägen aller Argumente ist zwar Voraussetzung, letztlich wird die Salvage-Chirurgie aber immer eine Einzelfallentscheidung bleiben, die nur im Konsens von Arzt und Patient getroffen werden kann.

Salvage-Chirurgie des Lokalresiduums bzw. des Lokalrezidivs

Insgesamt zeigen Rezidive bzw. Residualtumoren nach erfolgter Primärtherapie eine unbefriedigende Prognose. *Tan* et al. fanden in einer Studie mit 93 Patienten, die sowohl Lymphknoten- als auch Lokalrezidive in unterschiedlichen Lokalisationen aufwiesen, ein medianes Überleben von 18,4 Monaten, wenn eine Form von Salvage-Chirurgie durchgeführt wurde. Patienten, für die eine chirurgische Therapie nicht in Frage kam oder die diese ablehnten, wiesen ein medianes Überleben von 4,6 Monaten auf. Negative Prädiktoren waren dabei das Vorliegen eines T4-Tumors bei Erstdiagnose sowie das simultane Auftreten eines Lokal- wie auch eines regionären Rezidivs [9].

Betrachtet man das organspezifische Überleben, stellt man fest, dass die Lokalisation von Tumorrezidiven im Kopf-Hals-Bereich erheblichen Einfluss auf das Überleben hat. Im Gegensatz zu oropharyngealen oder hypopharyngealen Rezidiven treten Rezidive im Bereich des Larynx klinisch im Allgemeinen früher in Erscheinung, was häufig zu einer besser behandelbaren Situation führt. Eine Lymphknotenmetastasierung ist aufgrund des teils fehlenden Abflusses sowie natürlich vorhandener Barrieren

(Schilddrüse) seltener, sodass eine Salvage-Laryngektomie als effektive Behandlungsmöglichkeit angesehen werden kann. Teilweise werden 5-Jahres-Überlebensraten von 70 % berichtet, kleinere T-Stadien bei Erstdiagnose weisen mitunter noch bessere Überlebensraten auf [10, 11]. Nicht nur Laryngektomien, auch Larynxteilresektionen, teils offen, teils transoral, können hohe lokoregionäre Kontrollraten aufweisen und stellen somit effektive Behandlungsmethoden dar [12]. Wundheilungsstörungen und Fistelbildungen sind dabei die maßgeblichen Komplikationen nach Operation. Insbesondere bei ausgedehnten offenen Resektionen im Rahmen der Salvage-Chirurgie kann die Komplikationsrate durch die anschließende Deckung mit gestieltem oder freiem Transplantat signifikant reduziert werden [13].

Sowohl das Überleben als auch das funktionelle Outcome und die damit verbundene Lebensqualität gestalten sich bei Patienten mit Rezidiven und Residuen im Hypopharynx signifikant schlechter. Die Symptome bleiben längere Zeit unspezifisch, sodass die Diagnose später gestellt wird als bei Rezidiven im Bereich des Larynx [14]. Zusätzlich ist eine Metastasierung in zervikale und retropharyngeale Lymphknoten häufiger, was die Prognose dieser Patienten signifikant verschlechtert [15]. Die Nähe zu Strukturen wie der Arteria carotis, der Wirbelsäule oder des Mediastinums führen häufiger dazu, dass R0-Resektionen technisch nicht möglich sind [16]. Manche Autoren berichten von Raten kleiner 30 % resektabler Rezidivtumoren im Bereich des Hypopharynx [14]. Ist die chirurgische Resektabilität gegeben, muss häufig eine Laryngopharyngektomie durchgeführt werden, wobei hier 5-Jahres-Überlebensraten von knapp unter 40 % berichtet werden [17]. Defektdeckungen, häufig durch mikrovaskulären Gewebetransfer, senken auch hier die postoperativen Komplikationsraten signifikant. So können Fistelraten von teilweise mehr als 60 % in den einstelligen Bereich reduziert werden [18].

Rezidive von Mundhöhlentumoren verteilen sich annähernd gleich häufig auf Lokal- und regionäre Rezidive [19]. Obwohl klinisch häufig leichter und früher diagnostizierbar, weisen sie eine schlechte Prognose auf. Dabei scheint das krankheitsfreie Intervall bis zum Rezidiv entscheidenden Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben. Patienten mit sogenannten Frührezidiven weisen eine signifi-

kant schlechtere Prognose auf als solche, deren Rezidiv später auftritt [20]. Eine klare Abgrenzung zwischen den Begriffen Frührezidiv und Tumorpersistenz nach Ersttherapie ist allerdings nicht zu treffen.

Die Rolle der elektiven Neck Dissection im Rahmen der Salvage-Chirurgie bei Patienten mit Lokalrezidiven und N0-Hals wird kontrovers diskutiert. *Amit et al.* sprechen sich für die Durchführung einer selektiven Neck Dissection bei zuvor bestrahltem Hals im Rahmen einer Salvage-Laryngektomie aus, da in 19 % der Fälle okkulte Metastasen auf der ipsilateralen Seite gefunden werden konnten. Die kontralaterale Seite wies in keinem der Fälle Metastasen auf [21]. *Pezier et al.* hingegen fanden in ihrem Kollektiv zur Salvage-Laryngektomie nur bei 2 von 32 Patienten in einem zuvor als radiologisch N0 befundenen Hals histologisch nachweisbare Metastasen und propagieren vor dem Hintergrund der Komplikationen ein konservatives Management der Halslymphknoten [22].

Salvage-Chirurgie der Halslymphknoten

Das Risiko eines regionären Residuums/Rezidivs wird durch den initialen Befall der Lymphknoten determiniert [21, 23]. Bezüglich der Wertigkeit der Salvage-Neck Dissection zeigt die Literatur sehr heterogene Ergebnisse, da die Indikation zur Neck Dissection nach Bestrahlung in einzelnen Zentren sehr unterschiedlich gesehen wird. Vergleicht man jedoch Patienten mit isolierten regionären Rezidiven mit Patienten, die ein Lokalrezidiv aufweisen, so sind Lymphknotenrezidive häufig besser resektabel als Lokalrezidive. Paradoxiere Weise ist jedoch die 5-Jahres-Überlebensrate trotz besserer chirurgischer Zugänglichkeit schlechter, wie *Wong et al.* in einer Studie mit 377 Patienten zeigen konnten [24]. Andere Autoren konnten zwar ein längeres krankheitsfreies Intervall durch Salvage-Neck Dissection nachweisen, ein Überlebensvorteil konnte in diesen Studien jedoch nicht belegt werden [25]. Andere Arbeiten konnten dagegen einen positiven Effekt der Salvage-Neck Dissection zeigen, wobei hier jedoch eine entsprechende Patientenselektion ausschlaggebend zu sein scheint [3]. Eine zuvor stattgehabte Neck Dissection, sowie eine Chemotherapie in Verbindung mit Radiotherapie sind hier als negative Prädiktoren zu nennen. Auch ein rN2- bzw. rN3-Status hat einen ungünstigen Einfluss auf das Überleben der Patienten [26].

Literatur

- 1 Poncet P (1971) Effects of tumor localization on the prognosis of salvage laryngectomies. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 88: 355–356
- 2 Poncet P (1975) Total laryngectomy for salvage in cancers of the glottic region. *Laryngoscope* 85: 1430–1434
- 3 Tsang R, Chung J, To V et al (2011) Efficacy of salvage neck dissection for isolated nodal recurrences in early carcinoma of oral tongue with watchful waiting management of initial N0 neck. *Head Neck* 33: 1482–1485
- 4 White H, Ford S, Bush B et al (2013) Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139: 773–778
- 5 Janot F, De Raucourt D, Benhamou E et al (2008) Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 26: 5518–5523
- 6 Soudry E, Hadar T, Shvero J et al (2010) The impact of positive resection margins in partial laryngectomy for advanced laryngeal carcinomas and radiation failures. *Clin Otolaryngol* 35: 402–408
- 7 Zafereo M, Hanasono M, Rosenthal D et al (2009) The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 115: 5723–5733
- 8 Kim A, Suh J, Sercarz J et al (2007) Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope* 117: 1019–1023
- 9 Tan H, Giger R, Auperin A et al (2010) Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas stratification for post-salvage survival. *Head Neck* 32: 139–147
- 10 Goodwin WJ (2000) Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 110: 1–18
- 11 Holsinger F, Funk E, Roberts D et al (2006) Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer. *Head Neck* 28: 779–784
- 12 Ganly I, Patel S, Matsuo J et al (2006) Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 59–66
- 13 Paleri V, Drinnan M, van den Brekel MW et al (2014) Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: a systematic review. *Laryngoscope* 124(8): 1848–1853. doi: 10.1002/lary.24619
- 14 Taki S, Homma A, Oridate N et al (2010) Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267: 1765–1769
- 15 Ho A, Kraus D, Ganly I et al (2014) Decision making in the management of recurrent head and neck cancer. *Head Neck* 36: 144–151
- 16 Arnold D, Goodwin W, Weed D et al (2004) Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol* 14: 190–195
- 17 Patel R, Goldstein D, Brown D et al (2010) Circumferential pharyngeal reconstruction: history, critical analysis of techniques, and current therapeutic recommendations. *Head Neck* 32: 109–120
- 18 Sakai A, Okami K, Sugimoto R et al (2012) Prevention of wound complications in salvage pharyngolaryngectomy by the use of well-vascularized flaps. *Acta Otolaryngol* 132: 778–782
- 19 Liu S, Wong Y, Lin J et al (2007) Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136: 112–118
- 20 Liao C, Chang J, Wang H et al (2008) Salvage therapy in relapsed squamous cell carcinoma of the oral cavity: how and when? *Cancer* 112: 94–103
- 21 Amit M, Hilly O, Leider-Trejo L et al (2013) The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. *Head Neck* 35: 1392–1396
- 22 Pezier T, Nixon I, Scotton W et al (2014) Should elective neck dissection be routinely performed in patients undergoing salvage total laryngectomy? *J Laryngol Otol* 128(3): 279–283. doi: 10.1017/S0022215114000425
- 23 Van Der Putten L, Van Den Broek GB, De Bree R et al (2009) Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck* 31: 593–603
- 24 Wong L, Wei W, Lam L et al (2003) Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck* 25: 953–959
- 25 Agra I, Carvalho A, Ulbrich F et al (2006) Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 28: 107–113
- 26 Lim J, Lim Y, Kim S et al (2010) Factors predictive of successful outcome following salvage treatment of isolated neck recurrences. *Otolaryngol Head Neck Surg* 142: 832–837

Palliativmedizinische Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

C. Bausewein

Palliativmedizin

Palliativmedizinische Betreuung ist in den letzten Jahren fester Bestandteil des deutschen Gesundheitswesens und damit Teil der Regelversorgung geworden. Im Gegensatz zur kurativen Medizin mit dem Ziel der Heilung und Behandlung von Erkrankungen konzentriert sich die Palliativmedizin auf die Linderung von Symptomen und die ausschließliche Verbesserung der Lebensqualität bei fortgeschrittener Erkrankung und begrenzter Lebenserwartung. Pallium (lat. = Mantel) bedeutet die Sorge um den Patienten, der im Mittelpunkt der Betreuung steht. Die Weltgesundheitsorganisation WHO definierte 2002 Palliativmedizin [1] als Betreuung, die der Verbesserung der Lebensqualität von Patienten (Erwachsenen und Kindern) und ihren Familien dient, die mit Problemen verbunden mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind. Dies geschieht durch Vorbeugen und Linderung von Leiden mittels frühzeitiger Erkennung und genauer Beurteilung und Behandlung von Schmerzen und anderen physischen, psychosozialen oder spirituellen Problemen.

Palliative Care respektiert die Wünsche der Patienten und hilft den Familien mit praktischen Fragen zurechtzukommen, einschließlich dem Umgang mit Verlust und Trauer während der Erkrankung und im Fall des Todes.

Palliative Care

- bejaht das Leben und betrachtet Sterben als normalen Prozess,
- zögert den Tod nicht hinaus, beschleunigt ihn aber auch nicht,

- ermöglicht es dem Patienten, so aktiv wie möglich bis zum Tod zu leben,
- bietet der Familie Unterstützung während der Erkrankung des Patienten und in der Trauerphase.

Mit dem unheilbar Kranken und Sterbenden sind viele Menschen von der fortgeschrittenen Erkrankung und dem nahenden Tod betroffen. Die Angehörigen müssen auch über dessen Tod hinaus mit der veränderten Situation zurechtkommen. Deshalb werden mit dem Sterbenden auch die Menschen betreut, die zu ihm gehören, Angehörige und Freunde. Die Betreuung der Angehörigen setzt sich in der Trauerzeit fort. Neben der medizinisch-pflegerischen Betreuung spielt die Beratung und Begleitung von Patienten und ihren Angehörigen zur Klärung von Lebensperspektiven unter besonderer Berücksichtigung der Selbsthilfekräfte, der Familiensituation und der psychischen Belastbarkeit aller Beteiligten eine wichtige Rolle. Ein tragfähiges Betreuungsnetz ist im stationären wie im ambulanten Bereich eine wichtige Voraussetzung für eine gelungene Begleitung in der letzten Lebensphase.

Bei der palliativmedizinischen Versorgung wird zwischen allgemeiner und spezialisierter Palliativversorgung unterschieden. Die allgemeine Palliativversorgung ist Aufgabe aller in der Begleitung von schwerkranken und sterbenden Menschen Tätigen im Gesundheitssystem. Dies betrifft Hausärzte und niedergelassene Fachärzte, Pflegedienste, Ärzte, Pfleger und andere Berufsgruppen in Krankenhäusern. Aufgaben der allgemeinen Palliativversorgung sind die Behandlung von Schmerzen und anderen Symptomen, insbesondere Angst und Depression. Dazu gehören aber auch Diskussionen über

Prognose, Therapieziele, Leiden und lebensverlängernde Maßnahmen [2]. Bedarfszahlen gehen davon aus, dass ein Großteil der Patienten durch allgemeine Palliativversorgung gut begleitet werden kann.

Spezialisierte Palliativversorger sind Dienste, deren Haupttätigkeit in der Palliativversorgung liegt. Diese Dienste betreuen in der Regel Patienten mit komplexen und schwierigen Bedürfnissen und benötigen daher ein höheres Maß an Ausbildung, Personal und anderen Ressourcen [3]. Zu den Aufgaben der spezialisierten Palliativversorgung gehört die Betreuung von Patienten mit refraktären Symptomen, komplexer Depression, Angst, Trauer oder existenziellem Distress. Darüber hinaus gehören auch die Unterstützung stark belasteter Angehöriger, die Hilfe bei Konfliktlösungen in Bezug auf die Behandlungsziele innerhalb der Familien, zwischen Behandlern und Familien sowie zwischen Behandlungsteams zu den Aufgaben der spezialisierten Palliativbetreuung [2]. Die spezialisierte Palliativversorgung wird in Palliativstationen, aber auch spezialisierten ambulanten Palliativteams und (mobilen) Palliativdiensten in Krankenhäusern zur Verfügung gestellt. Die letzten beiden Angebote dienen besonders der Unterstützung der Primärbetreuer in der allgemeinen Palliativversorgung und bringen so palliativmedizinische Expertise zu einer breiteren Gruppe von Patienten.

Traditionell wird palliativmedizinische Betreuung mit dem Lebensende verbunden. In den letzten Jahren haben sich aber die Konzepte verändert, da erkannt wurde, dass die Patienten mit unheilbaren Tumorerkrankungen schon früher im Krankheitsverlauf unter belastenden Symptomen leiden und weitere Palliativbedürfnisse haben (z. B. bei speziellem Informationsbedarf, erschwelter Kommunikation, Unsicherheit bei der Planung der weiteren Betreuung, ungeklärten Therapiezielen oder Vorausverfügung des Patientenwillens). Bei Patienten mit neu diagnostiziertem nichtkleinzelligem fortgeschrittenen Lungenkarzinom konnte gezeigt werden, dass die strukturierte und regelmäßige palliativmedizinische Betreuung ergänzend zur klassischen onkologischen Therapie nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität und der Depression sowie weniger aggressive Therapien am Lebensende bewirkt, sondern sogar einen Überlebenszeitvorteil für die palliativmedizinisch mitbegleitete Gruppe mit sich bringt [4].

Gerade bei Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich stellen sich mit Fortschreiten der Erkrankung eine Vielzahl von somatischen Beschwerden und psychosozialen Problemen ein, die die Lebensqualität deutlich mindern können. Viele Patienten sind aufgrund von fortgesetztem Alkohol- und Nikotinkonsum, finanziellen Problemen oder Wohnungslosigkeit in schwierigen psychosozialen Situationen, die die Betreuung erschweren. Daher ist die frühzeitige palliativmedizinische Betreuung dieser Patienten eine wichtige Aufgabe für alle in der Betreuung dieser Patienten Tätigen, nicht nur für spezialisierte Palliativmediziner.

Kommunikation

Um die Situation eines Patienten und sein Leiden so weit wie möglich zu erfassen, ist es nicht nur notwendig, die Grundregeln der Gesprächsführung zu beherrschen, sondern zuzuhören und sich selbst zurückzunehmen. Der Patient wird in seiner Ganzheit mit all seinen Freuden und Leiden, seien sie physischer, psychischer, sozialer oder spiritueller Natur, gesehen. Es soll ihm ermöglicht werden, „letzte Dinge“ zu regeln und sich mit der Frage nach dem Sinn seines Lebens und Sterbens auseinanderzusetzen. Dabei gibt es keine vorgegebenen Gesprächsthemen, sondern der Patient bestimmt die Inhalte und die Intensität der Begleitung. Dem Patienten soll so die Möglichkeit gegeben werden, sich nicht nur mit seinen physischen Problemen, sondern auch mit sozialen, psychischen und spirituellen Fragen auseinanderzusetzen zu können. Wen er dabei als Gesprächspartner wählt, hängt einzig von ihm ab. Grundvoraussetzung für den Umgang mit dem Patienten sind aber immer Aufrichtigkeit und Wahrhaftigkeit. Die entscheidende Frage ist nicht, was wird dem Patienten gesagt, sondern wie wird der Kontakt gesucht. Der Patient wird als gleichwertiger Gesprächspartner ernst genommen und in Entscheidungen mit einbezogen. Neben der von uns oft so einseitig bewerteten verbalen Kommunikation nimmt die nonverbale Kommunikation einen breiten Raum ein. Häufig drückt die Körpersprache mehr aus als der Patient im Moment mit Worten sagen kann oder möchte. Grundvoraussetzung für die Auseinandersetzung mit Themen, die für den Patienten wichtig sind, ist die bestmögliche Beschwerdefreiheit von seinen Symptomen.

Die Kommunikation mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren stellt häufig eine sehr große Herausforderung dar, besonders, wenn sie tracheotomiert und/oder laryngektomiert sind und damit eine Behinderung der Stimmgebung besteht. Der Verlust der Stimme und damit die stark eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeiten sind für die Patienten äußerst belastend und führen häufig zu Rückzug und Isolation. Tracheotomierte Patienten können nicht mehr so laut und flüssig reden und sind bei der Phonation oft auf einen Finger angewiesen, damit der Luftstrom in den Mund- und Rachenraum umgeleitet wird. Sind die Patienten laryngektomiert, fehlt ihnen der Stimmapparat vollkommen, sodass eine Stimmrehabilitation mit Ösophagusstimme, Stimmprothese oder elektronischer Sprechhilfe notwendig ist. Alternative Formen der Kommunikation, wie Schreiben, Flüstern, Gestik und Mimik sind häufig notwendig, besonders bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Das Spektrum der Hilfsmittel geht dabei von einfachen Schreiftafeln bis zu elektronischen (Computer-)Kommunikationshilfen.

In der Kommunikation mit Patienten, die keine verbale Stimme mehr haben, ist es wichtig, dem Patienten genügend Zeit und Raum zu geben. Ein Gespräch, das von einem Gesprächspartner nur mittels mühevollen Formulierens von Worten oder Aufschreiben geführt werden kann, dauert wesentlich länger. Häufig können Patienten mit dem Mund Worte noch formulieren oder flüstern, sodass bei Blickkontakt Worte mit einiger Übung vom Mund abgelesen werden können. Erleichtert werden kann die Kommunikation durch geschlossene Fragen, die der Patient mit „ja“ oder „nein“ beantworten kann. Mehr Intuition und Erfahrung ist notwendig, wenn der Gesprächsinhalt über Symptome oder alltägliche Fragen hinausgeht und psychosoziale oder spirituelle Aspekte angesprochen werden sollen.

Symptomkontrolle

Gerade Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren leiden in der letzten Phase ihres Lebens häufig unter Symptomen, die durch die Krankheit oder die vorausgegangen Therapien verursacht sind. Zu den am meisten beklagten Symptomen gehören Schmerzen, Schwäche, Gewichtsverlust, Atemnot, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und viele andere. Zur erfolgreichen Therapie dieser Symptome gehört

eine genaue Erhebung der Anamnese, die Analyse der Ursache jedes einzelnen Symptoms und der gezielte Einsatz von Medikamenten oder anderen Behandlungsverfahren, wie z. B. Strahlentherapie oder Nervenblockaden. Zu erwartende Nebenwirkungen müssen genauso bedacht werden wie mögliche Notfallsituationen. Wesentlich ist eine auf den Patienten und seine Symptome abgestimmte Therapie mit nichtinvasiver Gabe von Medikamenten nach einem festen Zeitschema. Um die Therapie auch im ambulanten Bereich durchführen zu können, sollte sie so einfach und klar wie möglich sein. Spezielle Symptome bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren stellen noch einmal eine besondere Herausforderung für die Behandelnden dar. In den Kapiteln Mukositis und Xerostomie werden bereits Symptomatik und Therapie dieser Befunde besprochen. Im Rahmen der Palliativmedizin wird diese Thematik nochmals aufgenommen und unter diesem speziellen Aspekt dargestellt. Überschneidungen sind deshalb nicht zu vermeiden.

Schmerzen

Schmerzen sind ein häufiges Problem bei diesen Patienten. Aufgrund der anatomischen Lage mancher Tumoren und der damit verbundenen Nähe zu neuralen Strukturen kommt es oftmals zu neuropathischen Schmerzen, deren Therapie schwierig sein kann. Die Unterstützung eines erfahrenen Schmerztherapeuten kann notwendig werden. Näheres zur Schmerztherapie siehe Kapitel Schmerzbehandlung von Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen.

Dysphagie

Aufgrund der engen anatomischen Nähe von Ösophagus und Pharynx kommt es häufig schon bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren durch Bestrahlung und/oder Chemotherapie zu Schluckstörungen bzw. Mukositis, sodass eine ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme nicht mehr gewährleistet sind. Deshalb sollte bei diesen Patienten die frühzeitige Anlage einer Ernährungssonde, z. B. einer PEG, erwogen werden. Weiteres dazu siehe Kapitel Ernährungstherapien. Bei der Verordnung von Medikamenten kann es notwendig sein, Applikationsformen zu wählen, die leicht zu schlucken sind (Tropfen oder Suspensionen). Zur symptomatischen Therapie der Mukositis stehen lokalantiseptische Spüllösungen

(z. B. Hexetidin, Hexoral® Lösung) und Lokalanästhetika (z. B. Lidocain Gel, Dynexan® Mundgel) zur Verfügung. Opioide können zur Analgesie auch topisch angewendet werden. Der peripher vermittelte analgetische Effekt von Opioiden hält lange an und konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. Hinzu scheint eine über mehrere Tage anhaltende antientzündliche Wirkung zu kommen [5]. In der Praxis haben sich diverse Rezepturen zur Mukositisbehandlung bewährt (Tabelle 1).

Mundtrockenheit

Eines der Hauptsymptome, das Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beklagen, ist Mundtrockenheit. Neben der Erkrankung selbst führen häufig tumororientierte Therapien (Bestrahlung, Operation) zu einer Verstärkung des Symptoms. Patienten beklagen vor allem Durst und das unstillbare Verlangen, den Mund anzufeuchten, Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken, unangenehme

Tabelle 1. Rezepturen für Lösungen zur Mundpflege und Mukositisbehandlung [11].

Hydrokortisonhaltige Spüllösung	200 ml enthalten: 1,0 g Hydrokortisonacetat 2,0 g Tetracain-HCl 4,0 g Kamillenblüten Auszug (z.B. Kamillosan® Konzentrat) 40,0 g Dexpantenol-Lsg. 5 % 8,0 g Hexetidin 0,1 %-Lsg. ad 200 g gereinigtes Wasser 30,0 g Propylenglycol
Spüllösung (ohne Kortison)	200 ml enthalten: 2,0 g Tetracain-HCl 4,0 g Kamillenblüten Auszug (z. B. Kamillosan® Konzentrat) 40,0 g Dexpantenol-Lsg. 5 % 8,0 g Hexetidin 0,1 %-Lsg. ad 200 g gereinigtes Wasser 30,0 g Propylenglycol
Mundpflegelösung	Propylenglycol 15,0 Dexpantenol-Lsg. 5 % 20,0 Ätherische Öle (Salviathymol®) 4,0 Aqua dest. ad 100 ml
Morphin 0,1 %-Gel (München-Großhadern) (Haltbarkeit 1 Monat)	Morphin 0,1 %-Gel 50 g: Lösung 1: Morphin HCl Trihydrat 0,050 g Wasser gereinigt 1,000 g Lösung 2: Natriumedetat 0,050 g Wasser gereinigt 1,000 g Rühren Gelgrundlage: Kaliumsorbat 0,070 g Lösen in gereinigtem Wasser 42,500 g Glycerin 85 % 5,000 g Zitronensäure wasserfrei 0,040 g Hydroxyethylcellulose 2,500 g Kühlstellen und öfter umrühren Zu Lösung 1 2 g Gelgrundlage anteilig zugeben Lösung 2 zufügen und anteilig Gelgrundlage ad 50 g

Schleimhautbeläge, Zungenbrennen, Geschmacksveränderungen, Lippenrhagaden. Als Komplikationen können Appetitlosigkeit, Verstärkung einer Kachexie, Schmerzen, schlechtes Tolerieren der Zahnprothese, Infektionen (Pilze, Bakterien, Viren) und Mundgeruch auftreten. Wichtig ist die regelmäßige und genaue Inspektion der Mundhöhle mit gleichzeitiger Beachtung der Zunge, des Zahnstatus und des Nasen-Rachen-Raumes (Beläge, Borken, Hinweis für Soor, trockene Schleimhäute, Ulzera). Allgemeine Maßnahmen haben therapeutisch den größten Stellenwert und sollten vorrangig und immer parallel zu speziellen Maßnahmen durchgeführt werden. Abhängig von der möglichen Ursache muss diese zunächst behandelt werden (Tabelle 2).

Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören gewissenhafte Mundpflege, kritisches Überprüfen der Medikamente mit speichelreduzierender Wirkung, eventuell Absetzen oder Austauschen entsprechender Medikamente (z. B. Desipramin anstatt Amitriptylin). Die Anregung der Speichelproduktion ist bei bestrahlten Patienten schwierig, da aufgrund der Radiotherapie die Speicheldrüsen nicht mehr ausreichend Speichel produzieren. Trotzdem sollte der Patient zum Kauen aufgefordert werden, auch bei flüssiger Ernährung (Brotrinde, Dörrfrüchte, Kaugummi, Gummibärchen, Strohhalme verwenden). Säurehaltige Getränke oder Früchte, die sonst von Patienten als angenehm empfunden werden, sind für diese Patienten häufig zu scharf. Angenehm wird oft (Halb-)Gefrorenes empfunden (Fruchtstü-

cke, Wasser, Säfte, Lieblingsgetränke, auch Sekt, Bier oder Kognak) [5]. Der Patient sollte stets etwas zum Trinken bereithalten und die Luftfeuchtigkeit in den Räumen sollte hoch gehalten werden. Vorsicht sei geboten bei Lemonsticks (Lemonglyzerinsticks), die wasserbindendes Glycerin enthalten und bei häufiger Anwendung die Austrocknung verstärken. Spezielle Maßnahmen müssen vor allem nach Strahlentherapie der Unterkieferregion mit teilweise irreversibler Zerstörung der Speicheldrüsen ergriffen werden:

- Künstlicher Speichel. Nachteil: Muss mehrere Male pro Stunde angewendet werden. Eventuell eigene Mischung herstellen lassen: Methylzellulose 10 g plus Zitronenextrakt 0,2 ml auf 1 Liter Wasser, davon stündlich 1 ml mittels Pipette oder als Spray
- Nasentropfen (z. B. Coldastop, Nasenöl, mehrmals täglich 2–3 Tropfen)
- Cholinerge Medikamente zur Anregung der Speichelproduktion, z. B. Pilocarpin 3 × 3–5 mg, maximale Dosis 3 × 10 mg; absetzen, falls nach 1–2 Wochen kein Effekt (in Deutschland nur als Augentropfen verfügbar)

Exulzerierte Tumoren

Durch Wachstum des Primärtumors und/oder von Hautmetastasen kommt es zu flächenhaften Ulzerationen der Haut. Die Patienten beklagen Sekretio-

Tabelle 2. Ursachen für Mundtrockenheit.

Verminderte Speichelproduktion	<ul style="list-style-type: none"> – Strahlentherapie oder Z.n. Strahlentherapie – Medikamente: Opioide, Anticholinergika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Diuretika, Antihistaminika, Hypnotika – Eingeschränktes Kauen, z. B. durch Schmerzen, Operation im Unterkiefer- und Wangenbereich – Verschluss oder Einengung der Speicheldrüsenausführgänge (z. B. durch Tumor)
Schleimhautveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> – Mukositis nach Chemo-, Radiotherapie – Virale, bakterielle, Pilzinfektionen – Granulozytopenische oder tumoröse Ulzerationen
Dehydratation und Speichelverlust	<ul style="list-style-type: none"> – Mangelnde Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Terminalphase, Anorexie – Mundatmung mit Austrocknung der Schleimhaut (komatöser Patient) – Sauerstoffgabe
Psychische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> – Angst, Depression

nen, Blutungen und Schmerzen. Geruchsbildung und Veränderung des Aussehens führen häufig zu sozialer Isolation, was für viele Patienten sehr belastend ist. Ziel der Therapie muss die Linderung von Schmerzen, Vermeidung von Infektionen und Blutungen, Eindämmung des Geruchs und Gestaltung eines „akzeptablen Äußeren“ für den Patienten sein. Um Schmerzen beim Verbandwechsel zu vermeiden, ist es hilfreich, dem Patienten circa eine halbe Stunde vor dem Verbandwechsel ein Schmerzmittel zu geben (entsprechend einer Dosis für Durchbruchschmerzen). Auch hier kann es hilfreich sein, die Wunde mit topischen Analgetika (Morphin, Lokalanästhetika) zu behandeln [6]. Die Wunde wird am besten mit einfacher Kochsalzlösung abgespült und abgetupft. Abreiben und Abwischen der Wunde sollten genauso vermieden werden wie der Gebrauch von Antiseptika, die hautreizend und granulationshemmend wirken. Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion sollte ein Abstrich für eine bakterielle Kultur gemacht werden, gegebenenfalls ist die Abtragung von nekrotischem Gewebe notwendig. Stark sezernierende Wunden können mit besonders saugstarken oder Kalziumalginat-haltigen Kompressen verbunden werden, wobei zu bedenken ist, dass feuchte Wunden feucht bleiben sollen (Schmerzen entstehen unter anderem dann, wenn die Wunde trocknet).

Geruchsbildung

Geruchsbildung wird vor allem durch Infektion mit anaeroben Bakterien hervorgerufen und kann sehr ausgeprägt sein [7]. Eine Gewöhnung an unangenehme Gerüche findet normalerweise nicht statt, sodass die Patienten häufig mit sozialem Rückzug und Depression reagieren.

- Zur Geruchsreduktion und Unterstützung der Wundheilung kann Chlorophyll (Stozon Chlorophyll Dragees®) lokal oder systemisch (3 × 20 gtt) eingesetzt werden. Nebenwirkungen sind Grünfärbung des Stuhls, Diarrhö, abdominelle Krämpfe und Grünfärbung der Wunde bei lokaler Applikation der Lösung.
- Zur Geruchsreduktion kann alternativ zu Chlorophyll die Wunde mit Metronidazol-Infusionslösung lokal gespült und es können mit Metronidazol getränkte Kompressen aufgelegt werden. Metronidazol 0,8–1 % kann auch in einer Gel-

grundlage topisch appliziert werden (muss vom Apotheker hergestellt werden).

- Bei starker Geruchsbildung: systemische Gabe von Metronidazol (Clont® 2 × 400 mg p. o. für 5 Tage).
- Zur Geruchsbindung: Kohlekompressen (sehr teuer) oder selbst hergestellte Kompressen (z. B. Zetuvit) mit Kohlepulver (Ultracarbon oder gemörserte Kohle-Compretten) präparieren.
- Luftdichtes Abdecken der Wunde, z. B. mit Frischhaltefolie über den Kompressen (vorher Wundränder mit Zinkpaste bedecken, damit Folie dort fixiert werden kann).

Blutungen

Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung muss bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich mit akuten Blutungen gerechnet werden. Besonders exulzerierte Tumoren neigen zu Kontakt- und auch Spontanblutungen. Durch Verkleben eines Verbandes mit der Wunde werden Blutungen gefördert, was durch Salbenkompressen oder Fettgaze auf der Wunde oder Anfeuchten der Kompressen mit Kochsalzlösung und vorsichtiges Ablösen vermieden werden kann. Akuter Blutverlust – auch kleine Mengen – löst bei Patient, Angehörigen und Personal oft Panik aus. Die verlorene Blutmenge wird meist stark überschätzt. Patienten und Angehörige sollten auf die Möglichkeit einer Blutung hingewiesen werden, damit Therapieoptionen im Voraus geklärt werden können. Diagnostische Maßnahmen sind nur dann notwendig, wenn sich daraus eine Konsequenz ergibt. In der Akutsituation sollten der Patient und die Angehörigen nicht alleine gelassen werden. Farbige OP-Tücher dienen zur besseren Abdeckung, zu Hause können farbige Handtücher verwendet werden. Im ambulanten Bereich ist es gerade bei möglichen Blutungen notwendig, einen entsprechenden Notfallplan festgelegt zu haben (siehe Abbildung 1). Die für die Symptomkontrolle notwendigen Medikamente müssen bereitgestellt sein. Kommt es zu einer Blutung bei einem exulzerierten Tumor, können verschiedene lokale Maßnahmen zur Blutstillung helfen:

- Lokale Kompression
- Vasokonstriktion mit Epinephrin 1 : 1000: Verdünnen von 1 Ampulle Suprarenin® Injektionslösung 1 : 1000 in 10–20 ml Kochsalzlösung und lokal auftragen. Es dauert einige Minuten, bis die

Wirkung eintritt, die aber nach circa 10 Minuten wieder nachlässt.

- Hämostatische Verbände, z. B. Kaltostat® führen zu einer guten Blutstillung, sind aber sehr teuer.
- Tranexamsäure topisch (verdünnte Cyklokapron® Infusionslösung)
- Topisches Sucralfat (Ulcogant® Suspensionsbeutel normalerweise für gastrointestinale Beschwerden) bietet rasche Blutstillung, ist weit verfügbar und billig [9]. Die Wirkung ist allerdings nicht durchgängig belegt.

Bei stärkeren Blutungen ist eine Sedierung des Patienten zu erwägen, wobei nicht alle Patienten automatisch sediert werden wollen. Außerdem kann eine Sedierung auch stufenweise erfolgen und bedeutet nicht automatisch, dass der Patient nicht mehr ansprechbar ist. Diese Fragen müssen mit dem Patienten selbst geklärt oder besser noch im Voraus besprochen werden. Als Medikamente kommen zur Sedierung vor allem Benzodiazepine infrage (Midazolam 5–10 mg s.c. oder i.v.). Eine Tumorblutung per se macht keine Schmerzen, deshalb ist die automatische Gabe eines Opioids nicht indiziert, steht aber natürlich außer Frage, wenn der Patient Schmerzen aufgrund der Erkrankung hat.

Zur Prophylaxe weiterer Blutungen sollten gerinnungshemmende Substanzen (z. B. ASS, Thromboseprophylaxe, Kumarine) abgesetzt werden. Gerinnungsaktive Substanzen, wie Vitamin K (Konaqion®), sind nur sinnvoll bei Vitamin-K-Mangel genauso wie die Substitution von Thrombozyten bei einer vorübergehenden, z. B. chemotherapieinduzierten Thrombozytopenie. Falls möglich, vom Patienten gewünscht und in der Gesamtsituation angebracht, kann durch Unterspritzen, Unterbinden, interventionelles Coilen oder Sklerosieren eines blutenden Gefäßes eine „kausale“ Therapie erfolgen. Eine akute, starke Blutung kann für einen Patienten, der sterben will, ein gnädiges Ende seines Leidens bedeuten. Es ist dabei auch abzuwägen, ob ein Stillen der akuten Blutung eher eine Leidensverlängerung für den Patienten mit weiteren Komplikationen bedeutet. Sind Patienten, Angehörige oder Personal nicht über eine mögliche Blutung informiert, kann diese ein grauenvolles Ereignis bedeuten. Für den häuslichen Bereich ist es wichtig, Angehörigen klare Anweisungen zu geben, wann der Notarzt gerufen werden soll (z. B. wenn der Patient Schmerzen hat, aspiriert und Atemnot

bekommt) (Abbildung 1). Wirkliche terminale Blutungen sind seltener als befürchtet wird. Häufiger kommt es zu relativ starken Blutungen, die zwar zu einem relativ großen Blutverlust führen, bei denen nach dem Hb-Abfall aber eine Kreislaufstabilisation eintritt, sodass der Patient dann auf niedrigem Niveau weiterlebt. Nach Transfusion und Anhebung des Blutdrucks kann es aber erneut zu einer Blutung kommen! In dieser Situation ist es genauso wie bei der Frage der Blutstillung wichtig abzuwägen, ob eine Transfusion eine sinnvolle Maßnahme darstellt oder ob durch die Lebensverlängerung das Leiden des Patienten lediglich verlängert wird. Es stellt sich dann auch die Frage, woran ein Patient mit einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung letztlich versterben darf.

Tracheostoma

Bei einer drohenden Verlegung der Atemwege stellt die Tracheostomie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium häufig die einzige Möglichkeit zur Sicherung der Atmung dar. Ist ein Patient noch nicht tracheotomiert, die Notwendigkeit einer Tracheostomie aber absehbar, sollte mit dem Patienten im Voraus geklärt werden, was das von ihm gewünschte Vorgehen ist. Im Notfall fehlt die Zeit dazu und Patienten finden sich dann in einer für sie vollkommen veränderten Lebenssituation wieder, mit der sie sich ohne Vorbereitung häufig nur schwer oder gar nicht abfinden können. Hilfreich ist der Kontakt zu anderen Tracheotomierten, z. B. durch die Vereinigung der Kehlkopfflosen. Durch die Vereinigung der Kehlkopfflosen erhält der Patient auch die notwendige Erstausrüstung und alle wichtigen Utensilien für die Tracheostomaversorgung.

Tracheostomaversorgung

Grundsätzlich sollte der Patient dazu angeleitet werden, die Versorgung des Tracheostomas selbst zu übernehmen. Dies wird häufig von Patienten abgelehnt, die gegen ihren Willen tracheotomiert wurden oder sich nicht mit der Situation abfinden können. Wichtig ist die individuelle Anpassung der Trachealkanülen für jeden Patienten. Trachealkanülen müssen täglich, bei starker Verschleimung oder Borkenbildung mehrmals täglich, gewechselt werden. Die Säuberung erfolgt sowohl für Plastik- als

Vorschlag Notplan bei akuten Blutungen

Notfallsituation – (akute) Blutung

Herrn/Frau
geboren am _____
in _____
wohnhaft _____

Diagnose _____

Mögliche Komplikationen	Vom Patienten gewünschte Behandlung
– kleine Sickerblutung	– – –
– akute Blutung	– – – – –

Ort/ Datum _____

Name und Praxis des behandelnden Arztes _____

Unterschrift _____

Notfallplan für Herrn A.

Kleine Sickerblutung

- 1 – Trillium® Tropfen: 3 x 20 Tropfen oral einnehmen oder
- 2 – Suprarenin® lokal: 1 ml in 10 ml NaCl 0,9 %: Mundspülungen
- 3 – gut beobachten
- 4 – bei Angst: 2,5 mg Tavor® expidet unter die Zunge legen
- 5 – wenn kein Stillstand: Hausarzt anrufen Tel:

Akute große Blutung

- 1 – RUHE BEWAHREN !!!
- 2 – Dormicum® 5–10 mg s.c. oder Valium® 10–50 mg bis zur Sedierung rektal
- 3 – falls Schmerzen: Morphin® 10 mg s.c.
- 4 – Patienten auf die Seite lagern
- 5 – mit roten oder dunklen Handtüchern abdecken
- 6 – Unterstützung / Hilfe holen: Tel:
- 7 – Notarzt anrufen Tel:
- 8 – Hausarzt anrufen Tel:

Abbildung 1. Vorschlag Notplan bei akuten Blutungen.

auch für Silberkanülen unter fließendem Wasser mit einer Reinigungsbürste, bevor sie in aufgelöstes Kanülenreinigungspulver gelegt werden. Seife sollte vermieden werden. Grundsätzlich sollte der Patient für Tag und Nacht unterschiedlich lange Kanülen haben (Differenz 0,5 cm), damit eine Reizung der Bronchialschleimhaut durch ständiges Reiben an derselben Stelle am unteren Kanülenende mit möglichen Blutungen, Druckgeschwüren und Granulationen vermieden wird. Zur Vermeidung von Borkenbildung sind eine gute Anfeuchtung der Raumluft und wiederholte Inhalationen notwendig, da der Patient die physiologische Anfeuchtung der Atemluft durch den Nasen-Rachen-Raum verloren hat. Die Haut um das Stoma muss vor Feuchtigkeit durch Unterlegen einer Schlitzkomresse geschützt werden. Schleim sollte sofort abgewischt werden. Bereits geschädigte Haut um das Stoma muss mit Öl gereinigt und mit Zinkpaste abgedeckt werden.

Verschleimung

Ist der Patient stark verschleimt, sollte er angehalten werden, den Schleim selbst abzuhusten. Bei sehr zähem Schleim oder schwachen Patienten kann es notwendig sein, den Schleim abzusaugen. Neben der physiologischen Schleimbildung sind weitere Ursachen, wie z. B. ein Infekt oder zu kleine Trachealkanülen, die durch ständiges Reiben zu vermehrter Schleimbildung führen, auszuschließen. Zur Verflüssigung des Schleims werden häufig Sekretolytika verschrieben. Es wird immer wieder beobachtet, dass sich die Verschleimung bei Gabe von Acetylcystein (z. B. ACC® Hexal) eher verstärkt. Dieses Problem taucht bei Ambroxol (Mucosolvan®) nicht auf. Ambroxol ist außerdem individueller titrierbar.

Akute Atemnot

Tritt bei einem Kanülenpatienten akut Atemnot auf, kann die Kanüle durch Borkenbildung oder Granulationen verlegt oder eine Trachealstenose unterhalb der Kanüle dafür verantwortlich sein. Wichtig ist es, Ruhe zu bewahren, die Trachealkanüle zu entfernen und zu reinigen bzw. den Patienten eventuell abzusaugen.

Betreuung in der Terminalphase

Wenn die Erkrankung eines Patienten weiter fortschreitet und das Sterben absehbar ist, ist es Aufgabe der Palliativmedizin, ein würdevolles und friedliches Sterben zu ermöglichen. Dazu muss die Symptomkontrolle weiter fortgeführt werden. Bei vorbestehender guter Symptomkontrolle treten in der Terminalphase selten neue Symptome auf und ein friedliches Sterben ist in bis zu 98 % möglich [9]. Ist die Symptomkontrolle im Vorfeld insuffizient, wird der Patient auch in der Sterbephase unter diesen Symptomen leiden. Einige Symptome tauchen besonders in der Sterbephase auf (siehe unten). In den meisten Fällen tritt die Betreuung der Angehörigen in den Vordergrund. Die Erklärung der Situation, der möglichen und häufig vorhersehbaren Veränderungen und emotionale Unterstützung bieten ihnen Sicherheit. Einer der zentralen Gedanken ist es, Sterben als einen Teil des Lebens zu akzeptieren und den Tod nicht zu verdrängen oder zu verneinen. Damit wird das Sterben eines Menschen nicht zum Misserfolg eines Arztes oder eines Teams, sondern zur Herausforderung, einen Menschen in dieser Lebensphase zu begleiten und ihm einen würdigen Tod zu ermöglichen. Wichtig ist nicht die Länge des verbleibenden Lebens, sondern die Qualität, in der dieses Leben gelebt werden kann.

Rasselatmung

Es handelt sich um ein rasselndes ex- und inspiratorisches Atemgeräusch, das durch Sekretionen im Hypopharynx und der Trachea hervorgerufen wird, die vom Patienten aufgrund seiner Schwäche nicht mehr abgehustet werden können. Inwieweit der Patient selbst durch die Rasselatmung beeinträchtigt wird und sie ihn belastet, ist ungeklärt. Für Angehörige und Betreuer ist sie ein unangenehmes, beunruhigendes und manchmal quälendes Phänomen. Spätestens beim Einsetzen von Rasselatmung sollten Infusionen abgesetzt oder zumindest deutlich reduziert werden. Linderung kann erreicht werden durch Halbseitenlagerung zum leichteren Abfluss des Sekrets, medikamentöse Reduktion des Bronchialsekrets und eventuell oropharyngeale Absaugung. Letztere sollte sehr kritisch betrachtet werden, da sie nicht nur für bewussteinseklare Patienten sehr unangenehm sein kann und zu keiner längerfristigen Linderung führt. Die medikamen-

Tabelle 3. Ursachen für terminale Agitation.

Psychisch	Angst, allein sein, unerledigte Geschäfte
Körperliche Beschwerden	Schmerzen, Dyspnoe, Durst, Mundtrockenheit, Harnverhalt, Obstipation (insbesondere Rektum), Pruritus, Übelkeit
Medikamente	Opioide, Kortikosteroide, Neuroleptika, Sedativa („paradoxe“ Reaktion), Entzugssyndrom
ZNS-Veränderungen	Metabolische Enzephalopathie (bei Elektrolytveränderungen, Organversagen, Sepsis), zerebrale Beteiligung der Tumorerkrankung, zerebrale Hypoxie

töse antisekretorische Therapie hat die Unterdrückung der Produktion von Bronchialsekreten zum Ziel. Trotzdem ist es manchmal aber nicht möglich, die Rasselatmung zufriedenstellend zu kontrollieren. Da eine Wirkung auf bereits vorhandene Sekretionen durch Medikamente nicht möglich ist, ist ein frühzeitiger Beginn der Therapie notwendig.

Medikamente bei Rasselatmung:

- Butylscopolamin (Buscopan®): Dosis: 20 mg s.c. bei Bedarf, 20–80 mg/24 h s.c. in der Spritzenpumpe. Der antisekretorische Effekt hält bei subkutaner Gabe nur circa 1 Stunde an, daher besser als subkutane Dauerinfusion.
- Glycopyrronium (Robinul®): Dosis: 0,2 mg 6-stündlich s.c., 0,6–1,2 mg/24 h s.c. Keine zentralen Nebenwirkungen.

Terminale Agitation

In der Sterbephase kann gesteigerte motorische Unruhe und mentale Beeinträchtigung wenige Tage bis wenige Minuten vor dem Tod eintreten. Unruhe, nicht zusammenhängendes Sprechen, Desorientiertheit, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, Halluzinationen, paranoide Wahnideen, aggressives Verhalten, multifokale Myoklonien sind mögliche klinische Zeichen. Differenzialdiagnostisch ist eine motorische Unruhe ohne mentale Beeinträchtigung abzugrenzen. Mögliche Ursachen sind in Tabelle 3 dargestellt. Verbale Beruhigung, Körperkontakt auch beim Bewusstlosen, eine ruhige Person beim Sterbenden, Schaffen einer vertrauten Atmosphäre (bekannte Musik, Bettdecke) sind wichtige, nicht-medikamentöse Maßnahmen. Falls Schmerzen als Ursache vermutet werden, sollten Analgetika beim Bewusstlosen probatorisch erhöht werden. Für die medikamentöse Therapie der terminalen Unruhe sollten vor allem hochpotente Neuroleptika, wie

Haloperidol, eventuell in Kombination mit Benzodiazepinen (Midazolam oder Diazepam) verordnet werden. Eine alleinige Gabe von Benzodiazepinen kann die Situation allerdings verschlimmern [10].

Palliativmedizin im klinischen Alltag

Alle Patienten in der letzten Lebensphase haben das Recht auf eine gute palliativmedizinische Betreuung, unabhängig davon, ob sie im ambulanten oder stationären Bereich betreut werden. Grundprinzipien der Palliativmedizin sollten von allen Mitarbeitern, die mit solchen Patienten konfrontiert werden, beherrscht werden. Für spezielle Fragen, schwer zu lindernde Symptome oder komplexe psychosoziale Fragestellungen ist die Mitbetreuung durch ein spezialisiertes palliativmedizinisches Team sinnvoll. Palliativmedizin ist nicht an eine Institution gebunden, sondern es handelt sich vielmehr um eine Idee, ein Konzept. Deshalb gibt es besonders im stationären Bereich verschiedene Umsetzungsformen.

Palliativstationen sind immer an ein Krankenhaus angeschlossen und haben eine ärztliche Leitung. Aufgenommen werden Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen und begrenzter Lebenserwartung. Ziel der Aufnahme ist es, durch Symptomkontrolle und psychosoziale Betreuung eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Viele Patienten können dann wieder nach Hause oder in ein Heim entlassen werden. Die Finanzierung des Aufenthaltes auf einer Palliativstation wird von den Krankenkassen übernommen.

Stationäre Hospize existieren meist als unabhängige Einrichtungen. Dort werden genauso wie auf einer Palliativstation Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenser-

wartung betreut, die aber nicht mehr zu Hause sein können. Im Vordergrund steht also nicht die medizinische Betreuung der Patienten, sondern die Versorgung. Die ärztliche Betreuung wird von den Hausärzten übernommen. Der Aufenthalt in einem Hospiz kann wenige Wochen bis mehrere Monate dauern.

Patienten zu Hause können eine Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung (SAPV) erhalten und so durch ein multiprofessionelles Team betreut und die Angehörigen unterstützt werden. Das Team besteht meist aus speziell ausgebildeten Palliativärzten und Palliativfachkräften, Sozialpädagogen und verschiedenen Therapeuten. Die Teams arbeiten eng mit Hausärzten, Pflegediensten und ambulanten Hospizvereinen zusammen. Mit Hilfe der Betreuung durch diese ambulanten Teams können Patienten länger zu Hause betreut und Krankenhausaufenthalte oft vermieden werden. Manchem Patienten kann so der Wunsch, zu Hause zu sterben, erfüllt werden. Die Betreuung durch ein SAPV-Team wird von den Krankenkassen bei einer entsprechenden Verordnung durch den Hausarzt oder die Ärzte im Krankenhaus finanziert.

Aufgabe eines Palliativdienstes im Krankenhaus ist die Beratung von Ärzten und Schwestern bei der Betreuung von unheilbar kranken Patienten in Fragen der Symptomkontrolle und Sterbebegleitung sowie die Unterstützung und teilweise auch Mitbetreuung von Patienten auf Allgemeinstationen. Neben der direkten Mitbetreuung von Patienten und Beratung können ggf. auch die Mitarbeiter auf der Station in schwierigen Situationen durch fall- oder themenbezogene Teamgespräche unterstützt werden. Eine weitere Aufgabe eines Palliativdienstes ist die telefonische Beratung für niedergelassene Kollegen und Klinikärzte, Angehörige und Betroffene. So können viele Menschen vom Wissen eines speziell ausgebildeten Teams profitieren und es wird die so wichtige Aufgabe der Weiterbildung von Ärzten und Schwestern wahrgenommen.

Literatur

- 1 Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T et al (2002) Palliative Care: The World Health's Organization global perspective. *J Pain Symptom Manage* 24: 91–96
- 2 Quill TE, Abernethy AP (2013) Generalist plus specialist palliative care—creating a more sustainable model. *N Engl J Med* 368(13): 1173–1175
- 3 Council of Europe. Recommendation Rec (2003) 24 of the Committee of Ministers to member states on the organisation of palliative care
- 4 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363(8): 733–742
- 5 Ventafridda V, Ripamonti C, Sbanotto A et al (1998) Mouth Care. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (eds) *Oxford textbook of palliative medicine*
- 6 Oeltjenbruns J, Schäfer M (2005) Anwendungsmöglichkeiten und Stellenwert der peripheren Opioidanalgesie. *Schmerz* 19: 447–455
- 7 Brusis T, Luckhaupt H (1986) Anaerobe Infektionen in exulzierenden Kopf- und Halstumoren. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 65(2): 65–68
- 8 Regnard SF (1991) Control of bleeding in advanced cancer. *Lancet* 337 (8747): 974
- 9 Lichter I, Hunt E (1990) The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 6: 7–15
- 10 Voltz R, Borasio GD (2001) Neuropsychiatrische Symptome in der Palliativmedizin. *Schmerz* 15: 339–343
- 11 Bausewein C, Rémi C, Twycross R et al (eds) (2005) *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*. Urban & Fischer bei Elsevier, München

Wichtige Adressen in München		
Einrichtung	Adresse	Telefon/E-Mail
Vereinigung der Kehlkopfloren und Tracheotomierten Landesverband Bayern e.V.	Schmellerstraße 12 80337 München	Tel.: 089/7 25 17 89 E-Mail: info@vkkkl.de
SAPV Teams		
SAPV Team der Klinik für Palliativmedizin an der LMU München	Schillerstr. 40 80336 München www.sapv-muenchen.de	Tel: 089 4400–55570 sapv@med.uni-muenchen.de
Palliative Care Team des Christophorus Hospiz Verein e.V.	Effnerstr. 93 81925 München	Tel: 089 130787-61 info@chv.org www.chv.org
Palliativteam München West e.V.	Neideckstr. 6 81249 München	Tel.: 089 21 55 11 240 www.ptm-west.de
SAPV Team des Hospizdienstes DaSein e.V.	Karlstr. 56–58, 80333 München	Telefon 089 30 36 30 info@hospiz-da-sein.de
SAPV Team München Land und Stadtrand Caritas Zentrum Taufkirchen	Am Bahnsteig 14 82024 Taufkirchen	Tel: 089 960 5170 palliativ-tfk@caritasmuenchen.de www.caritas-taufkirchen.de
Palliativstationen		
Palliativstation am Städt. Krankenhaus München-Harlaching	Sanatoriumsplatz 2 81545 München	089 6210–2849
Palliativstation St. Johannes von Gott am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder	Romanstraße 93 80638 München	089 1797–2030
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am Klinikum der Universität München - Großhadern	Marchioninistraße 15 81377 München	089 4400–74930
Palliativstation am Klinikum Schwabing	Kölner Platz 1 80804 München	Tel: 089 3068 5636
Hospize		
Christophorus Hospiz	Effnerstraße 93 81925 München	089 130787–0
Johannes-Hospiz der Barmherzigen Brüder	Notburgastraße 4c 90639 München	089 1795 9310

Dentale Rehabilitation

B. von Harrach, M. Tröltzsch

Einleitung

Beeinträchtigungen der Kaufunktion entstehen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren häufig, insbesondere infolge ablativer Tumoroperationen und/oder Anwendung energiereicher Strahlung. Im Einzelnen können z. B. vorliegen

- ein Verlust der Knochenstruktur,
- eine Funktionsbeeinträchtigung der Muskulatur durch Teilverlust, Innervationsstörungen, Vernarbung und Fibrose,
- eine Reduktion des Speichelflusses und
- ein Verlust von Zähnen.

Unter laufender Therapie ist eine normale enterale Ernährung in vielen Fällen nur über Parenterogastrialsonden möglich. Selbst wenn eine orale Ernährung durchgeführt werden kann, so erfolgt diese meist flüssig oder mit weicher Kost. Dies liegt oftmals daran,

- dass als Folge der Tumorbehandlung die Mundöffnung stark eingeschränkt ist,
- dass aufgrund von Narbenzügen oder Knochenverlust kein konventioneller Zahnersatz erstellt werden kann oder
- dass unter onkologischen Gesichtspunkten chirurgisch rekonstruktive Maßnahmen erst als Sekundäreingriff geplant werden können.

Konventioneller Zahnersatz

Aus prothetischer Sicht muss als Standardversorgung nach chirurgischer Tumortherapie bei mangelhafter Kaufunktion durch Zahnverlust ein implantatgetragenes Rehabilitationskonzept gefordert werden [1]. Im Gegensatz zu konventionellem,

herausnehmbarem Zahnersatz führt der implantatgetragene Zahnersatz nach Tumortherapie im Kopf-Hals-Bereich zu höherer Lebensqualität der Patienten und besserer Gewichtskontrolle [2]. Allerdings ist gerade nach Tumoroperationen im Bereich des Oberkiefers die schnellere und technisch einfache Lösung einer Obturatorprothese gegenüber einer Rekonstruktion oder einer dentalen Rehabilitation mit Implantaten in Erwägung zu ziehen [3]. Dabei hängt der Erfolg der Behandlung maßgeblich von der Größe des Resektionsdefekts, der Morphologie des Alveolarkammes und dem Erhalt des weichen Gaumens ab [4]. Als weiterer Vorteil der Obturatorversorgung wird die bessere Kontrolle bezüglich des Auftretens von Rezidiven genannt [3].

Im Bereich des Unterkiefers gestaltet sich die Herstellung konventioneller Prothesen nach Operationen im Bereich des Mundbodens, der Zunge, der Wange oder der Alveolarkämme als äußerst schwierig [5]. Zentral wichtige Elemente des Prothesenhalts, wie zum Beispiel ein erhaltenes Vestibulum, eine funktionierende Mundbodenmuskulatur oder angrenzende Zähne, die als Retentionselemente benutzt werden können, fehlen oft nach Tumortherapie des Unterkiefers [5].

Die Gefahr der Schleimhautschädigung durch Prothesendruckstellen kann die Entstehung von Osteoradionekrosen begünstigen [6].

Durch präprothetische Operationen kann der Versuch unternommen werden, die anatomischen Rahmenbedingungen für den Prothesenhalt wieder herzustellen (Vestibulumplastik, Mundbodensenkung, Lappenausdünnung, Narbenkorrektur [7]). Die Verfahren müssen allerdings immer in ihrer Verhältnismäßigkeit zum erwarteten Erfolg gesehen werden.

Die Erstellung eines konventionellen Zahnersatzes nach Tumortherapie erscheint somit nur bei intakten anatomischen Strukturen und erhaltener Restbezahnung als sinnvoll [6]. Das Behandlungsziel ist die Herstellung eines funktionstüchtigen Zahnersatzes.

Implantatgetragener Zahnersatz

Die implantatgetragene dentale Rehabilitation nach Tumortherapie im Kopf-Hals-Bereich ist heute als Goldstandard anzusehen [8]. Technisch ist die Insertion dentaler Implantate an ein ausreichendes Knochenangebot gebunden. Die Möglichkeit der knöchernen Rekonstruktion nach Tumorresektion lässt dieses Problem allerdings als lösbar erscheinen [9]. Problematisch für das langfristige Implantatüberleben sind allerdings die Folgen der Tumortherapie, wie Narbenbildung, ungünstige Weichgewebesituation und radiogen induzierte Gewebeschädigungen (Xerostomie, Vernarbungen des Gewebes) sowie mangelnde Hygienefähigkeit [2, 10]. Bei korrekter Nachsorge scheinen Implantatüberlebensraten zwischen 80 % und 90 % nach 5 Jahren Liegezeit als realistisch [10, 11]. Die Implantatverlustrate kann im Einzelfall allerdings deutlich höher sein [9].

Es wird die möglichst frühzeitige Insertion von Implantaten nach Tumortherapie empfohlen [10]. Der Vorteil einer frühzeitigen Implantatinserterion besteht in der schneller möglichen Erstellung des Zahnersatzes mit positivem Einfluss auf das psychosoziale Leben der betroffenen Patienten [10]. Für das Implantatüberleben scheint der Zeitpunkt der Implantatinserterion vor oder nach adjuvanter Therapie nur eine untergeordnete Rolle zu spielen [12].

Literatur

- 1 Thomason JM, Kelly SA, Bendkowski A, Ellis JS (2012) Two implant retained overdentures – a review of the literature supporting the McGill and York consensus statements. *J Dentistry* 40(1): 22–34
- 2 Katsoulis J, Fierz J, Iizuka T, Mericske-Stern R (2013) Prosthetic rehabilitation, implant survival and quality of life 2 to 5 years after resection of oral tumors. *Clin Implant Dent Relat Res* 15(1): 64–72
- 3 Chigurupati R, Aloor N, Salas R, Schmidt BL (2013) Quality of life after maxillectomy and prosthetic obturator rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg* 71(8): 1471–1478
- 4 Keyf F (2001) Obturator prostheses for hemimaxillectomy patients. *J Oral Rehabil* 28(9): 821–829
- 5 Fierz J, Hallermann W, Mericske-Stern R (2013) Patients with oral tumors. Part 1: Prosthetic rehabilitation following tumor resection. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 123(2): 91–105
- 6 Buurman DJ, Vaassen LA, Bockmann R, Kessler P (2013) Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *Int J Prosthodont* 26(6): 557–562
- 7 Lawson WA (1972) Objectives of pre-prosthetic surgery. *Br J Oral Surg* 10(2): 175–188
- 8 Linsen SS, Martini M, Stark H (2012) Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res* 14(2): 250–258
- 9 Cheung LK, Leung AC (2003) Dental implants in reconstructed jaws: implant longevity and peri-implant tissue outcomes. *J Oral Maxillofac Surg*. 61(11): 1263–1274
- 10 Mizbah K, Dings JP, Kaanders JH et al (2013) Interforaminal implant placement in oral cancer patients: during ablative surgery or delayed? A 5-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42(5): 651–655

Diagnostik und Therapie von Schluckstörungen

S. B. Graf, J. C. Pérez Álvarez, E. M. Schuster

Schluckstörungen (Dysphagien) sind definiert als Störungen des Transports von Speichel, Flüssigkeit und Nahrung von der Mundhöhle, über den Schlund, die Speiseröhre in den Magen [1]. Man unterscheidet die neurogenen von den strukturell-organischen Dysphagien. Bei neurogenen Dysphagien wird die Schluckstörung durch Schädigung des zentralen und/oder peripheren Nervensystems ausgelöst. Ursachen sind u. a. Schlaganfälle, Schädel-Hirn-Traumata, Hirnoperationen, entzündliche und degenerative Erkrankungen des Nervensystems sowie muskuläre Erkrankungen [2]. Die strukturell-organischen Dysphagien entstehen durch veränderte anatomische Strukturen des Schluckvorgangs, die ein Tumor selbst und/oder eine Tumortherapie bewirken. Diese Veränderungen können akut oder im Verlauf, z. T. nach Jahren, auftreten.

Insgesamt hat die Inzidenz der Dysphagien in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen. Ein Grund hierfür ist u. a. die gestiegene Lebenserwartung. Eine weitere Ursache ist die enorme Weiterentwicklung der Chirurgie sowie der Strahlen- und Chemotherapie der Kopf-Hals-Tumoren [3]. Durch die laserchirurgischen Resektionen und verbesserten Lappentechniken zur Deckung von Resektionsdefekten können größere Tumoren entfernt werden, die früher als inoperabel galten. Häufig kann ein Organerhalt, aber nicht ein Funktionserhalt bei der Stimme und beim Schlucken erzielt werden.

Schluckstörungen führen zur Malnutrition und verschlechtern dadurch die Prognose der Tumorkranken. Durch verschlucktes Material können pulmonale Komplikationen wie z. B. Pneumonien ausgelöst werden, die nicht nur Krankenhausaufenthalte bis zum Tod, sondern auch Kosten verursachen können. Darüber hinaus kommt es durch Schluck-

störungen zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität. Bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten wird die Lebensqualität vor allem durch die non-orale Ernährung beeinträchtigt, noch vor den Stimm- und Sprechstörungen [4, 5]. Eine pathophysiologisch orientierte Schlucktherapie ist deshalb notwendig.

Physiologie und Pathologien des Schluckakts

Der Schluckakt kann, entsprechend der Lokalisation des Bolus, in aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt werden.

- In der oralen Vorbereitungsphase wird die Nahrung zerkleinert, mit Speichel vermischt und zum Abschlucken gesammelt. Der Bolus wird auf Konsistenz, Größe, Geruch, Geschmack und Temperatur überprüft.
- In der oralen Phase wird der Speisebolus vom Mundraum in den Oropharynx nach hinten befördert. Dies geschieht durch die wellenförmige Bewegung des Zungenkörpers am Gaumendach entlang. Beide Phasen dauern jeweils ca. eine Sekunde.
- Erreicht der Bolus die vorderen Gaumenbögen, setzt ein reflektorischer Bewegungsablauf ein. Die komplexe pharyngeale Phase dauert nur 0,7 Sekunden. Hierbei erfolgt die Überkreuzung des Schluck- und des Atemweges. Der Bolus muss sicher in den Ösophagus transportiert werden, ohne in die Luftröhre und damit in die Lunge zu gelangen. Während des Schluckens kommt es zum reflektorischen Atemstopp. Die Sicherung der tiefen Atemwege erfolgt durch einen dreifachen Verschlussmechanismus: Die Stimmlippen

und der Aryknorpel legen sich aneinander, die Taschenfalten werden zusammengepresst und der Kehldeckel senkt sich nach hinten. Es findet ein velopharyngealer Verschluss zur Vermeidung einer nasalen Penetration durch die Anhebung des Gaumensegels und Kontraktion der oberen Pharynxmuskulatur (M. constrictor pharyngis superior) statt. Der Bolus wird durch die Rückwärtsbewegung der Zunge, die wie ein Stempel wirkt, und durch die Pharynxwandkontraktion weiterbefördert. Der Kehlkopf vollführt eine Anterior-superior-Bewegung. Dadurch kommt es zu einer Erweiterung und Längenverkürzung des Rachenraums, was den Bolus weitertransportiert. Durch diese Bewegung wird auch die Öffnung des oberen Ösophagusphinkters unterstützt. Er öffnet sich ca. 0,2 ms vor dem Eintreffen des Bolus durch Relaxation. Der Bolus selbst bestimmt die Öffnungsweite.

- Mit dem Eintreten des Bolus in den oberen Ösophagusphinkter beginnt die ösophageale Phase. Mithilfe von peristaltischen Wellen und nach Öffnung des unteren Ösophagusphinkters gelangt der Bolus schließlich in den Magen.

Die orale Vorbereitungsphase und die orale Phase sind semiautomatische Vorgänge. Nach der Schluckreflextriggersung laufen die pharyngeale und ösophageale Phase reflektorisch ab. Die sensorische Steuerung erfolgt über die Hirnnerven III, V, IX, X, XII, durch die drei oberen Zervikalnerven, Schluckzentren im Hirnstamm und weitere kortikale und subkortikale Bereiche. Insgesamt sind ca. 50 Muskeln an diesem komplexen Geschehen beteiligt [6].

Schluckstörungen nach chirurgischer Resektion bzw. Radio- und/oder Chemotherapie resultieren durch die Entfernung von Muskeln und Nerven, Narbengewebe und Sensibilitätsstörungen. Das Ausmaß ist abhängig u. a. von der Ausdehnung der chirurgischen Resektion und der Art der Rekonstruktion sowie der Bestrahlungstechnik. Eine Chemotherapie verschlechtert das Schluckvermögen zusätzlich [7]. Häufiges Symptom der postoperativen und/oder postradiogenen Dysphagien sind die Störungen des Bolustransports, die durch veränderte Anatomie und Schleimhautbeschaffenheit verursacht werden können (z. B. Mukositis, Xerostomie). Ansammlungen von Bolusresten in Mundraum und Pharynx werden Residuen oder Retentio-

nen genannt. Gelangen sie in den Kehlkopfeingang spricht man von Penetration, beim weiteren Vordringen unterhalb der Stimmlippenebene von Aspiration. Als physiologische Reaktion auf eine Aspiration erfolgt eine Reinigung durch Aushusten der verschluckten Substanzen. Eine besondere Gefahr stellt die sog. stille Aspiration bei ausgeprägten Sensibilitätsstörungen dar. Hierbei verbleibt das verschluckte Material in der Trachea bzw. den Bronchien ohne Hustenstoß und kann zu schweren pulmonalen Komplikationen führen.

Die genannten pathologischen Vorgänge können vor, während und nach der Schluckreflextriggersung stattfinden und werden entsprechend als prä-, intra- und postdeglutitiv bezeichnet [6].

Diagnostik

Die Untersuchung der Schluckstörung bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten erfolgt interdisziplinär durch HNO-Ärzte, Phoniater, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Radiologen, Gastroenterologen und Chirurgen zusammen mit den Therapeuten (Logopäden, Sprachtherapeuten) unter Einbeziehung des zuständigen Pflegepersonals.

Man beginnt mit der Anamnese. Neben der Erhebung der stattgefundenen Tumortherapie wird auch der individuelle Wundheilungsverlauf (z. B. Blutungsgefahr, Mukositis etc.) berücksichtigt. Nach der allgemeinen Anamnese fragt man bei Schluckstörungen nach direkten und unspezifischen Dysphagiesymptomen. Dazu gehören das aktuelle Gewicht, Gewichtsabnahme, unklares Fieber als Ausdruck von pulmonalen Komplikationen, Pneumonien in der Vorgeschichte, Speichelfluss, die Art der Nahrungsaufnahme (oral, PEG etc.), die Konsistenz der aktuellen Ernährung, die Reaktionen auf Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (Husten, Regurgitation), angewendete Schlucktechnik und eingenommene Körperhaltung. Man erhält dadurch einen ersten Eindruck über Art und Ausmaß der Erkrankung. Die weiteren diagnostischen Schritte können entsprechend adaptiert werden.

Die „Klinische Schluckuntersuchung (KSU)“, die meist von den Therapeuten durchgeführt wird, beinhaltet Anamnese, Überprüfung schluckrelevanter motorischer und sensorischer Funktionen und direkte Schluckproben [8].

Fiberendoskopische Untersuchung des Schluckakts

An apparativen Methoden der Dysphagiediagnostik stehen die fiberendoskopische Untersuchung des Schluckaktes und die radiologische Funktionsdiagnostik zur Verfügung.

FEES®

Die transnasale fiberendoskopische Untersuchung erfolgt meist nach dem Protokoll von *Susan Langmore* als „Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing“, FEES® [9]. Eine Videoaufzeichnung ist sinnvoll zur Demonstration der Befunde und zum Vergleich von Vorbefunden. Es wird in folgenden Schritten untersucht: morphologische Untersuchung, Funktionsprüfungen ohne und mit Konsistenzen sowie Überprüfung therapeutischer Schlucktechniken.

Die morphologische Untersuchung beinhaltet eine Ruhebeobachtung des Pharynx und Larynx. Man verfolgt die Art und Menge von Sekret und Speichel und vor allem die Wirksamkeit der angewendeten willkürlichen und unwillkürlichen Reinigungsfunktionen.

Die Funktionsprüfungen ohne Konsistenzen untersuchen den velopharyngealen Abschluss (Abschluss des weichen Gaumens mit der Rachenhinterwand), die pharyngealen Konstriktoren (z. B. mit Artikulation von /k/kakao), die Beweglichkeit der Stimmlippen, den supraglottischen Verschluss, den willkürlichen Hustenstoß, die Schluckfrequenz (bei Gesunden 0,6 ×/Minute, mit dem liegenden Endoskop ca. 3 ×/Minute) und die Sensibilität an den verschiedenen anatomischen Strukturen (Velum, laterale Pharynxwand, Zungenbasis, Epiglottis, aryepiglottische Falte, Operationsgebiet). Der nächste Schritt ist die Funktionsprüfung mit unterschiedlichen Konsistenzen. Der Bolus wird in Viskosität und Menge variiert. Zur besseren Erkennung der einzelnen Schluckspuren, sollte der Bolus unterschiedliche Farben haben (z. B. grüne Götterspeise, Joghurt etc.) bzw. mit verschiedenen Lebensmittelfarben angefärbt werden [10]. Es werden in der Regel Flüssigkeiten, Brei und feste Speisen getestet und in verschiedenen Mengen verabreicht. Bei der Diagnostik sollte mit der breiigen Konsistenz begonnen werden. Die Gefahr für Penetration und Aspiration steigt bei Flüssigkeiten aufgrund der schwereren Kontrollierbarkeit. Die

Pathologien (Residuen, Penetration, Aspiration etc.) werden über einen gewissen Zeitraum beobachtet, die Reaktionen notiert und möglichst die pathophysiologische Ursache der Störung erkannt.

Im letzten Schritt der Untersuchung versucht man die Pathologien zu verbessern, zu vermeiden oder zu eliminieren. Nach Anleitung, lässt man den Patienten hierzu in verschiedenen Positionen und mit Schlucktechniken schlucken. Die Resultate werden endoskopisch nachverfolgt. Beispielsweise kann durch Kopfkippung zur gesunden Seite diese verkürzt werden. Durch die Schwerkraft wird der Bolus dann über diese Seite befördert, sodass z. B. die Tumorsektionsgebiete umgangen werden. Eine weitere Maßnahme kann die Andickung von Flüssigkeiten sein, da Patienten mit gestörter oraler Boluskontrolle und verspäteter Schluckreflextriggerung dünnflüssige Konsistenzen meist weniger kontrollieren können [11].

Am Ende der Untersuchung sollten die Pathologien der Schluckstörungen, deren Ursachen, individuelle Kompensationsmechanismen und Schlucktechniken dokumentiert werden. Wichtig ist ferner eine Aussage über die zukünftige Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.

Häufig kann es sinnvoll sein, durch kombinierte Maßnahmen zu ernähren. Um die Schluckfunktionen zu trainieren bzw. aufrechtzuerhalten kann beispielsweise ein Teil der oralen Ernährungsform beibehalten werden und die Sicherung der ausreichenden Kalorienzufuhr über Sonde oder parenteral stattfinden.

Zur Befunddokumentation von Schluckstörungen stehen zahlreiche Beurteilungsbögen zur Verfügung. Häufig ist eine detaillierte, spezielle Beschreibung der Pathologien und ihrer Auswirkungen sinnvoll, da Resektionsausmaß und Wundheilungsverläufe individuell sehr verschieden sind.

Eine 8-stufige Einteilung stellten *Rosenbeck* et al. 1996 vor [12]. Die Penetrations-Aspirations-Skala wurde sowohl für den radiologischen Befund als auch für die endoskopische Untersuchung gut evaluiert. Dabei werden der Grad der Penetration und Aspiration sowie die Reaktion hierauf geprüft. Bei stark veränderten Strukturen im Bereich des Kehlkopfeingangs oder bei laryngektomierten Patienten kann diese Einteilung nicht verwendet werden.

Die Aspirationssymptomatik von Speichel und Nahrung werden im „Bogenhausener Dysphagiescore – BODS“ berücksichtigt, der zunehmende Verbreitung im deutschsprachigen Raum findet [13].

Radiologische Diagnostik

Für die Darstellung und Beurteilung des funktionellen Ablaufs des Schluckakts sind Verfahren mit hoher Orts- und Zeitaufösung notwendig. Die konventionelle Untersuchung im Sinne eines „Ösophagus-Breischlucks“ ist hierfür aufgrund der niedrigen zeitlichen Auflösung, ca. drei Bilder pro Sekunde, meist nicht geeignet.

VFSS/DFSS

In der Regel wird die Videofluoroskopie (videofluoroscopic swallowing study, VFSS) mit ca. 25–30 Bildern/s verwendet [14]. Die Speicherung erfolgt mittels Videokassette oder digitalem Videoformat. Moderne digitale Durchleuchtungs- bzw. Multifunktionsgeräte mit Flachdetektor können gepulste Durchleuchtungsserien mit bis zu 30 Bildern/s digital speichern (digitale Fluoroskopie). Man bezeichnet diese Untersuchung des Schluckakts als DFSS (digital fluoroscopic swallowing study).

Als Kontrastmittel zur Darstellung des Bolus stehen nichtwasserlösliche Bariumsulfatsuspensionen oder nichtionische, hypo- oder isoosmolare jodhaltige Kontrastmittel (z. B. Imeron) zur Verfügung. Bei Aspirationsverdacht sollten die jodhaltigen, teureren Kontrastmittel gegenüber den preiswerteren Bariumsulfatsuspensionen bevorzugt werden, um schwere pulmonale Komplikationen zu vermeiden [15].

Die DFSS hat den Vorteil, den gesamten Schluckakt darzustellen. Im Gegensatz zur FEES® kann auch die orale Phase aufgezeichnet werden. Dies ist von besonderem Interesse bei Mundhöhlen-, Zungen- und Oropharynx Tumoren. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der Aufzeichnung des Kehlkopfverschlusses und der Ösophagusphinkteröffnung, die in der endoskopischen Schluckuntersuchung aufgrund des sog. „white out“ (das Endoskop wird durch das gehobene Velum an die Rachenhinterwand gedrückt) verborgen bleibt.

Während die FEES® nur indirekte Zeichen einer, bei Kopf-Hals-Tumorpatienten häufigen, Ösophagus-

phinkterstörung darstellt, kann durch die DFSS die Passage des Bolus genau beobachtet werden.

Die FEES® liefert andere wertvolle Informationen. Sie erlaubt den direkten Blick auf die Strukturen und ermöglicht dadurch die Beurteilung der Tumorausdehnung, die Wundkontrolle und den Ausschluss von Blutungen oder von Rezidiven. Außerdem können nur in der FEES® Speichelproduktion und Sensibilität beurteilt werden. Im Vergleich zur DFSS ist sie kostensparend, frei von Strahlenbelastung und damit beliebig lange und oft durchführbar. Sowohl die FEES® als auch die DFSS geben wertvolle Informationen über die Schluckstörungen. Sie stellen komplementäre, nicht konkurrierende Methoden dar [16].

Therapie

Das Ziel der Therapien ist einerseits eine ausreichende orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und andererseits ein aspirationsfreies Schlucken zur Vermeidung pulmonaler Komplikationen.

Allgemeine Therapie

Für die Therapie der Schluckstörungen bei Kopf-Hals-Tumorpatienten ist die Klinik zuständig, in der die Primäroperation oder die Strahlentherapie stattgefunden haben. Bereits während des Klinikaufenthalts sollte die Einleitung einer Anschlussheilbehandlung für die Zeit nach der Entlassung geschehen. Bei weiteren ambulanten Terminen der Tumornachsorge können in den Kliniken ein aktueller Schluckstatus erhoben und die Patienten an ambulante Schlucktherapeuten weiterüberwiesen werden. Bei anhaltenden Störungen sollte auch eine spätere stationäre Rehabilitation erwogen werden.

Neben der speziellen Schlucktherapie sind weitere Aspekte der Rehabilitation wichtig. Eine adäquate Schmerztherapie ist Voraussetzung für die Therapiefähigkeit der Patienten. Bei starkem Speichelfluss ist eine Reduktion durch z. B. Anticholinergika hilfreich. Wichtig ist ferner die physikalische Therapie. Häufig sieht man Lähmungen des N. accessorius sowie postradiogene und/oder durch postchirurgische Narbenbildung verursachte zervikale Verhärtungen bis hin zum sog. „Holzhals“.

Aufgrund von Schluckstörungen und Mangelernährung muss die Entscheidung über die Art der Ernährung getroffen werden. Es stehen nasale und gastrale Ernährungssonden zur Verfügung. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Lebensqualität und Ernährungszustand der Patienten besser sind, wenn sie bereits vor der Tumortherapie eine PEG erhielten verglichen mit solchen mit späterer PEG-Anlage [17]. Die PEG beinhaltet andererseits die Risiken einer Operation und einer lokalen Infektion. Zur kurzfristigen Überbrückung der Ernährung kann eine nasale Sonde sinnvoll sein. Insgesamt ist es aufgrund der Studienlage nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zur Art der enteralen Ernährung zu geben [18]. Daher ist es notwendig, eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse gemeinsam mit dem Patienten durchzuführen, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten.

Spezielle Therapie

Zur speziellen Therapie von Dysphagien gehört die Schluckübungsbehandlung durch Logopäden und Schlucktherapeuten. Grundlage bildet die funktionelle Dysphagietherapie (FDT) nach Bartolome [19].

Bei Kopf-Hals-Tumorpatienten ist die Lebensqualität meist bereits vor der Tumortherapie durch Dysphagie eingeschränkt [20]. Bei Diagnosestellung leiden 59 % an Dysphagie und in 45 % der fortgeschrittenen Tumoren kommt es zur Aspiration [21]. Abhängig von Alter, Tumorstadium und -lokalisation besteht ein erhöhtes Risiko für bleibende Schluckstörungen.

Der Behandlungszeitpunkt sollte so früh wie möglich gewählt werden. Präventive Schluckübungen bereits vor der Tumortherapie können eine verbesserte Prognose der Schluckstörungen bewirken [22].

In der funktionellen Dysphagietherapie (FDT) werden restituierende, kompensatorische und adaptive Therapieverfahren unterschieden.

Bei den restituierenden Verfahren handelt es sich vor allem um sensomotorisches Training. Ziel ist die Wiedererlangung der gestörten Funktionen bzw. die Optimierung der erhaltenen Restfunktionen. Die Übungen erfolgen anfänglich außerhalb des Schluckvorgangs, indem einzelne Bewegungen trainiert und dann in den Schluckakt integriert wer-

den. Die kompensatorischen Methoden umfassen Modifikationen des Schluckvorgangs durch Haltungsänderungen und/oder Schlucktechniken. Ziel ist es, das Schlucken trotz bestehender Funktionseinbußen zu verbessern. Zu Haltungsänderungen zählt z. B. die Kopfdrehung zur paretischen Pharynxseite. Standardisierte Schlucktechniken sind z. B. Mendelsohn-Manöver, kräftiges Schlucken oder supraglottisches Schlucken. Die Übungen der kompensatorischen Therapie werden während des Schluckens trainiert.

Unter adaptiven Verfahren versteht man diätetische Maßnahmen, genaue Nahrungsplatzierung sowie spezielle Ess- und Trinkhilfen. Es handelt sich um externe Hilfen. Die Dysphagiekost wird in der Regel nach Art der Konsistenzen gestaffelt angegeben z. B. Stufe 1–4 Breikost, weiche Kost, Übergangskost, Vollkost. Häufig ist es notwendig die Viskosität der Flüssigkeiten zu erhöhen, um aspirationsfrei schlucken zu können [11]. Hierzu stehen Andickungsmittel zur Verfügung. Ferner wirkt sich die Bolusgröße auf die Sicherheit des Schluckens aus. Kleinere Bolusmengen auf Teelöffeln können häufig besser geschluckt werden.

Schlussbetrachtung

Schluckstörungen bei Kopf-Hals-Tumorpatienten stellen via Mangelernährung und pulmonalen Komplikationen eine vitale Bedrohung der Patienten dar. Darüber hinaus verursachen Schluckstörungen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch den Entzug von Genuss und sozialer Teilhabe. Es sollten deshalb alle Möglichkeiten der Rehabilitation ausgeschöpft werden, um eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Ziel sollte die teilweise oder komplette Rückkehr zur oralen Ernährung sein. Dies ist häufig mithilfe einer intensiven Schlucktherapie auf Basis einer differenzierten Diagnostik möglich.

Literatur

- 1 Graf S (2014) Anatomie des Schluckvorgangs. In: Bartolome G, Schröter-Morasch H (Hrsg) Schluckstörungen – Diagnostik und Rehabilitation. Elsevier
- 2 Prosiegel M, Bartolome G, Biniek R et al (2012) Neurogene Dysphagien. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart, pp 908–919

- 3 Tschliessner U (2012) Funktionserhalt nach der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo-Rhino-Otol* 91: 548–562
- 4 Terrell JE et al (2004) Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 401–408
- 5 Fung K et al (2004) Outcomes research in head and neck cancer. *ORL J* 66: 207–213
- 6 Bartolome G., Neumann, S (2014) Physiologie des Schluckvorgangs. In: Bartolome G, Schröter-Morasch H (Hrsg) Schluckstörungen – Diagnostik und Rehabilitation. Elsevier
- 7 Platteux N et al (2010) Dysphagia in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Dysphagia* 25: 139–152
- 8 Bartolome G, Schröter-Morasch H (2014) Bogenhausener Untersuchungsprotokoll für die Klinische Schluckuntersuchung (KSU). In: Bartolome G, Schröter-Morasch H (Hrsg) Schluckstörungen – Diagnostik und Rehabilitation. Elsevier
- 9 Langmore SE (1988) Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia* 2: 216–219
- 10 Hacki T, Kramer H, Kleinjung C et al (2000) Endoskopische Mehrfarben-Schluckuntersuchung. *Laryngo-Rhino-Otol* 79: 335–340
- 11 Kuhlemeier KV, Palmer JB, Rosenberg D (2001) Effect of liquid bolus consistency and delivery method on aspiration and pharyngeal retention in dysphagia patients. *Dysphagia* 16: 119–122
- 12 Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB (1996) A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* 11: 93–98
- 13 Starrost U et al (2012) Der Bogenhausener Dysphagiescore – BODS: Inhaltsvalidität und Reliabilität. *Dysphagieforum* 2
- 14 Hannig C (1995) Radiologische Funktionsdiagnostik des Pharynx und des Ösophagus. Springer, Heidelberg
- 15 Holzapfel (2014) Röntgenanatomie und -physiologie. In: Bartolome G, Schröter-Morasch H (Hrsg) Schluckstörungen – Diagnostik und Rehabilitation. Elsevier
- 16 Kelly AM, Drinnan MJ, Leslie P (2007) Assessing penetration and aspiration: how do videofluoroscopy and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing compare? *Laryngoscope* 117: 1723–1727
- 17 Lewis SL et al (2013) Feeding tube use in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 31. Epub ahead of print 2013 Oct 31
- 18 Nugent B et al (2013) Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31
- 19 Bartolome G (2014) Grundlagen der Funktionellen Dysphagietherapie. In: Bartolome G, Schröter-Morasch H (Hrsg) Schluckstörungen – Diagnostik und Rehabilitation. Elsevier
- 20 Lango et al (2014) Baseline health perceptions, dysphagia, and survival in patients with head and neck cancer. *Cancer* 120(6): 840–847
- 21 Pauloski BR et al (2000) Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 22: 474–482
- 22 van der Molen L et al (2014) Two-year results of a prospective preventive swallowing rehabilitation trail in patients treated with chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271: 1257–1270

Diagnostik und Therapie von Störungen des Sprechens, der Stimme und der Nasalität

M. Schuster, N. Kleinsasser, T. Hacki

Durch Malignome im Kopf-Hals-Bereich und ihre Behandlung werden die Sprech- und Stimmorgane häufig verändert. Chirurgische Maßnahmen können zum Gewebeerlust und manchmal auch zu Nervenschädigungen führen, eine Strahlentherapie kann die Feinstruktur und die nervale Steuerung beeinträchtigen [1].

Veränderungen des Sprechens durch Maßnahmen an den Sprechorganen (Rachen, Mundhöhle) führen zu Artikulationsstörungen und werden Dysglossie genannt. Darüber hinaus kann auch die Nasalität gestört sein durch Veränderungen am Gaumen, dem Nasenrachen oder der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, was als Hyper- („offenes Näseln“) oder Hyponasalität („geschlossenes Näseln“) hörbar ist.

Veränderungen der Stimme werden unabhängig von ihrer Ursache mit Dysphonie bezeichnet. Das herausragende Merkmal stellt hier meist die Heiserkeit dar.

Eine Störung der verbalsprachlichen Kommunikation kann erstes Symptom einer malignen Erkrankung sein, aber auch im Laufe der Behandlung auftreten. Ausmaß und Art der Beeinträchtigung sind abhängig von Lokalisation und Ausmaß der Tumorerkrankung [2], von individuellen Faktoren sowie von Art und Ausmaß der Therapie [3].

Die fachärztliche Untersuchung von Störungen des Sprechens, der Stimme und der Nasalität bei unbekannter Ursache wird daher grundsätzlich als notwendig erachtet, wenn eine Persistenz über wenige Wochen besteht. Im Folgenden gehen wir daher zunächst auf die diagnostischen Möglichkeiten ein sowie anschließend auf die jeweilige Therapie. Betrachtet man die unterschiedlichen Störungsarten – Stimmstörung, Sprechstörung oder veränderte

Nasalität – erkennt man deutliche Unterschiede hinsichtlich des Vorhandenseins etablierter diagnostischer Verfahren. Während man bei den Stimmstörungen auf mehrere, klinisch einsetzbare Verfahren zur umfassenden qualitativen und quantifizierenden Beschreibung einer Störung zurückgreifen kann, die sich an den Vorgaben der *Europäischen Laryngologischen Gesellschaft* (ELS) orientieren [4], existieren für Sprechstörungen und Störungen der Nasalität weniger Verfahren, die auch meist nur eine kategoriale oder quasi-quantitative Beschreibung zulassen. Zudem beruht die Untersuchung von Stimmstörungen sowohl auf perzeptiven als auch auf objektiven Methoden. Die Diagnostik bei Störungen des Sprechens und der Nasalität hingegen beruht vor allem auf einer perzeptiven kategorialen Einschätzung.

Zu den Stimmstörungen existiert eine bis 2016 gültige S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (AWMF-Register-Nr. 49/008). Die begleitende Diagnostik bei Kommunikationsstörungen sollte sich daran orientieren mit

- biografischer Anamnese, Berufsanamnese, Stimmgebrauch (Sprech- und Singstimme), respiratorischer Belastung (irritativ, allergisch, toxisch), Allergien, Medikamenteneinnahmen, anderweitigen Erkrankungen
- komplettem Organstatus der Stimm- und Sprechwerkzeuge, der oberen Atemwege und der Ohren inkl. (video-) endoskopischer und mikroskopischer Betrachtung, orientierendem Hirnnervenstatus V, VII–XII
- Untersuchung des Hörvermögens
- orientierendem Psychostatus.

Eine umfassende Funktionsdiagnostik basiert auf der „International Classification of Functioning, Disability, and Health“ und sollte fester Bestandteil der Tumornachsorge sein [5].

Bei Kommunikationsstörungen infolge maligner Erkrankungen können therapeutische Überlegungen meist nicht auf eine vollständige Heilung bzw. Behebung der Störung abzielen, sondern auf eine optimale Abstimmung des Sprechens, der Nasalität und der Stimmgebung an die organischen Voraussetzungen, auf (soweit möglich) funktionell bedeutsame wiederherstellende Maßnahmen bei Gewebedefekten oder auf eine prothetische Versorgung. Die Betreuung eines betroffenen Patienten erfordert die fortwährende Anpassung der therapeutischen Maßnahmen an seine Bedürfnisse und eine enge Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen, an der Behandlung beteiligten Fachgruppen. Grundsätzlich müssen bei jeder Therapie auch die übrigen Funktionen der Organsysteme einbezogen werden. Insbesondere die Sicherung der Atmung und der Schutz vor Aspiration von Nahrung müssen bei Therapieabwägungen im Vordergrund stehen.

Bei onkologischen Erkrankungen finden konservative Therapieformen meist nicht nur im ambulanten Bereich statt, sondern sind fester Bestandteil der stationären Rehabilitationsbehandlung.

Die konservative Therapie sollte so früh wie möglich nach den onkologischen Maßnahmen begonnen werden. Über die optimale Therapiefrequenz gibt es im Gegensatz zu den neurologisch bedingten Kommunikationsstörungen bislang keine gesicherten Aussagen. Wichtige begleitende Maßnahmen sind die Pflege der Schleimhäute, zahnärztliche Maßnahmen und ggf. die adäquate Versorgung tracheotomierter Patienten.

Diagnostik der Dysglossie

Bislang existiert kein sprachen-unabhängiges multidimensionales Verfahren zur Bewertung von Sprechstörungen, das eine standardisierte Bewertung des Outcomes von Therapieverfahren auch im internationalen Vergleich zulassen würde [6]. Die Bewertung basiert im deutschen Sprachraum vor allem auf der perceptiven Evaluation. Darüber hinaus existieren weitere Verfahren, die sich an unterschiedlichen Aspekten des Sprechens orientieren und damit vielfältig und individuell sind. Prinzipiell kann man per-

zeptive Verfahren zur Bewertung der Artikulation und Verständlichkeit, der Motilität der Zunge, des Kiefers und des Gaumensegels von akustischen Verfahren unterscheiden, wie z. B. der Formantanalyse von Vokalen. Neuerdings werden zur Global- und Detailbewertung des gestörten Sprechens auch akustisch-stochastische Verfahren eingesetzt [2].

Hilfreich kann die bildliche Darstellung der Zungenbewegungen mittels Sonografie sein. Die Palatografie mithilfe elektromagnetischer Technik wird für die klinische Routinediagnostik derzeit kaum genutzt und ist hinsichtlich ihrer Wertigkeit für den klinischen Einsatz noch nicht abschließend beurteilbar [7].

In den Leitlinien der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ (AWMF-Register Nr. 007-100OL) ist das diagnostische Vorgehen hinsichtlich einer Dysglossie nicht spezifiziert. Im klinischen Setting sollte wenigstens eine genaue phonetische Beschreibung von Lautfehlbildungen an standardisiertem Sprachmaterial vorgenommen werden. Ein detaillierter Überblick über die diagnostischen Methoden ist in [8] publiziert.

Perzeptive Bewertung

Die perzeptive Bewertung der Artikulation wird üblicherweise an standardisiertem Sprachmaterial (Sätze, Wörter oder Lautkombinationen) sowie auch anhand der Spontansprache vorgenommen. Die Bewertung erfolgt durch einen oder – insbesondere für wissenschaftliche Zwecke – durch mehrere erfahrene Hörer. Hierbei sollen die fehlgebildeten Laute identifiziert und die Art der Fehlbildung beschrieben werden.

Als übergeordnetes Maß für die lautsprachliche Kommunikation dient die Verständlichkeit. Diese wird üblicherweise kategorial (gut, schlecht) oder quasi-quantitativ entsprechend einer Likert-Skalierung bewertet.

In Anlehnung an diagnostische Verfahren zur Bewertung neurologischer Artikulationsstörungen kann auch eine – verlässlichere – phonetische Transkription erfolgen wie beim Münchner Verständlichkeitsprofil [9, 10]. Speziell diese Methode mit Einbeziehung mehrerer erfahrener Hörer bietet die genaueste und verlässlichste Methode einer umfassenden und detaillierten Bewertung der Artikulation.

Akustische Verfahren

Veränderungen der motorischen Fähigkeiten lassen sich an der Präzision der Artikulation, aber auch an zeitlichen Veränderungen des Sprechablaufs messen. Durch die Veränderung der Morphologie des Vokaltrakts können akustische Veränderungen an der Resonanzfunktion entstehen, die messbar sind [11]. Mittels akustischer Verfahren können temporale oder spektrale Charakteristika der Formanten bzw. Abweichungen von der Norm bei Vokalen, die Anzahl der Silben pro Zeiteinheit bei standardisiertem Sprachmaterial oder die Pausenlängen beschrieben werden [12, 13].

Akustisch-stochastische Methoden wurden bereits 1992 zur unterstützenden Diagnostik bei Malignomen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt [14], aber erst in letzter Zeit vermehrt insbesondere im deutschen Sprachraum angewendet. Manche Verfahren beruhen auf Methoden der automatischen Spracherkennung und identifizieren anhand akustischer Eigenschaften mit stochastischen Methoden das am wahrscheinlichsten gesprochene Wort. Die Güte der Erkennung kann als Maß für die Verständlichkeit gewertet werden [2, 7, 15, 16].

Therapie der Dysglossie

Voraussetzungen für die Artikulation sind eine angemessene Morphologie, Sensibilität und Beweglichkeit der Sprechorgane sowie eine intakte Steuerung und Koordination. Nach tumorchirurgischen Eingriffen und Strahlentherapie können bedeutsame Gewebedefekte bestehen, aber auch Einschränkungen der Sensibilität und Motilität, teilweise auch Störungen der nervalen Steuerung.

Zur Therapie der Dysglossie können übende Verfahren und begrenzt auch chirurgische Maßnahmen eingesetzt werden. Übende Verfahren (Logopädie, Sprechtherapie) dienen zur Verbesserung der Beweglichkeit des Kiefers, der Zunge und des Gaumensegels, zum Kraftaufbau und zur adäquaten Koordination der Bewegungen. Eine vollständige Wiederherstellung der Funktion ist infolge der vorausgegangenen Therapie häufig nicht möglich, sodass anpassende und kompensierende Therapien häufig im Vordergrund stehen.

Chirurgische Verfahren sind vor allem fester Bestandteil der primärtherapeutischen onkologi-

sehen Prozeduren. Der Einsatz von Gewebetransplantaten ist hierfür bedeutsam, um Gewebedefekte bestmöglich auszugleichen sowie sekundären, narbigen Fixierungen vorzubeugen.

Diagnostik der gestörten Nasalität

Die Nasalität kann gestört sein durch verminderte nasale Resonanz infolge einer Verengung des Nasenrachens oder der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen im Sinne einer Hyporhinophonie oder durch einen verminderten Abschluss des Nasenraums zum Rachen und zur Mundhöhle hin im Sinne einer Hyperrhinophonie oder Hyperrhinophonolalie.

Die Diagnostik basiert auf perzeptiven und aerodynamisch-akustischen Verfahren. Die perzeptive Bewertung kann ähnlich wie bei Bewertungen der Verständlichkeit kategorial oder quasi-quantitativ erfolgen [17]. Für die Hyponasalität ist bislang keine quantifizierende Evaluationsmethode für den klinischen Alltag beschrieben.

Daneben kann das Verhältnis von oral zu nasal abgestrahlter akustischer Energie beim Sprechen gemessen und mit Normwerten verglichen werden. Hierzu nehmen zwei jeweils vor dem Mund und der Nase platzierte und durch eine quere Trennplatte akustisch voneinander unabhängige Mikrophone das Sprechen mit etablierten technischen Verfahren wie dem Nasometer oder dem Nasal View auf [18–20].

Bei Vokalen können spektrale Eigenschaften als quantifizierende Methode zur gestörten Nasalität evaluiert werden [13]; dies ist allerdings im klinischen Alltag bisher nicht breit einsetzbar.

Therapie gestörter Nasalität

Zur Behandlung der Hyponasalität muss die Ursache der Obstruktion behandelt werden. Dies kann medikamentös oder chirurgisch erfolgen.

Die Hypernasalität infolge insuffizientem velopharyngealen Abschluss durch Strukturdefekte ist meist schwieriger zu behandeln. Wie auch bei den anderen Störungen stehen in erster Linie übende Verfahren zur Verfügung. Falls sich hiermit kein ausreichender Effekt erreichen lassen sollte, können chirurgische und prothetische Maßnahmen durchgeführt werden.

Chirurgische Maßnahmen sind oft bereits Teil der primärchirurgischen onkologischen Therapie und zielen auf den Erhalt bzw. die weitgehende Wiederherstellung der Anatomie ab. So können Defekte bereits primär oder auch später durch Gewebetransplantate ausgeglichen werden. Zum Ausgleich von Gewebedefekten des Velums bzw. des Weichgaumens kann auch eine Augmentation der Rachenhinterwand erfolgen, die allerdings einen eher begrenzten Effekt hat.

Bei der prothetischen Versorgung können Defekte des Velums durch Obturatorplatten, die in den Gaumen eingebracht werden, teilweise ausgeglichen werden. Die prothetische Versorgung wird allerdings nicht von allen Patienten toleriert.

Diagnostik der Dysphonie

Die Diagnostik der Dysphonie sollte sich wie bei anderen Ursachen auch auf das „basic protocol for functional assessment of voice pathology“ der ELS [4] beziehen und verschiedene Aspekte der Stimme erfassen. Hierzu zählen die Darstellung der Morphologie des Kehlkopfes als primärem Stimmgenerator, der Schwingungsfunktion der Stimmlippen und der akustischen Eigenschaften sowie das Selbsterleben des Patienten. Insbesondere zum Vergleich der Stimme im Verlauf einer Stimmtherapie sollte eine Aufnahme des Patienten beim Sprechen unter standardisierten Bedingungen erfolgen.

Endoskopie mit Darstellung der Schwingungsfähigkeit der Stimmlippen

Die endoskopische Darstellung des Kehlkopfes ist fester Bestandteil der Diagnostik bei malignen Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich. Für die Bewertung der Stimme ist darüber hinaus die Darstellung der Schwingungsfähigkeit der Stimmlippen notwendig.

Hierzu dient üblicherweise die Stroboskopie. Sie kann zum einen eine Fixierung des Stimmlippenepithels bei invasiven malignen Veränderungen der Stimmlippen nachweisen [21]. Darüber hinaus ermöglicht sie eine Darstellung der Schwingungseigenschaften, insbesondere der Randkantenverschieblichkeit, der Schwingungsamplitude, des Glottisschlusses und der Phasensymmetrie. Bei der Stroboskopie wird allerdings lediglich eine Schein-

bewegung gezeigt, die durch kurze, zur Grundfrequenz der schwingenden Stimmlippen phasenversetzte Lichtblitze entsteht. Das bedeutet auch, dass bei einer ausgeprägten Heiserkeit mit ungenügender Grundfrequenzerkennung durch die Geräte keine ausreichende Darstellbarkeit erreicht wird. Zudem ist die Methode nur eingeschränkt verlässlich und einer quantitativen Bewertung nicht zugänglich [22].

Die Hochgeschwindigkeitsendoskopie ist insbesondere für stark gestörte Stimmen einschließlich Ersatzstimmen nach totaler Laryngektomie [23] besser geeignet und ermöglicht zudem eine quantitative Analyse [24, 25]. Zugelassene Systeme für den klinischen Einsatz erlauben eine Aufnahme Frequenz von 2000 bis 4000 Bildern pro Sekunde. Die hohe zeitliche Auflösung geht allerdings zu Lasten der räumlichen Bildauflösung.

Andere optische Systeme wie das Narrow-Band-Imaging, die Autofluoreszenz und die konfokale Lasermikroskopie erlauben zwar zusätzliche Aussagen über die Natur und Ausdehnung suspekter Bereiche der Stimmlippen [26–28], bieten aber derzeit noch keine weitere Information über stimmliche Aspekte.

Erhebung der Stimmfunktionsparameter

Hierbei steht die Erfassung der stimmlichen Gewohnheiten des Patienten, seiner stimmlichen Leistungsgrenzen sowie des Stimmklanges im Vordergrund.

Auditive Stimmbewertung

Die Stimmqualität lässt sich mit vielen Adjektiven umschreiben. Als hilfreich und verlässlich hat sich die standardisierte Beschreibung mit drei bis sechs Kategorien (RBH oder GRBASI) mit einer Skalierung von 0 (normal) bis 3 (maximal auffällig) erwiesen, die durch erfahrene Hörer bewertet wird [29]. Im deutschen Sprachraum ist vor allem die Bewertung nach RBH (Rauigkeit, Behauchtheit, Heiserkeit) gebräuchlich, in der internationalen Literatur wird eher nach GRBAS bewertet (Global Hoarseness, Roughness, Breathiness, Asthenicity, Strain, teilweise auch zusätzlich I wie Instability). Um eine intra- und interpersonelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten, d. h. um einen Therapieverlauf zu dokumentieren und einen Vergleich mit Normal-

stimmen zu ermöglichen, empfiehlt es sich, einen Standardtext wie „Der Nordwind und die Sonne“ lesen zu lassen und diesen zu analysieren.

Apparative Evaluierung

Fester Bestandteil der multidimensionalen Stimm-diagnostik sind die akustische und apparative Messung der Irregularitätsparameter der Stimme und aerodynamischer Aspekte sowie die Stimmfeldmessung.

Spektralanalytische Verfahren, wie beispielsweise die Sonografie, dienen allgemein zur Teilton- und Teiltonenergie-darstellung, aus der auf spektrale Regelmäßigkeit im Zeitverlauf geschlossen werden kann. Die Stimmqualität können auch weitere akustische Messmethoden widerspiegeln: Periodizitätsanalysen, wie die Messung der Frequenzirregularität und der Amplitudenirregularität des Stimmsignals, führen zu den Parametern Jitter und Shimmer und dem Verhältnis der harmonischen zu den Geräuschanteilen im Stimmsignal (NNE oder H/N). Für die Messung dieser Parameter existieren etablierte Soft- und Hardwaresysteme von mehreren Anbietern oder Freeware. Beim Vergleich der Daten muss daher beachtet werden, dass die Systeme nicht immer auf den gleichen Berechnungsalgorithmen beruhen. Zudem sind diese Werte beeinflussbar durch die Frequenz und den Schalldruckpegel [30]. Dadurch können methodenabhängige Unschärfen entstehen.

Die Sprechstimm-, Rufstimm- und Singstimmfeldmessung [31] bieten eine Erfassung dieser Stimmmodalitäten, einen intermodalen Vergleich, beispielsweise zwischen Sprech- und Singstimme, sowie eine Gegenüberstellung der erfassten Stimmhöhen- und Stimmintensitätswerte mit Normwerten. Ein Singstimmumfang unter 1,5 Oktaven, eine Rufstimmstärke unter 80 dB sowie eine maximale Sprechstimmintensität unter 75 dB können als hochpathologisch angesehen werden.

Andere Untersuchungsverfahren

Die individuelle Betroffenheit des Patienten durch die Stimmstörung ist mittlerweile fester Bestandteil der spezifischen Diagnostik. Sie kann strukturiert auch mittels Fragebogen erfasst werden, z. B. durch den VHI (Voice Handicap Index) [32].

Radiologische Verfahren bieten derzeit keine ausreichende zeitliche oder räumliche Auflösung, um die Glottisdynamik darstellen zu können. Für den klinischen Bereich ist die Elektrolottografie erprobt, die allerdings keine seitendifferente Bewertung der Stimmlippenfunktion zulässt.

Zusätzlich zu den klassischen stimmspezifischen Diagnostikverfahren können auch Verfahren zur Messung der Lungenfunktion und zur Bewertung von Haltungsstörungen, die Einfluss auf die Stimmfunktion nehmen können, eingesetzt werden.

Stimmrehabilitation

Bei der therapeutischen Strategie für Tumoren im Kopf-Hals-Gebiet ist nach den onkologischen Kriterien auch die Erhaltung der Funktion von großer Bedeutung und für die Lebensqualität relevant. Daher wird schon bei der Primärversorgung ein möglichst hoher Funktionserhalt oder auch bereits eine plastische Korrektur funktionell bedeutsamer Strukturen angestrebt. Bei der späteren Stimmrehabilitation sind vor allem zwei Faktoren der Kehlkopffunktion bedeutsam: die Schwingungsfähigkeit der Stimmlippen und die Möglichkeit des Glottisschlusses. Natürlich müssen dabei die Maßnahmen mit den Primärfunktionen des Kehlkopfs – Sicherstellung der Atmung und Schutz vor Aspiration – abgeglichen werden. Bei narbigen Veränderungen der Stimmlippen nach Operationen oder aufgrund von Strahlenschäden sind die Möglichkeiten zur Verbesserung der Schwingungsfähigkeit sehr eingeschränkt. Bei Defekten mit inkomplettem Glottisschluss bestehen mehrere (chirurgische) Therapieoptionen.

Zur Therapie bzw. Rehabilitation können konservative und chirurgische Maßnahmen eingesetzt werden, die eng auf den Patienten und seine Bedürfnisse abgestimmt sind. Prinzipiell sollten vor etwaigen chirurgischen Maßnahmen übende Verfahren eingesetzt werden. Bei der Stimmübungstherapie wird versucht, durch anpassende und kompensatorische Verfahren eine noch vorhandene Schwingungsfähigkeit zu verbessern und den Glottisschluss zu optimieren. Falls mit Einsatz aller geeigneten Mittel kein ausreichender Verschluss der Glottis zur Stimmbildung möglich ist, kann auch ein Kehlkopfverschluss auf supraglottischem Niveau trainiert werden, die sog. Taschenfalt-

stimme. Diese mag bei manchen Patienten auch bereits spontan vorliegen. Im Allgemeinen verfügt eine Taschenfaltenstimme jedoch nicht über eine der normalen Stimmbildung vergleichbare Funktion hinsichtlich Klang und Dynamik.

Chirurgische Maßnahmen zur Verbesserung des Glottisschlusses können in Vollnarkose oder lokaler Betäubung durchgeführt werden. Letzteres bietet den Vorteil, dass der Erfolg bereits während des Eingriffs getestet werden kann und das Ausmaß einer Augmentation so besser kontrollierbar ist. Die Auswahl der Verfahren muss in enger Abstimmung mit dem Patienten getroffen werden.

Überschießende Narbenbildungen im Bereich der Glottis mit Einschränkungen der Schwingungsfähigkeit können in üblicher Weise chirurgisch abgetragen werden; dies dient zur Verbesserung der Stimmfunktion, aber auch zum Ausschluss eines Rezidivs.

Stimmrippenaugmentation und Stimmrippenmedialisierung

Die Verlagerung einer zu weit lateral stehenden Stimmlippe zur Mitte, um so einen vollständigen Glottisschluss zu ermöglichen, wurde bereits 1915 von *Payr* beschrieben [33].

Heute stehen hierzu im Wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung, die Augmentation der zu weit lateral stehenden Stimmlippe – oder auch zur Anbahnung einer Taschenfaltenstimme der Taschenfalte – und die Medialisierung der Stimmlippe im Sinne einer Veränderung des knorpeligen Gerüsts des Kehlkopfes, die sog. Framework Surgery. Die Augmentation kann in Vollnarkose mittels starrer Endoskopie erfolgen oder in örtlicher Betäubung.

Bei der Augmentation können verschiedene Materialien zur Injektion in die Stimmlippe verwendet werden, die unterschiedlich lange verweilen bzw. unterschiedlich schnell abgebaut werden. Derzeit stehen vorgefertigte Präparate wie Hyaluronsäure, Hydroxylapatit oder Silikonpaste zur Verfügung; alternativ kann Eigenfett eingesetzt werden [34, 35].

Eine Medialisierung endolaryngealer Strukturen erfolgt üblicherweise von außen in örtlicher Betäubung oder Vollnarkose, wobei die lateral stehende Stimmlippe oder Taschenfalte durch Einbringen

von Knorpel oder anderen Materialien durch ein angelegtes Fenster im Schildknorpel nach medial verlagert wird [36]. Alternativ können in starrer Lupenlaryngoskopie zur Medialisierung Knorpelstückchen zwischen die betroffene Stimmlippe und den Schildknorpel eingebracht werden.

Diese Therapiemethoden sind bei narbenfreiem Kehlkopf meist effektiv. Bei Narben im Kehlkopf, wie sie oft nach tumorchirurgischen Maßnahmen oder auch nach Strahlentherapie entstehen, ist die Effektivität eingeschränkt. Dies muss bei der Therapieplanung und Abstimmung mit dem Patienten bedacht werden.

Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie

Auch nach kompletten Laryngektomien hat die lautsprachliche Kommunikation Priorität. Schreibhilfen sollten nur für einen kurzen postoperativen Zeitraum und in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Ziel sollte sein, dem Patienten mehrere alternative Formen der Ersatzstimme zu ermöglichen und ihn in den einzelnen Techniken optimal auszubilden bzw. zu unterstützen. Grundsätzlich gilt es, bei komplett laryngektomierten Patienten zwischen solchen Methoden zu unterscheiden, die entweder ohne eine chirurgische Anbahnung der Ersatzstimme auskommen, und denen, für die z. B. die Anlage eines Shuntventils erforderlich ist. Die Tonusregulierung im Gesamtkörper und besonders im Pseudoglottisbereich, die Koordination von Atmung und Sprechen, die Phonation bei der Ösophagusstimme sowie die Artikulation stehen hier zunächst im Vordergrund. Mit vorbereitenden Übungen kann unmittelbar nach der Operation begonnen werden, mit der Bildung einer tracheo-ösophagealen oder ösophagealen Ersatzstimme bei unkomplizierter Wundheilung circa 10 Tage nach dem Eingriff.

Neben dem Pseudoflüstern werden im deutschen Sprachraum derzeit drei Verfahren eingesetzt – unter Berücksichtigung der Organvoraussetzungen, des kommunikativen Anspruchs der Patienten und der begleitenden Umstände.

Ersatzstimme mittels elektronischer Sprechhilfe

Diese Methode ist in erster Linie als wünschenswerte, ergänzende Option für den Patienten anzuse-

hen. Wichtige Vorteile hat eine elektronische Sprechhilfe für den Patienten durch das rasche Erlernen der Technik, sodass bereits in einer frühen postoperativen Phase eine lautsprachliche Kommunikation möglich ist. Außerdem kann dieses Verfahren auch bei körperlichen Beeinträchtigungen angewendet werden, die den Einsatz anderer Techniken erschweren, wie z. B. in Notfallsituationen. Die elektronische Sprechhilfe („Elektrolarynx“) bringt von außen einen Primärklang in die Mundhöhle, der dort analog zur normalen Artikulation in Sprachlaute verwandelt wird. Nachteil ist der unphysiologische Klang der Stimme. Zum Erlernen ist meist therapeutische Unterstützung (Logopädie) notwendig.

Ösophagusstimme, Ruktusstimme

Bei der Ruktustechnik wird entweder mit der Injektions- bzw. Druckmethode mittels Zungendruck oder mit der Ansaugmethode durch den intrathorakalen Unterdruck während der Inspiration Luft in den Ösophagus gebracht. Das kontrollierte Entweichen der Luft über den oberen Ösophagusphinkter setzt hier wiederum die Schleimhaut am ösophagopharyngealen Segment in Schwingungen. Das Erlernen der Ruktusstimme erfordert meist eine mehrwöchige, hochfrequente Stimmtherapie und ist nicht für jeden laryngektomierten Patienten möglich. Ein großer Vorteil dieser Technik besteht darin, dass sie nicht auf Fremdmaterialien, wie ein Shuntventil, angewiesen ist. Ein Nachteil besteht in dem begrenzten Luftvolumen, das für die Stimmgebung zur Verfügung steht. Es ist dem Lungenvolumen deutlich unterlegen, was sich in einer auf maximal die Hälfte verkürzten Tonhaltedauer und meist unflüssigem Sprechen ausdrückt.

Shuntventiltechnik

Zur Nutzung der Luft bei der Expiration kann ein Shunt zwischen Trachea und dem oberen Ösophagus gebildet werden. Meist erfolgt zur Verhinderung der Aspiration die Einlage eines Shuntventils. Die Stimmqualität mit Shuntventil ist im Vergleich zur Ruktusersatzstimme in der Regel besser. Das Erlernen ist durchwegs einfacher als bei der Ruktusstimme; eine konservative Übungsbehandlung ist jedoch auch hier zur gezielten Entspannung im Ösophagusphinkterbereich und der Pharyngeal- und übrigen Halsmuskulatur sinnvoll. Myotomien des oberen Ösophagusphinkters sind hier zusätz-

lich hilfreich; bei ungenügendem Effekt kann bei erschwelter Erlernbarkeit auch die Injektion von Botulinumtoxin indiziert sein. Ein Shuntventil erfordert ein regelmäßiges Säubern durch den Patienten oder Angehörige. Die Funktionsdauer der Ventile ist begrenzt; ein Wechsel wird meist erst bei Funktionsverlust vorgenommen.

Der Einsatz eines Shuntventils erfolgt überwiegend primär im Rahmen der onkochirurgischen Maßnahmen. Ein späterer Einsatz birgt bei bestrahlten Patienten vermehrte Risiken [37], was bei der Indikationsstellung bedacht werden muss.

Schlussbetrachtung

Für Patienten mit Teilparesen oder Teilresektionen des Kehlkopfes und Folgezuständen nach tumorchirurgischen Eingriffen im Pharynx- und Mundbereich kann durch entsprechende konservative und operative Techniken häufig eine suffiziente Sprech- und Stimmfunktion erzielt werden. In der Rehabilitation von laryngektomierten Patienten spielt die Wiederherstellung einer lautsprachlichen Kommunikation eine besonders wichtige Rolle. Der Kontakt zu Selbsthilfegruppen, z. B. der Vereinigung der Kehlkopflosen und Tracheotomierten, Landesverband Bayern e.V., trägt auch zur psychischen Unterstützung der Patienten bei.

Literatur

- 1 Lazarus CL (2009) Effects of chemoradiotherapy on voice and swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17: 172–178
- 2 Stelzle F, Knipfer C, Schuster M et al (2013) Factors influencing relative speech intelligibility in patients with oral squamous cell carcinoma: a prospective study using automatic, computer-based speech analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42(11): 1377–1384
- 3 Michi K (2003) Functional evaluation of cancer surgery in oral and maxillofacial region: speech function. *Int J Clin Oncol* 8: 1–17
- 4 Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P et al and Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS) (2001) A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258: 77–82

- 5 Tschiesner U, Linseisen E, Coenen M et al (2009) Evaluating sequelae after head and neck cancer from the patient perspective with the help of the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266: 425–436
- 6 Mlynarek AM, Rieger JM, Harris JR et al (2008) Methods of functional outcomes assessment following treatment of oral and oropharyngeal cancer: review of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37: 2–10
- 7 Meyer S, Ptok M (2011) Palatographische Verfahren für Diagnostik und Therapie. *HNO* 4: 385–392
- 8 Schuster M, Stelzle F (2012) Outcome measurements after oral cancer treatment: Speech and speech related aspects. *J Oral Maxillofac Surg* 16(3): 291–298
- 9 Mady K, Sader R, Hoole PH et al (2003) Speech evaluation and swallowing ability after intra-oral cancer. *Clin Linguist Phon* 17: 411–420
- 10 Ziegler W, Hartmann E (1993) Munich Intelligibility Profile. Studies of reliability and validity. *Nervenarzt* 64: 653–658
- 11 Kazi R, Prasad VM, Kanagalingam J et al (2007) Analysis of formant frequencies in patients with oral or oropharyngeal cancers treated by glossectomy. *Int J Lang Commun Disord* 42: 521–532
- 12 Heller KS, Levy J, Sciubba JJ (1991) Speech patterns following partial glossectomy for small tumors of the tongue. *Head Neck* 13: 340–343
- 13 Mahanna GK, Beukelman DR, Marshall JA et al (1998) Obturator prosthesis after cancer surgery: an approach to speech outcome assessment. *J Prosthet Dent* 79: 310–316
- 14 Nicoletti G, Soutar DS, Jackson MS et al (2004) Objective assessment of speech after surgical treatment for oral cancer: experience from 196 selected cases. *Plast Reconstr Surg* 113: 114–125
- 15 Windrich M, Maier A, Kohler R et al (2008) Automatic quantification of speech intelligibility of adults with oral squamous cell carcinoma. *Folia Phoniatri Logop* 60: 151–156
- 16 Maier A, Hönig F, Bocklet T et al (2009) Automatic detection of articulation disorders in children with cleft lip and palate. *J Acoust Soc Am* 126: 2589–2602
- 17 Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw I, Langendijk JA et al (2005) Speech outcome after surgical treatment for oral and oropharyngeal cancer: a longitudinal assessment of patients reconstructed by a microvascular flap. *Head Neck* 27: 785–793
- 18 Eckardt A, Teltzrow T, Schulze A et al (2007) Nasalance in patients with maxillary defects – reconstruction versus obturation. *J Cranio Maxillofac Surg* 35: 241–245
- 19 Seikaly H, Rieger J, Wolfaardt J et al (2003) Functional outcomes after primary oropharyngeal cancer resection and reconstruction with the radial forearm free flap. *Laryngoscope* 113: 897–904
- 20 Zecevic A (2002) Ein sprachgestütztes Trainingssystem zur Evaluierung der Nasalität. University of Mannheim, Germany
- 21 Colden D, Zeitels SM, Hillman RE et al (2001) Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 293–298
- 22 Dejonckere PH, Crevier L, Elbaz E et al (1998) Quantitative rating of video-laryngostroboscopy: a reliability study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 119: 259–260
- 23 Lohscheller J, Döllinger M, Schuster M et al (2004) Quantitative investigation of the vibration pattern of the Substitute Voice Generator. *IEEE Trans Biomed* 51: 1394–1400
- 24 Eysholdt U, Lohscheller J (2007) Diagnostik bei unklarer Heiserkeit – Bildgebung von Stimmlippen-schwingungen. *Dtsch Arztebl* 104(51–52): A-3556/B-3135/C-3027
- 25 Mehta DD, Deliyski DD, Zeitels SM et al (2010) Voice production mechanisms following phonosurgical treatment of early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 119(1): 1–9
- 26 Kraft M, Betz CS, Leunig A et al (2011) Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Head Neck* 33(7): 941–948
- 27 Ni XG, He S, Xu ZG et al (2011) Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol* 125(3): 288–296
- 28 Volgger V, Conderman C, Betz C (2013) Confocal laser endoscopy in head and neck cancer: steps forward? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 21(2): 164–170
- 29 Ptok M, Schwemmler C, Iven C et al (2006) Zur auditiven Bewertung der Stimmqualität. *HNO* 54: 793–802
- 30 Brockmann M, Drinnan MJ, Storck C et al (2011) Reliable jitter and shimmer measurements in voice clinics: the relevance of vowel, gender, vocal intensity, and fundamental frequency effects in a typical clinical task. *J Voice* 25(1): 44–53
- 31 Hacki T (1999) Tonhöhen- und Intensitätsbefunde bei Stimmgeübten. *HNO* 47: 809–815
- 32 Voice Handicap Index; [http://www.dgpp.de/cms/media/download_gallery/VHI-Bogen-Konsensfassung_\(C\)DGPP%202003.pdf](http://www.dgpp.de/cms/media/download_gallery/VHI-Bogen-Konsensfassung_(C)DGPP%202003.pdf)
- 33 Payr E (1915) Plastik am Schildknorpel zur Behebung der Folgen einseitiger Stimmbandlähmung. *Dtsch Med Wschr* 43: 309–316
- 34 Schuster M, Berghaus A (2013) Gute Stimme bis ins hohe Alter. *MMW Fortschr Med* 155(1): 50–52
- 35 Schuster M, Eysholdt U (2005) Therapie einseitiger Stimmlippenparese. *HNO* 53: 756–765
- 36 Isshiki N, Tanabe M, Ohkawa M et al (1985) Laryngeal framework surgery for voice disorders. *Auris Nasus Larynx* 12(Suppl 2): S217–220
- 37 Kummer P, Chahoud M, Schuster M et al (2006) Prothetische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie: Komplikationen und Misserfolge nach vorheriger Bestrahlung. *HNO* 54: 315–322

Behandlung bei Osteoradionekrose (ORN)

M. Ehrenfeld, R. Hesse, A. Kolk

Die Osteoradionekrose (ORN) tritt infolge hoch dosierter Strahlentherapie in Knochenabschnitten auf, die im Bestrahlungsfeld liegen. Die wichtigsten Risikofaktoren stellen die lokal applizierte hohe Strahlendosis (> 50 Gy), die Bestrahlungstechnik, die Lage und Größe des Primärtumors und patientenbezogene Variablen, wie z.B. eine schlechte Mundhygiene, dar [7] (siehe auch Kapitel Zahnärztliche Maßnahmen bei Patienten mit Bestrahlungsbehandlung). Bei adjuvanten Therapien spielen auch die vorangegangenen Therapiemaßnahmen eine Rolle. Knochengewebe absorbiert mehr Strahlenenergie als Weichgewebe und kann so in größerem Ausmaß in seiner Vitalität und Reparaturfähigkeit eingeschränkt werden. Die Ursache der Schädigung liegt überwiegend in der radiogenen Gefäßschädigung, die über Endarteriitis, Hyalinisierung und Thrombosierung zu einer intraossären Gefäßfibrose führt [16, 27]. Die entstehenden Kapillarschäden führen zu einer Störung des zellulären Knochenumbaus [28]. Als Folge treten lokale Knochenveränderungen auf, die radiologisch durch ein Nebeneinander von Zonen mit verminderter und vermehrter Knochendichte gekennzeichnet sind. Umschriebene Anteile des Knochens weisen histologisch Nekrosen auf. Die genannten zellulären und strukturellen Veränderungen führen zu einer reduzierten reparativen Leistung des Knochens und zu einer verminderten Infektabwehr. Schon geringe entzündliche Reize können zu einer klinisch schwer verlaufenden Knochenentzündung und zusätzlich zu einer fortschreitenden Nekrose des aktinisch geschädigten Knochens führen. Aus einer Osteoradionekrose entsteht eine infizierte Osteoradionekrose. Die Prävalenz beträgt zwischen 5–8 %.

Hauptinfektionsquellen sind Entzündungsprozesse der Zähne (z. B. apikale oder marginale Parodontitiden), Extraktionswunden oder Prothesendruckstellen [25]. In einer Studie von 2004 [24] wurden bei der Untersuchung von radiogen geschädigten Knochen vor allem anaerobe Bakterien, wie *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* und *polymorphum*, *Actinomyces* und *Prevotella*, nachgewiesen. Der Unterkiefer ist im Vergleich zum Oberkiefer deutlich häufiger betroffen [20]. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich an der dichteren Knochenstruktur und der daraus resultierenden schlechteren Vaskularisierung des Unterkiefers.

Klinik

Wichtig ist die Unterscheidung von aseptischer Osteoradionekrose (ORN) und infizierter Osteoradionekrose (IORN). Klinisch zeichnet sich die ORN dadurch aus, dass der wenig vaskularisierte und partiell nekrotische Knochen meist ohne Symptome *in situ* bleibt. Bei der IORN kommt es zusätzlich noch zu einer Infektion des Knochens, die im Gegensatz zur akuten Osteomyelitis zunächst symptomarm verlaufen kann. Die Klinik ist vielfältig und kann unter anderem mit Schleimhautulcerationen, intra- und extraoralen Expositionen devitalisierter Knochenanteile, Fistelbildung, Funktionsstörungen (Okklusionsstörung, Sensibilitätsstörung) sowie pathologischen Frakturen oder Abszedierungen einhergehen. Die derzeit gebräuchlichste Einteilung unterscheidet drei Stadien [23]. Im Stadium I ist der Kiefer oberflächlich mit kleinen Weichgewebeulcerationen beteiligt, im Stadium II handelt es sich noch um einen lokalisierten Befall, wobei der exponierte kortikale Knochen und auch ein Teil des darunter

liegenden Spongiosarums betroffen sind, und im Stadium III liegt eine diffuse Beteiligung über den gesamten Knochenquerschnitt vor.

Die Höhe der applizierten Strahlendosis, schlechte Mundhygiene, Zahnfleischentzündungen, Alkohol- und Nikotinabusus und Grunderkrankungen, die die Wundheilung verzögern, wie beispielsweise Diabetes mellitus, fördern die Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose [9]. Zahnextraktionen kurz vor oder nach Bestrahlung begünstigen ebenfalls das Entstehen der IORN. Außerdem findet sich die IORN zweimal häufiger im bezahnten Gebiss (Infektionsweg über das Parodont) als bei zahnlosen Patienten [10]. Meist klagen die Patienten zunächst über einen dumpfen Dauerschmerz im betroffenen Gebiet, welcher sich bei einer Exazerbation zu einem akuten Schmerz wandeln kann. Radiologisch imponieren mehr oder weniger ausge dehnte, unscharf begrenzte, „mottenfraßähnliche“ Osteolysen der betroffenen Knochenabschnitte. Pathologische Frakturen, aber auch Radioopazitäten können auftreten. Zur genauen Darstellung des Ausmaßes des Knochenbefalls sind die Computertomografie und die Kernspintomografie dem Orthopantomogramm überlegen [13]. Bei unklarer Bildgebung kann eine Entzündungsszintigrafie mit Tc-99 m-markierten Antigranulozyten-Antikörperfragmenten (LeukoScan®) die Diagnose einer ORN sichern. Diese Untersuchung ist der konventionellen Drei-Phasen-Skelettszintigrafie bei subakuten ossären Entzündungen überlegen [14].

Prävention

Um die Entstehung einer infizierten Osteoradionekrose zu vermeiden, sollte die Prävention höchste Priorität erhalten. Der Patient sollte sowohl vor Beginn der Radiatio als auch während und nach der Bestrahlung mundhöhlenseitig eng betreut werden. Dazu zählen

- die Behandlung von Infektionen spätestens zehn Tage vor der Radiotherapie (z. B. Entfernung teilretinierter oder avitaler bzw. stark kariös oder parodontal geschädigter Zähne unter antibiotischer Prophylaxe, z. B. mit einer Kombination aus Ampicillin und Sulbactam [12], sowie die konservierende Behandlung erhaltungswürdiger Zähne
- die dauerhafte Verbesserung der Mundhygiene (Instruktion und professionelle Zahnreinigung)

- die Abtragung scharfer Knochenkanten und
- die Beachtung strenger Richtlinien bei chirurgischen Eingriffen nach Bestrahlung im bestrahlten Gewebe.

Im Rahmen der Früherkennung hat die regelmäßige Mundhöhleninspektion höchste Priorität. Der Zustand der Mundgesundheit zum Zeitpunkt der Bestrahlung stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar [18]. Während der Bestrahlung sollte der Patient vorher angefertigte Strahlenschutzschienen tragen, nachts kommen Fluoridierungsschienen zum Einsatz. Zahnextraktionen nach Abschluss der Bestrahlungstherapie sollten immer unter Antibiotikaprophylaxe und mit primärem Wundverschluss durchgeführt werden.

Therapie

Die Therapie der infizierten Osteoradionekrose stellt eine besondere Herausforderung dar. Sie erfordert in der Regel eine Kombination aus konservativen und chirurgischen Verfahren. Es stehen verschiedene Therapieansätze zur Disposition und die Therapie erfolgt in der Regel entsprechend dem Schweregrad.

Ziele der Therapie sind die Beseitigung von Schmerzen, die Deckung von freiliegendem Knochen, die Prophylaxe von Frakturen, der Erhalt des Knochens und der umgebenden Weichteile, die Vermeidung von Infektionen und deren Ausbreitung sowie die Wiederherstellung von Form und Funktion [21]. Prinzipiell stehen konservative und chirurgische Therapien zur Verfügung. Zu den konservativen Therapieansätzen gehören die antibiotische Therapie, die lokale Wundbehandlung und die hyperbare Sauerstofftherapie, deren Benefit im Rahmen der Therapie der ORN allerdings bis heute nicht eindeutig geklärt werden konnte [3]. Ein neuer therapeutischer Ansatz ist die Anwendung antioxidativer Strategien mit Pentoxifyllin und Tocopherol und in schweren Fällen mit Bisphosphonaten. Es wird beschrieben, dass damit die Chronifizierung und Ausbreitung der Infektion reduziert werden können [6], wobei kein direkter Effekt auf den Knochen zu verzeichnen ist [8]. Hierbei sind aber die Bisphosphonate sehr kritisch zu betrachten, da diese selbst eine Osteonekrose induzieren können.

Operative Ansätze sind Inzision und Drainage, Sequestrotomie, Debridement, Dekortikation, Knochenanfrischung, partielle Knochenresektion bis hin zu Kontinuitätsresektionen. Die Rekonstruktion von Form und Funktion sowie die Frakturstabilisierung kommen dann je nach Befund in Betracht.

Bei über der Hälfte aller Patienten, die eine IORN entwickeln, wird im Laufe der Zeit eine chirurgische Intervention notwendig. Im Anfangsstadium (Stadium I) und bei lokalisiertem Befund (Stadium II) ist zunächst eine Lokaltherapie mit Reinigung der betroffenen Stellen, z. B. mit Polihexanid-Spülung und/oder Einlage einer mit Polihexanid-Gel beschichteten Tamponade, indiziert. Bei Nachweis von Keimen sollte zusätzlich eine systemische, dem Resistenzmuster entsprechende Antibiotikatherapie begonnen werden. Besonders vor operativer Therapie ist die lokale und systemische antiinfektiöse Therapie ein wichtiger Prognosefaktor für den Erfolg der chirurgischen Maßnahme [17]. Ein weiterer konservativer Therapieansatz ist die adjuvante hyperbare Sauerstofftherapie als Versuch, die lokale Oxygenierung zu verbessern [2]. Allerdings wirkt die hyperbare Sauerstofftherapie nicht in nekrotischem Gewebe. Eine Restvaskularisation muss vorhanden sein. Die Evidenz für den Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie als Prävention der Osteoradionekrose ist fraglich [3]. Besteht eine intra-extraorale Fistel, kann die Vakuumpumpe zur Anregung der Granulation zum Einsatz kommen.

Im Rahmen der chirurgischen Therapie müssen nekrotisches Gewebe und irreversibel geschädigte Zähne entfernt werden. Bei großen Prozessen ist es notwendig, die nekrotischen Kieferanteile zu reseziieren und Sequester zu entfernen. Hierbei kann die Tetrazyklinmarkierung des Knochens zur Unterscheidung nekrotischer von vitalen Knochenanteilen hilfreich sein, da hierdurch eine Über- und Untertherapie des von der ORN befallenen Knochenareals vermieden werden kann [19]. Frakturen müssen stabilisiert werden. Falls eine Kontinuitätsresektion notwendig wird, stellt die Rekonstruktion der Knochenanteile und der Weichgewebe eine besondere Herausforderung dar. Gerade die essenziellen Funktionen wie Kauen, Schlucken und Sprechen hängen von einer funktionierenden und intakten Mandibula ab. Grundsätzlich kommen verschiedene rekonstruktive Möglichkeiten in Betracht. Vom Einbringen einer Rekonstruktionsplatte mit primärer Defektdeckung durch die vorhandenen Weichge-

webe, über freie Knochentransplantate, gestielte (z. B. Latissimus-dorsi-, Pectoralis-Lappen) oder mikrochirurgisch revascularisierte Transplantate (z. B. von Skapula, Beckenkamm, Fibula, Unterarm usw.) bis zu Kombinationen von Rekonstruktionsplatten und Transplantaten. Die Erfolgsaussichten für alloplastische Materialien und freie Knochen- transplantate sind eher gering, während für die mikrochirurgisch revascularisierten Transplantate im Bereich der Mandibula gute Erfolge beschrieben sind [1]. Ein gut durchbluteter Lappen fördert die Durchblutung der Empfängerregion sowie die Wundheilung und unterstützt den verbliebenen Knochen. Der Erfolg jeder freien Gewebetransplantation ist abhängig von vielen Faktoren, inklusive der Erfahrung des Chirurgen, der Komplexität des Defektes und der Auswahl und Qualität der Gefäße.

Weiterhin werden auch Distraktionsverfahren zur Rekonstruktion der Mandibula in vertikaler und horizontaler Richtung und zur Förderung der Osteoblastenaktivität diskutiert. Einzelne, positiv verlaufende Fallberichte sind in der Literatur zu finden [15], jedoch sind verschiedene limitierende Faktoren (Distraktionserfolg scheint von der Bestrahlungsdosis abzuhängen) beschrieben [22].

Gerade auch bei ORN der Maxilla ist ein radikales Debridement des befallenen Knochens mit anschließender Rekonstruktion durch einen mikrochirurgisch revascularisierten Lappen ein erfolgreiches Therapiekonzept [3]. Während von *Hao et al.* [11] und *Cur et al.* [5] der hyperbaren Sauerstofftherapie eine unterstützende Wirkung beim freien Gewebetransfer zugeschrieben wird, sind *Teng* und *Futran* [26] der Ansicht, dass kein positiver Effekt von dieser adjuvanten Therapie ausgeht.

Literatur

- 1 Chang DW, Oh H, Robb GL et al (2001) Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck* 23: 830–835
- 2 Chavez JA, Adkinson CD (2001) Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg* 59: 518–524
- 3 Chuang SK (2012) Limited evidence to demonstrate that the use of hyperbaric oxygen (HBO) therapy reduces the incidence of osteoradionecrosis in irradiated patients requiring tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract* 12(3 Suppl): 248–250

- 4 Coskunfirat OK, Wei F, Huang W et al (2005) Microvascular free tissue transfer for treatment of osteoradionecrosis of the maxilla. *Plast Reconstr Surg* 115: 54–60
- 5 Cur MM, Dib LL, Kowalski LP (2000) Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29: 430–434
- 6 Delanian S, Depondt J, Lefaix JL (2005) Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol. *Head Neck* 27: 114–123
- 7 Frerich B (2013) Infizierte Osteoradionekrose (IORN). *MKG-Chirurg* 6: 107–112
- 8 Futran ND, Trotti A, Gwede C (1997) Pentoxifylline in the treatment of radiation-related soft tissue injury: preliminary observations. *Laryngoscope* 107: 391–395
- 9 Hamilton JD, Lai SY, Ginsberg LE (2012) Superimposed infection in mandibular osteoradionecrosis: diagnosis and outcomes. *J Comput Assist Tomogr* 36(6): 725–731
- 10 Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR (2003) Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 69: 585–590
- 11 Hao SP, Chen HC, Wei FC et al (1999) Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. *Laryngoscope* (109): 1324–1327
- 12 Heibel H, Scheer M, Reuther T et al (2005) Untersuchungen zum Ampicillin/Sulbactam-Spiegel im bestrahlten Unterkieferknochen bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen. *Mund-, Kiefer-, Gesichtschir* 9: 214–215
- 13 Hermans R (2003) Imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Neuroimaging Clin N Am* 13: 597–604
- 14 Kampen WU, Brenner W, Terheyden H et al (1999) Decisive diagnosis of infected mandibular osteoradionecrosis with a Tc-99 m-labelled anti-granulocyte Fab'-fragment. *Nuklearmedizin* 38: 309–311
- 15 Lazar FC, Klesper B, Carls P et al (2005) A new treatment modality for non-unions of the irradiated mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 202–207
- 16 Marx RE (1983) Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 283–288
- 17 Mücke T, Koschinski J, Rau A et al (2013) Surgical outcome and prognostic factors after treatment of osteoradionecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 139(3): 389–394
- 18 Niewald M, Fleckenstein J, Mang K et al (2013) Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol* 8(1): 227
- 19 Pautke C, Tischer T, Neff A et al (2006) In vivo tetracycline labeling of bone: an intraoperative aid in the surgical therapy of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(6): e10-3. Epub 2006 Sep 26
- 20 Perrier M, Moeller P (1994) L'ostéoradionécrose: Une revue de la littérature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 104: 271–277
- 21 Piesold JU, Al-Nawas B, Otten JE (2004) Infizierte Osteoradionekrose. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
- 22 Raghoebar GM, Jansma J, Vissink A et al (2005) Distraction osteogenesis in the irradiated mandible. A case report. *J Cranio-Maxillofac Surg* 33: 246–250
- 23 Schwartz HC, Kagan AR (2002) Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol* 25: 168–171
- 24 Store G, Eribe ERK, Olsen I (2004) DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 193–196
- 25 Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM (2003) Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1123–1131
- 26 Teng M, Futran ND (2005) Osteoradionecrosis of the mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg* 13: 217–221
- 27 Wangerin K, Hoffmeister B, Randzio G (1986) Zahnärztliche Chirurgie im bestrahlten Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 41: 444–448
- 28 Xu J, Zheng Z, Fang D et al (2012) Early-stage pathogenic sequence of jaw osteoradionecrosis in vivo. *J Dent Res* 91(7): 702–708

Nachsorge und Tumorkontrolle aus chirurgischer, strahlentherapeutischer und internistischer Sicht

A. Papachristofilou, F. S. Oduncu, F. Zimmermann, G. Mast

Die Tumornachsorge beginnt direkt nach Abschluss der Primärbehandlung. Ein Ziel der Tumornachsorge ist die kritische Überprüfung des Behandlungserfolgs der onkologischen Therapie (Qualitätskontrolle). Neben der Beurteilung der lokalen und regionalen Tumorkontrolle stehen die Erfassung der therapie- und tumorbedingten Nebenwirkungen sowie die positive Beeinflussung der Lebensqualität der behandelten Patienten ganz im Vordergrund. Dabei kommt der ambulanten bzw. stationären Betreuung der Patienten zur physischen, psychischen und sozialen Rehabilitation enorme Bedeutung zu [1]. Die körperliche Rehabilitation – Überprüfung und Behandlung von Defiziten bei der Stimm- und Kaufunktion sowie der durch Xerostomie, Weichgewebsfibrosen und narbige Muskelkontrakturen bedingten Beschwerden – zielt auf die Wiedererlangung einer angemessenen Organfunktion und ist die Grundlage der sozialen Rehabilitation mit einer adäquaten Integration des Patienten in das familiäre, soziale und berufliche Umfeld. Gleichzeitig sollten dem Patienten die Ängste vor den chronischen Folgen der Erkrankung und der erfolgten Therapie, der rehabilitativen Medizin und möglichen Tumorrezidiven genommen werden. Durch eine engmaschige Nachsorge mit einer Früherkennung von Spätfolgen der Behandlung und deren Behebung, soweit möglich, scheint das Vertrauen des Patienten in die Betreuung und damit seine Compliance verbessert zu werden [2]. Wichtig ist eine angemessene ärztliche Zuwendung, nicht die Durchführung folgenloser, den Patienten belastender Untersuchungen.

Die Nachsorgeuntersuchungen sollen deshalb auch die Vertrauensbildung zwischen Arzt und Patient steigern, sodass sich dieser bei Beschwerden und jeder selbst festgestellten Veränderung an den Arzt

wendet und nicht bis zum nächsten Routinetermin wartet. Interessanterweise ist allerdings nicht gesichert, dass durch eine engmaschige Nachsorge und frühzeitige Diagnose von Rezidiven bzw. Zweitkarzinomen die Heilungs- und Überlebensaussichten der Patienten besser sind, als wenn sich die Patienten erst wegen erneuter Beschwerden selbst vorstellen. Aus diesem Grund sollte die Intensität der Nachsorge vor dem Hintergrund der Möglichkeiten einer nochmaligen onkologischen Therapie beim Auftreten eines lokoregionären Tumorrezidivs oder eines Zweitkarzinoms immer kritisch hinterfragt und individuell entschieden werden. Sowohl Frequenz als auch Umfang der klinischen und apparativen Kontrolluntersuchungen richten sich nach der Wahrscheinlichkeit, mit der die frühe Aufdeckung eines Rezidivs oder einer Metastasierung Aussicht auf Heilung, Verlängerung des Überlebens oder Symptomenbeseitigung bietet. Umfangreiche und häufige Untersuchungen können den Patienten unnötig belasten, ohne seine Prognose und Lebensqualität wirklich zu verbessern. Zwei übliche Sondersituationen, in denen eine therapeutische Intervention als Konsequenz der Tumornachsorge die Heilungsaussicht steigern kann, sind

- a) die frühzeitige Salvage-Resektion einer verbliebenen Lymphknotenmetastase nach Radiochemotherapie eines fortgeschrittenen Kopf-Hals-Malignoms bei ansonsten kontrollierter Tumorerkrankung und
- b) die Entdeckung und erfolgreiche Behandlung eines Zweittumors in einem frühen Tumorstadium (z. B. frühes Glottiskarzinom nach überstandem Oropharynxkarzinom).

Insgesamt besteht in diesem sensiblen Bereich weiterer Klärungsbedarf hinsichtlich des sinnvollen

erforderlichen Aufwands und den daraus entstehenden Vorteilen für den Patienten. Pauschale Lösungen sind hier nicht zu erwarten.

Inhalt einer onkologischen Nachsorge ist gleichzeitig auch onkologische Vorsorge. Sie soll helfen, Zweitumoren und Folgeerkrankungen rechtzeitig zu erkennen. Zusammenfassend belegen die wenigen Studien, die sich mit den Möglichkeiten einer onkologischen Nachsorge bei Kopf-Hals-Tumoren beschäftigen, dass vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eher eine Evaluierung des Therapieerfolgs und eine Besserung der Lebensqualität erzielbar sind als eine Verbesserung der Überlebenschancen. Etwa 80 % der Lokalrezidive treten innerhalb der ersten 3 Jahre nach Therapie auf. Hierbei muss bedacht werden, dass bei Patienten mit ausgedehnten Tumoren, die chirurgisch und/oder strahlentherapeutisch behandelt wurden, auch im Falle des Auftretens eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Lokalisation häufig nur geringe kurative Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Bei Patienten mit Lokalrezidiven nach Operation und Bestrahlung kann durch die Behandlung des Rezidivkarzinoms eine statistische 5-Jahres-Überlebenschancen von bestenfalls 15 % erzielt werden. Häufig ist damit auch eine hohe Komorbidität der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom verbunden. Aus diesem Grund sollte die Nachsorge bei solchen Patienten wenig invasive und belastende Methoden umfassen, sofern sich keine weiteren therapeutischen Konsequenzen ergeben können. Letztendlich sollte ein Patient mit einer begrenzten Lebenserwartung keine zusätzlichen Einbußen seiner Lebensqualität durch unnötige Therapie und Diagnostik erleiden. Wichtig ist jedoch, dass auch für diese Patientengruppe ein kompetenter ärztlicher Ansprechpartner zur Verfügung steht, der dem Patienten die Angst nimmt, mit seiner Tumorerkrankung allein gelassen zu werden, und der ihm weiterhelfen kann, ohne dass sich der Patient „herumgeschoben“ fühlen muss.

Eine andere Sachlage ergibt sich bei Patienten, bei denen ein Tumor in einem sehr frühen Tumorstadium (z. B. ein auf die Stimmlippe begrenztes Karzinom) durch Resektion behandelt wurde, und bei denen im Falle eines Lokalrezidivs oder einer Lymphknotenmetastasierung ausgezeichnete weitere Therapiemöglichkeiten mittels nochmaliger Resektion, Strahlen- oder Radiochemotherapie

bestehen, teilweise sogar mit Funktionserhalt des Organs. Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine regelmäßige onkologische Nachsorge, die auch als Früherkennung dient.

Nach einer primären chirurgischen Therapie eines fortgeschrittenen Tumors mit hohem Rezidivrisiko (z. B. R1-Resektion oder pN+-Status) und geplanter adjuvanter bzw. additiver Radio(chemo)therapie sollte von chirurgischer Seite die Nachsorge zunächst bis zum Beginn der adjuvanten, postoperativen Behandlung durchgeführt werden, vor allem wenn der Abstand zur nachfolgenden Therapie mehr als 6 Wochen beträgt. Damit sollen ein Frührezidiv und ein Progress ausgeschlossen oder erkannt werden, da dies das gesamte onkologische Therapiekonzept entscheidend beeinflussen kann. Nach Beendigung einer primären Radio(chemo)therapie eines ausgedehnten Kopf-Hals-Tumors muss, insbesondere in den ersten Wochen bis Monaten nach Therapieende, auf das Vorliegen eines Residualtumors oder einer residuellen Lymphknotenmetastase geachtet werden, deren chirurgische Resektion im engen Zeitfenster vor einer derben Narbenbildung, d. h. etwa 6–8 Wochen nach Therapieende, erfolgen sollte („Salvage-Operation“) und eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit Heilung verspricht.

Die frühzeitige Erkennung und Vorbeugung von Zweitkarzinomen ist eine weitere Funktion der Tumornachsorge. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren haben ein hohes Risiko für die Entwicklung weiterer Kopf-Hals-Tumoren sowie für Bronchial- und Ösophaguskarzinome. Insgesamt liegt das Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken, bei bis zu 8 % pro Jahr nach Primärtherapie, am größten ist es nach Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, deutlich niedriger bei HPV-positiven Tumoren des Oropharynx [3]. Zur Nachsorge gehört daher auch die dringliche Aufforderung zur Vermeidung bzw. Reduktion von Noxen wie Alkohol- und Tabakkonsum und, wenn nötig und möglich, das Angebot professioneller Hilfe zur Bekämpfung der Abhängigkeit (psychosozialer Dienst, Psychiatrieprogramme). Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren oder bekannten Präkanzerosen (z. B. Leukoplakien) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweitumoren. Die Tumornachsorge sollte in Kooperation mit den an der Therapie beteiligten Fachdisziplinen (z. B. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, Radio-

onkologie) sowie deren niedergelassenen Fachkollegen und Hausärzten erfolgen, die einen Teil der Nachsorge übernehmen können. Der Strahlentherapeut sollte prinzipiell zur Erkennung von Strahlenspätfolgen die Nachkontrollen selbst durchführen oder daran teilnehmen. Zahnärztliche Eingriffe werden in der Regel in Abstimmung mit den onkologischen Therapeuten unter antibiotischem Schutz erfolgen, da die Gefahr einer sekundären Infektion mit Ausbreitung auf Knochen- und Weichgewebe leicht unterschätzt wird. Sie sollten weder zu früh erfolgen, da postradiogene Veränderungen am Knochen zu schwerwiegenden Komplikationen führen können, noch sollten sie zu spät durchgeführt werden, da dadurch die Lebensqualität und Compliance der Patienten deutlich sinken. Im Rahmen der Tumornachsorge soll der Patient weiterhin zur Selbstbeobachtung und -untersuchung angeleitet werden mit der Bitte, sich bei Auffälligkeiten (Schwellung am Hals, Änderung der Schluckgewohnheiten oder der Stimme) beim Arzt vorzustellen.

Nachsorgeschema

Die erste Tumornachsorge sollte 6–8 Wochen nach Therapieende durchgeführt werden. Ziel ist die Kontrolle des Lokalbefunds sowie die Erkennung und Behandlung subakuter Therapiefolgen. Im ersten Jahr nach der Therapie sind 6–12-wöchige Vorstellungen sinnvoll, von denen ein Teil durch den niedergelassenen Arzt übernommen werden kann. Tabelle 1 gibt ein Schema zur Orientierung an, das den individuellen Gegebenheiten des Patienten und den Möglichkeiten einer kurativen Therapie im Falle eines Rezidivs oder Zweitkarzinoms ange-

passt werden sollte (www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/index.html). Der tatsächliche Nutzen eines solchen Nachsorgeschemas ist bisher nicht exakt nachgewiesen. Der Tumornachsorgekalendarer ist sowohl für den Patienten als auch alle an der Nachsorge beteiligten Ärzte eine nützliche Hilfe und sollte zu jedem Arzttermin mitgebracht werden.

Jede Untersuchung umfasst:

- notwendig:
 - lokaler Untersuchungsstatus, Spiegeluntersuchung, gegebenenfalls Mikroskopie, Palpation des Halses
- nur in Einzelfällen nützlich [4]:
 - Sonografie des Halses, Panendoskopie des oberen Aerodigestivtrakts, Stroboskopie des Kehlkopfes; CT, MRT, Röntgen-Thorax.

Erläuterungen zu den einzelnen Untersuchungen

Anamnese

Anamnese und klinische Untersuchung sind die wichtigsten Maßnahmen der Tumornachsorge. Bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten erhält man dadurch die entscheidenden Hinweise. Bei Symptomen oder Verdachtsbefunden sind weiterführende Untersuchungen zur Abklärung selbstverständlich. Das Gespräch soll dem Patienten Geborgenheit vermitteln und ihn motivieren, sich bei Veränderungen beim Arzt vorzustellen und nicht auf den nächsten Nachsorgetermin zu warten. Ein Patient, der sich subjektiv wohl fühlt und keinerlei auf die Reaktivierung der Tumorerkrankung hinweisende Symptome aufweist, hat als „tumor-

Tabelle 1. Empfohlenes Nachsorgeschema.

Jahre nach Therapie Monate nach Therapie	1. Jahr			2. Jahr			3. Jahr						4. Jahr		5. Jahr		
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	
Anamnese, lokaler Untersuchungsbefund, Palpation des Halses	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Sonografie		•		•		•		•		•		•		•		•	
CT-/MRT-Primärtumor inklusive Lymphabfluss		•				•				•							
(ggf. Rö-/ggf. CT-Thorax)		(•)															

frei“ zu gelten, was ihm auch vermittelt werden sollte. Orientierend folgt die Aufzählung einiger wichtiger Fragen:

- Hat sich das Gewicht verändert?
- Können Sie weiterhin alles schlucken oder hat sich das Schlucken verändert?
- Hat sich der Klang Ihrer Stimme in den letzten Wochen verändert?
- Bekommen Sie ausreichend Luft in Ruhe oder bei Belastung?
- Sind in letzter Zeit neue Schmerzen aufgetreten?
- Haben Sie eine Schwellung am Hals bemerkt?
- Haben sich Ihr Appetit oder Ihre Essgewohnheiten verändert?

Klinische Untersuchung

Neben der klinischen Untersuchung – Inspektion des äußeren Halses und der Mundhöhle, Überprüfung der Beweglichkeit des Halses – sollte in Abhängigkeit von der Primärlokalisation des Tumors auch eine genaue endoskopische Untersuchung der Schleimhaut der oberen Luft- und Speisewege mit starren oder flexiblen Optiken erfolgen. Neben der Inspektion sollte eine Palpation der ursprünglichen Tumorkonlokalisierung, von Primärherd, Mundhöhle, Oropharynx und Zungengrund sowie des Lymphabflussgebietes am Hals und supraklavikulär erfolgen. Bei vorausgegangener Strahlentherapie sollten Veränderungen an den Zähnen und die Feuchtigkeit der Mundschleimhaut dokumentiert werden.

Sonografie des Halses

Hierbei werden die Region des Primärtumors und der gesamte Hals untersucht. Bezüglich der Erkennung und Beurteilung vergrößerter Halslymphknoten ist die Sonografie anderen bildgebenden Verfahren, wie CT oder MRT, mindestens gleichwertig. Anhand bestimmter morphologischer Kriterien können auch gering vergrößerte Lymphknoten als malignitätsverdächtig oder entzündlich-reaktiv eingestuft werden. Die Ultraschalluntersuchung ist hinsichtlich Schallkopfeinstellung und Bilddokumentation allerdings stärker untersucherabhängig als CT oder MRT.

CT/MRT

Bei Patienten mit hohem Risiko für Tumorrezidive sollte 3–6 Monate nach Ende der Primärtherapie eine Kontroll-CT oder -MRT durchgeführt werden, um eine Ausgangsuntersuchung nach Abschluss der Narbenbildung für den Vergleich mit späteren Verlaufskontrollen zu erhalten. Treten im weiteren Verlauf Verdachtsmomente oder neue Beschwerden des Patienten auf, können Änderungen auf diesen Ausgangswert bezogen werden. Insbesondere bei Primärtumorkonlokalisierungen wie Nasopharynxkarzinomen und Karzinomen der Nasennebenhöhlen, die der klinischen Untersuchung schlecht zugänglich sind, eignen sich diese Untersuchungen zur Verlaufsbewertung [5]. Da auch mit diesen bildgebenden Verfahren nicht in allen Fällen zweifelsfrei zwischen posttherapeutischen Veränderungen und Tumorrezidiven unterschieden werden kann, kommen biopsische Verfahren zur Klärung der Differenzialdiagnosen infrage. Frühzeitige Biopsien nach primärer Radio(chemo)therapie können oft falsch positive Ergebnisse im Sinne von regressiven postradiogenen Veränderungen liefern, die von vitalem Tumorrest nicht unterschieden werden können. Erscheint nach einer primären Radio(chemo)therapie eine Salvage-Operation sinnvoll möglich, sollte eine CT oder MRT bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung (circa 6 Wochen nach Ende der Therapie) erfolgen.

Röntgen-Thorax

Der Stellenwert einer regelmäßigen Röntgenuntersuchung des Thorax bei symptomfreien Patienten ist hinsichtlich Prognose des Patienten und Kosten-Nutzen-Effektivität umstritten. Die Fortschritte der Thoraxchirurgie erlauben die Resektion einzelner Metastasen. Der Nutzen solch eines Vorgehens in Hinblick auf die Prognose ist jedoch unklar. Der Metastasenverdacht kann auch zu einer Verunsicherung des Patienten beitragen.

Ein Zweitkarzinom der Lunge sollte jedoch zuverlässig ausgeschlossen werden, da in diesem Fall eine Heilung durch aggressive lokale therapeutische Maßnahmen (Resektion, bei Inoperabilität Radio(chemo)therapie) erzielt werden kann. Solch ein Tumor ist jedoch nur in Ausnahmefällen in herkömmlichen Röntgenuntersuchungen zu erkennen, weshalb sie sich auch bei Hochrisikopatienten nicht gegen die Computertomografien im Rahmen

von Screeningprogrammen haben durchsetzen können [6]. Aus diesem Grund wird von deren Einsatz abgeraten.

FDG-PET

Die Positronenemissionstomografie (PET) ist ein elegantes, aber sehr aufwendiges Verfahren zur potenziellen Detektion von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches und deren regionalen oder systemischen Metastasen. In der Tumornachsorge kann die PET im Zweifelsfalle zur Klärung auffälliger Befunde in der CT oder MRT beitragen (aktuelle Empfehlungen zielen auf den Zeitpunkt 3 Monate nach Abschluss der onkologischen Therapie) [7], wenn die bioptische Abklärung erschwert oder im Falle einer vorausgegangenen Strahlentherapie mit möglichen Wundheilungsstörungen behaftet ist. Allerdings macht eine solche Untersuchung nur dann Sinn, wenn daraus therapeutische Konsequenzen mit Begünstigung der Heilungsaussichten des Patienten resultieren. Die Wertigkeit der PET in der Nachsorge von Kopf-Hals-Malignomen ist bislang nicht ausreichend durch Studien belegt, daher kann sie kein Instrument der regelhaften Tumornachsorge sein. Als „biologische Bildgebung“ hat die PET die höchste Aussagekraft in der Diagnostik, wenn sie mit einer vorausgegangenen PET-Untersuchung verglichen werden kann, die im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführt wurde. Nicht selten sind jedoch gutartige Erkrankungen ebenfalls mit einer erhöhten Glucoseaufnahme verbunden, was die differenzialdiagnostische Klärung erschwert [8].

Eine längere Nachbeobachtung der Patienten mittels FDG-PET-CT erscheint nicht sinnvoll, wenn zwei Untersuchungen in einem Abstand von 6 Monaten ein tumorfreies Ergebnis liefern [9]. Ob die im späteren Zeitraum häufig auftretenden Zweitkarzinome durch eine frühzeitige Entdeckung mit biologischen diagnostischen Verfahren wirklich effektiver behandelt werden können und daraus eine günstigere Prognose resultiert, ist bislang nicht ausreichend geklärt, um diese Untersuchung in der Routine zu rechtfertigen. Neuere Studien zeigen auch die Möglichkeit des Einsatzes einer PET-MRT, deren Überlegenheit gegenüber der kostengünstigeren PET-CT nicht bewiesen ist [10]. Somit sollte dieses Verfahren aus Kostengründen extrem restriktiv gehandhabt werden.

Laboruntersuchungen und Tumormarker

Allgemeine Laboruntersuchungen sind unspezifisch und eignen sich nicht zur Nachsorge asymptomatischer Patienten. Die Erhebung von Tumormarkern ist lediglich sinnvoll bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen, bei denen die EBV-Serologie (EBV-VCA-IgA und EBVEA-IgG) eine Verlaufsbeurteilung erlaubt. Der Stellenwert der HPV-Serologie in der Nachsorge ist unklar.

Literatur

- 1 Cooney TR, Poulsen MG (1999) Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125: 379–382
- 2 de Visscher AV, Manni JJ (1994) Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120: 934–939
- 3 Xu CC, Biron VL, Puttagunta L et al (2013) HPV status and second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg 42: 3649
- 4 Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L et al (2010) Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 (S5): 184–186
- 5 Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL et al (2012) Nasopharyngeal cancer: EHS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 23 (S7): 83–85
- 6 Brawley OW, Flanagan EL (2014) Low-dose spiral CT screening and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Oncology 28: 441–446
- 7 Siddiqui F, Yao M (2014) Application of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of head and neck cancers. World J Radiol 6: 238–251
- 8 Lapela M, Eigtved A, Jyrkkiö S et al (2000) Experience in qualitative and quantitative FDG-PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. Eur J Cancer 36: 858–867
- 9 McDermott M, Hughes M, Rath T et al (2013) Negative predictive value of surveillance PET/CT in head and neck squamous cell cancer. Am J Neuroradiol 34: 1632–1636
- 10 Queiroz MA, Hüllner M, Kuhn et al (2014) PET/MRI and PET/CT in follow-up of head and neck cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41: 1066–1075

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung

D. Nowak

Einführung, Zielsetzung

Kopf-Hals-Malignome werden zu 80 % durch exogene Noxen, vorrangig Tabak- und Alkoholkonsum, verursacht [14]. Auch Arbeitsplatzeinflüsse spielen eine Rolle [16]. Diese sind hierzulande größtenteils von berufskrankheitenrechtlicher Relevanz.

Dieses Kapitel des Manuals zielt daher darauf ab,

- Hintergrund und Sinnhaftigkeit einer qualifizierten Arbeitsanamnese bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu verdeutlichen;
- dem betreuenden Arzt eine praxistaugliche Orientierungshilfe zu geben, bei welchen konkreten Tätigkeiten und Expositionen eine Berufskrankheiten-Verdachtsanzeige erstattet werden soll, wobei eine Checkliste angefügt wird, die vom Patienten selbst verwendet werden kann;
- kurz und lediglich orientierend die Grundzüge der arbeits- und sozialmedizinischen Begutachtung von Kopf-Hals-Tumoren darzustellen.

Es ist ausdrücklich nicht Gegenstand der Arbeit, eine wissenschaftlich vollständige Abhandlung möglicher, jedoch derzeit nicht praxisrelevanter beruflicher Faktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Malignomen zu liefern.

Arbeitsbedingte Faktoren bei Kopf-Hals-Malignomen: attributabler Anteil

Der attributable Anteil beruflicher Faktoren an der Gesamtkausalität (hier: eines Kopf-Hals-Malignoms) bezeichnet denjenigen Kausalanteil, um den das Risiko vermindert würde, wenn die Noxe wegfiel bzw. weggefallen wäre. Während er beim Lungenkarzinom mit etwa 10 % angenommen wird

[12], dürfte er bei Kopf-Hals-Malignomen geringer sein, genaue Zahlen liegen jedoch nicht vor. Es handelt sich dabei naturgemäß weitestgehend um Folgen arbeitshygienischer Altlasten.

Interaktionen karzinogener Noxen

Mit dem Begriff der Interaktion, der meist falsch verwendet wird, ist nicht gemeint, dass beispielsweise Raucher mit beruflicher Exposition gegenüber inhalativen Karzinogenen ein höheres Karzinomrisiko haben als Nichtraucher mit vergleichbarer beruflicher Exposition. Wenn die Einflussgrößen „Rauchen“ und „karzinogene Noxen am Arbeitsplatz“ voneinander unabhängige Effekte aufweisen, verhalten sich die einzelnen Risiken multiplikativ. Eine Interaktion zwischen dem Faktor „karzinogene Arbeitsstoffe“ und dem Faktor „Rauchen“ errechnet sich im multiplikativen Modell, indem folgende Risiken zueinander in Beziehung gesetzt werden:

$$\frac{\text{Krebsrisiko Raucher (arbeitsstoffexponiert)}}{\text{Krebsrisiko Nichtraucher (nicht arbeitsstoffexponiert)}} \text{ im Verhältnis zum } \frac{\text{Krebsrisiko Nichtraucher (arbeitsstoffexponiert)}}{\text{Krebsrisiko Raucher (nicht arbeitsstoffexponiert)}}$$

Der einfachste Fall liegt dann vor, wenn das relative Risiko unter den Rauchern identisch ist mit dem relativen Risiko bei Nichtrauchern, somit keine Interaktion vorliegt und die Risiken sich multiplizieren. Wenn das relative Krebsrisiko der Raucher über dem relativen Risiko bei Nichtrauchern liegt, verhalten sich die Risiken beider Einflussgrößen übermultiplikativ. Ein übermultiplikatives Risiko

bedeutet in diesem Zusammenhang somit, dass der Faktor „Berufsnoxe“ bei Rauchern schwerer wiegt als bei Nichtrauchern. Ein hoher Interaktionsanteil geht mit einem hohen Präventionspotenzial einher, da die Krebswahrscheinlichkeit überproportional sinkt, wenn eine der beiden Noxen eliminiert wird. Mit anderen Worten: Wenn weniger geraucht wird, nimmt die Zahl der Berufskrebsfälle im Kopf-Hals-Bereich ab. Natürlich können durch die Aufgabe des Rauchens und des Alkoholkonsums wesentlich mehr Berufskrebsfälle im Kopf-Hals-Bereich verhindert werden als durch die Eliminierung sämtlicher inhalativer Karzinogene am Arbeitsplatz [10].

Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein

Zum besseren Verständnis erscheint es sinnvoll, die Klassifikation von Arbeitsstoffen nach ihrer kanzerogenen Potenz kurz generell zu erläutern: Chemische Stoffe oder Stoffgruppen, welche mit der Entstehung maligner Erkrankungen assoziiert sind, werden unter anderem von der International Agency for Research on Cancer (IARC) und der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG MAK- und BAT-Werte-Listen) veröffentlicht. Die wissenschaftliche Bewertung, welche die IARC und die Senatskommission vornehmen, erfolgt im Hinblick auf eine Prävention. Die zugrunde liegenden Kriterien sind deshalb aus grundsätzlichen Erwägungen nicht identisch mit den Kriterien einer versicherungsrechtlich-individualmedizinisch wesentlichen Ursache im Sinne des deutschen Berufskrankheitenrechts. Eine genaue Definition der gültigen Kategorien mit entsprechenden Beispielen ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Kopf-Hals-Malignome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen infrage?

Entsprechend dem in Deutschland gültigen „Listenprinzip“ sind Berufskrankheiten „Krankheiten, die die Bundesregierung durch Rechtsverordnung ... als Berufskrankheiten bezeichnet und die Versicherte infolge einer den Versicherungsschutz ...

begründenden Tätigkeit erleiden.“ (§ 9 (1) SGB VII).

Über diese sogenannten Listentatbestände hinausgehend regelt der umgangssprachlich „Öffnungsklausel“ genannte § 9 (2) SGB VII das Vorgehen, sofern neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die sich in der wissenschaftlichen Literatur in Richtung BK-Reife verdichten, aber der Verordnungsgeber (noch) keine neue BK geschaffen hat: „Die Unfallversicherungsträger haben eine Krankheit, die nicht in der Rechtsverordnung bezeichnet ist oder bei der die dort bestimmten Voraussetzungen nicht vorliegen, wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anzuerkennen, sofern im Zeitpunkt der Entscheidung nach neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Voraussetzungen für eine Bezeichnung nach Absatz 1 Satz 2 erfüllt sind.“

In der Tabelle 2 sind diejenigen Arbeitsstoffe aufgelistet, die beim Menschen erwiesenermaßen Karzinome im Kopf-Hals-Bereich erzeugen können. Synoptisch sind diejenigen Berufskrankheiten (mit Nummer und exaktem Wortlaut) aufgeführt, unter denen die Erkrankungen durch die jeweiligen karzinogenen Noxen gemeldet, anerkannt und gegebenenfalls entschädigt werden können.

Kopf-Hals-Malignome als Berufskrankheiten: das BK-Geschehen in Zahlen (DGUV, 2012)

Nach den Zahlen der Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) [4] wurden von 1978 bis 2010 im Bereich der gewerblichen Berufsgenossenschaften 785 Fälle von Karzinomen der Nase-, Nasenhöhle- und Nasennebenhöhlen durch Eichen- und Buchenholzstaub (BK 4203) anerkannt, 14 Fälle durch Nickel (BK 4109) und 13 Fälle durch Chrom (BK 1103).

Im gleichen Zeitraum wurden 893 Fälle von Kehlkopfkrebs durch Asbest unter der BK-Nr. 4104 anerkannt, 73 Fälle von Kehlkopfkrebs durch ionisierende Strahlen (BK 2402) und 17 Fälle von Kehlkopfkrebs durch Kokereirohgase (BK 4110).

Hinzu kommen 21 weitere Fälle von Malignomen der oberen Atemwege, davon sieben durch Kokereirohgase (BK 4110), fünf durch Chrom (BK 1103) und fünf durch Arsen (BK 1108).

Tabelle 1. Klassifikation beruflicher Karzinogene.

Kategorie	Definition	Beispiele
1	Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition des Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden.	Asbest Benzol Nickel
2	Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus <i>In-vitro</i> - und Kurzzeit-Tierversuchen gestützt werden.	Cobalt Ethylenoxid Glasfasern (Faserstaub)
3	Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig.	siehe 3A, 3B
3A	Stoffe, bei denen die Voraussetzung erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.	Dichlormethan, Ölsäure, Toluylendiisocyanate
3B	Aus <i>In-vitro</i> - oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxische Wirkung aufweisen, kann ein MAK- oder BAT- Wert festgelegt werden.	Anilin Schlackenwolle (Faserstaub) Talk (asbestfaserfrei)
4	Stoffe, die bei Tier oder Mensch Krebs erzeugen oder als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind und für die ein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Im Vordergrund steht ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus, und genotoxische Effekte spielen bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Unter diesen Bedingungen ist kein Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Diese Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Einstufung und MAK- und BAT-Wert berücksichtigen die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen.	Formaldehyd 1,4-Dioxan Lindan
5	Stoffe, die bei Tier oder Mensch Krebs erzeugen oder als krebserzeugend für den Menschen anzusehend sind und für die ein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Im Vordergrund steht ein genotoxischer Wirkungsmechanismus, für den aber bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nur ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung und der MAK- und BAT-Wert werden gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten.	Ethanol Styrol

Weitere 30 Fälle von Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen wurden als Berufskrebs infolge der Einwirkung ionisierender Strahlen (BK 2402) anerkannt.

Daraus wird ersichtlich, dass als Berufskrankheit anerkannte Malignome im Kopf-Hals-Bereich mit 1841 Fällen im Zeitraum von 1978 bis 2010 etwa 4,5 % des gesamten Berufskrebsgeschehens ausma-

Tabelle 2. Gegenüberstellung der beim Menschen epidemiologisch erwiesenen Karzinogene für den Kopf-Hals-Bereich (K1 entsprechend Tabelle 2) und der entsprechenden Berufskrankheit (BK) mit Nummer und Wortlaut. Gliederung im Wesentlichen nach Häufigkeit.

Erwiesene im Kopf-Hals-Bereich karzinogene Noxe (sofern von Senatskommission eingestuft, entsprechend K1)	Berufskrankheit Listen-Nummer	Wortlaut
Buchen- und Eichenholzstäube	4203	Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz
Asbest	4104	Lungenkrebs oder Kehlkopfkrebs – in Verbindung mit Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose) – in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura – bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren – $(25 \times 10^6 [(Fasern/m^3) \times Jahre])$
Chrom, -verbindungen	1103	Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen
Arsen, -verbindungen	1108	Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen
Kokereirohgase	4110	Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Kokereirohgase
Nickel, -verbindungen	4109	Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Nickel oder seine Verbindungen
Schwefelsäure	1319 (voraussichtlich ab 1.1.2015)	Larynxkarzinom durch intensive und mehrjährige Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen

chen. Einschränkend ist zu bemerken, dass die genannten Statistiken nur für den Bereich der Gewerblichen, nicht der Landwirtschaftlichen BGen und nicht für den Bereich der Unfallversicherungsträger der Öffentlichen Hand gelten.

Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu?

Bei Patienten mit malignen Tumoren stehen naturgemäß stets diagnostische, therapeutische, prognostische und psychische Fragen im Vordergrund aller ärztlichen Überlegungen. Gleichwohl ist es eine ethisch wichtige und nicht delegierbare ärztliche Aufgabe, mit dem Patienten gemeinsam zu erörtern, ob berufliche Einflüsse eine Rolle spielen. Der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ist in Deutschland meldepflichtig. Folgende Gründe machen es bei definitiv jedem Patienten mit einem

Kopf-Hals-Malignom ratsam und erforderlich, eine Arbeitsanamnese zu erheben:

- Die Nichtmeldung eines BK-Verdachts ist *ethisch* zu beanstanden, da dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen eventuell eine zustehende Rente/Hinterbliebenenrente vorenthalten wird und der behandelnde Arzt, nicht der Patient, derjenige ist, der dieses Wissen haben sollte.
- Die Nichtmeldung eines BK-Verdachts ist formal eine Ordnungswidrigkeit, somit ist die Strafbewehrtheit vordergründig gering. Sie kann jedoch empfindliche *zivilrechtliche* Konsequenzen haben – beispielsweise in Form der Klage einer Witwe gegen einen Arzt auf Zahlung einer (entgangenen) Lebzeitrente, da der Arzt den BK-Verdacht erst nach dem Ableben des Patienten gestellt hatte.

- Bestimmte Expositionskonstellationen werden den Unfallversicherungsträgern nur dann bekannt, wenn die Ärzteschaft ihrer Meldepflicht nachkommt. Nur hierdurch können die BG-liche Früherkennung und gegebenenfalls sogar Primärprävention zielgerichtet zum *Nutzen weiterer Menschen* weiterentwickelt werden.
- Weiterhin ist zu bedenken, dass die Meldung des BK-Verdachts durch die qualifizierte Ärzteschaft oft einen wesentlich höheren prädiktiven Wert (eine höhere „*Trefferquote*“) aufweist als spätere Meldungen von Angehörigen, Anzeigen der Krankenkassen („*Rasterfahndung*“) oder der Arbeitgeber.

Ein ohne Verstand überzogenes Meldeverhalten bei augenscheinlich nicht erfüllten Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit ist auf der anderen Seite ebenfalls kritikwürdig, denn

- es führt zu kostspieligen Verwaltungsverfahren zu Lasten der Unfallversicherungsträger, die von den Arbeitgebern und letztlich von der Allgemeinheit bezahlt werden müssen

und

- solcherart absehbare Enttäuschung von Patienten führt zu vermeidbar negativen Einstellungen gegenüber der Ärzteschaft und dem deutschen Sozialversicherungssystem insgesamt.

Der Arzt kann sich in arbeitsmedizinischen, internistischen und onkologischen Lehrbüchern übersichtlich informieren [1, 7, 9, 11, 13, 17] und Einzelstoff-Monografien der DFG konsultieren [6], die neuerdings auch online sind (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>).

Qualifizierte Online-Information bietet auch die Stoffdatenbank der Unfallversicherungsträger unter www.gestis.de. Arbeitsmedizinische Hochschulinstitute (www.dgaum.de) oder die zuständigen Staatlichen Gewerbeärzte/Landesgewerbeärzte können weiteren Rat geben.

Im Zweifel empfiehlt sich ein eher großzügiges Meldeverhalten. Es ist ratsam, den Patienten darauf hinzuweisen, dass vom anzeigenden Arzt lediglich der begründete Verdacht gemeldet werden kann und dass gegebenenfalls umfangreiche technische und juristische Prüfschritte zwischen der Meldung und einer etwaigen BK-Anerkennung stehen.

Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht“?

§ 202 SGB VII legt fest: „Haben Ärzte oder Zahnärzte den begründeten Verdacht, dass bei Versicherten eine Berufskrankheit besteht, haben sie dies dem Unfallversicherungsträger oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle in der für die Anzeige von Berufskrankheiten vorgeschriebenen Form (§ 198 Abs. 8) unverzüglich anzuzeigen. Die Ärzte oder Zahnärzte haben die Versicherten über den Inhalt der Anzeige zu unterrichten und ihnen den Unfallversicherungsträger und die Stelle zu nennen, denen sie die Anzeige übersenden.“ Eine solche ärztliche Anzeige über den Verdacht auf eine Berufskrankheit ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Die Pflicht, den Verdacht auf eine Berufskrankheit anzuzeigen, trifft jeden Arzt und Zahnarzt, den niedergelassenen ebenso wie den Krankenhausarzt, den Facharzt (Pneumologe, Thoraxchirurg, internistischer Onkologe, auch konsiliarisch hinzugezogener Radiologe und Pathologe) ebenso wie den Allgemeinpraktiker und auch den Betriebsarzt. Die vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung herausgegebenen *Merkblätter* für Berufskrankheiten geben Hinweise auf Vorkommen, Gefahrenquellen, Entstehungsweise und Verlauf sowie für die ärztliche Beurteilung der einzelnen Berufskrankheiten. Sie sind im Internet unter anderem unter www.dgaum.de zu laden, ansonsten kommentiert bei *Mehrtens* und *Brandenburg* [8]. Sie enthalten die Kriterien, an denen sich der anzeigende Arzt zu orientieren hat. Im Anhang wurden die für das Berufskrebsgeschehen des Kopf-Hals-Bereiches relevanten Abschnitte der Merkblätter in tabellarischer Form zusammengetragen, gestrafft und durch aktuelle Erkenntnisse ergänzt. Diese Listen können zweckmäßigerweise vom Patienten selbst durchgesehen werden, um das Gespräch mit dem Arzt vorzubereiten. Sie sind auch auf der Homepage des Tumorzentrums München zusammengestellt und können ausgedruckt werden (<http://tzm.web.med.uni-muenchen.de/>). Weiterhin sind sie auf der Homepage des Instituts und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München zusammengestellt (<http://www.arbmed.klinikum.uni-muenchen.de>), Rubrik „Für Patienten“.

ÄRZTLICHE ANZEIGE BEI VERDACHT AUF EINE BERUFSKRANKHEIT		
1 Name und Anschrift des Arztes		
2 Empfänger		
3 Name, Vorname des Versicherten		
5 Straße, Hausnummer		
6 Geschlecht		
9 Fand eine Leichenöffnung statt? Wenn ja, wann und durch wen?		
10 Welche Berufskrankheit, Berufskrankheiten kommen in Betracht? (ggf. BK-Nummer)		
11 Krankheitserscheinungen, Beschwerden des Versicherten, Ergebnis der Untersuchung mit Diagnose (Befundunterlagen bitte beifügen), Angaben zur Behandlungsbedürftigkeit		
12 Wann traten die Beschwerden erstmals auf?		
13 Erkrankungen oder Bereiche von Erkrankungen, die mit dem Untersuchungsergebnis in einem ursächlichen Zusammenhang stehen können		
14 Welche gefährdenden Einwirkungen und Stoffe am Arbeitsplatz bzw. welche Tätigkeiten werden für die Entstehung der Erkrankung als ursächlich angesehen? Welche Tätigkeit übt/übte der Versicherte wie lange aus?		
15 Besteht Arbeitsunfähigkeit? Wenn ja, voraussichtlich wie lange?		
16 In welchem Unternehmen ist der Versicherte oder war er zuletzt tätig? In welchem Unternehmen war er den unter Nummer 14 genannten Einwirkungen und Stoffen zuletzt ausgesetzt?		
17 Krankenkasse des versicherten (Name, PLZ, Ort)		
18 Name und Anschrift des behandelnden Arztes/Krankenhauses (soweit bekannt auch Telefon- und Faxnummer)		
19 Der Unterzeichner bestätigt den Versicherten über den Inhalt der Anzeige und den Empfänger (Unfallversicherungsträger oder für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Landesbehörde) informiert zu haben		
20 Datum	Arzt	Telefon-Nr. für Rückfragen (Ansprechpartner)
Bank/Postbank	Kontonummer	Bankleitzahl

Abbildung 1. Ärztliche Anzeige über den begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit.

Begutachtung: welche Sparte?

Der medizinische Gutachter ist sachverständiger Berater der Träger der gesetzlichen Sozialversicherungen, gegebenenfalls auch privater Versicherungen. Außerdem kann ein Gutachter durch Aufforderung eines Gerichts verpflichtet werden, als medizinischer Sachverständiger zu wirken. Stets ist zunächst zu prüfen, in welche Sparte die gutachterliche Fragestellung gehört, da für einige Sparten die Kausalitätsbeurteilung erforderlich ist, für andere nicht:

Klärung der Kausalität eines Körperschadens:

erforderlich für

- Unfallrecht (= Berufskrankheitenrecht)
- Soziales Entschädigungsrecht

nicht erforderlich für

- Recht der gesetzlichen Krankenversicherung
- Rentenrecht
- Schwerbehindertenrecht.

Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung

- Abhängig von Tumorlokalisation und -stadium können bestimmte körperliche Arbeiten nur eingeschränkt möglich sein.
- Damit kann für bestimmte Tätigkeiten Arbeitsunfähigkeit auf Dauer vorliegen, beruhsfördernde Maßnahmen oder eine Erwerbsminderungsrente können in Betracht kommen.

Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Gesetzlichen Unfallrecht

Die „Listenkrankheiten“ sind vorstehend benannt worden. Die „Öffnungsklausel“ kann entsprechend dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand angewendet werden. Generell gilt:

- Der Krebs muss histologisch oder zytologisch gesichert sein. Ausnahme: Bei Anerkennung ohne diese Sicherung, z. B. durch Verlaufsmkmale bei nicht mehr zumutbarer Diagnostik kann gegebenenfalls im Einzelfall der „Vollbeweis“ auch anders gesichert werden.

Nach dem „*Alles-oder-Nichts-Prinzip*“ erfolgt eine einheitliche, ungeteilte Beurteilung der Kausalität für die infrage stehende Erkrankung. Entweder eine Teilursache ist rechtlich wesentlich (und die BK-Anerkennung kann sich hierauf stützen) oder sie ist es nicht (weit untergeordnet, und eine BK wird abzulehnen sein). Nach dem deutschen Unfallrecht wird nicht ein naturwissenschaftlich attributabler Anteil als BK anerkannt, sondern der gesamte Schaden als BK anerkannt. Entscheidend ist die Frage, ob die berufliche Einwirkung als rechtlich wesentliche Teilursache angesehen werden kann. Eine *rechtlich wesentliche Teilursache* ist diejenige ursächliche Bedingung, die wegen ihrer besonderen qualitativen Beziehung zum Erfolg (Gesundheitsschaden) wesentlich beigetragen hat. Soweit im Einzelfall mehrere (berufliche und außerberufliche) Faktoren zu dem Gesundheitsschaden oder dessen Verschlimmerung beigetragen haben, sind berufliche Faktoren schon dann als rechtlich wesentliche Mitursache anzusehen (BK ist also zu bejahen), wenn sie in ihrer Bedeutung und Tragweite für den eingetretenen Schaden gegenüber den außerberuflichen Faktoren als annähernd gleichwertig anzusehen sind.

Für einige ausgewählte Noxen seien hier Details genannt:

Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- und Buchenholz (BK 4203)

- Hohe Staubbelastungen finden sich signifikant häufiger bei der Eichen- und Buchenholzbearbeitung als bei der Weichholzbearbeitung.
- Nach momentanem Erkenntnisstand beschränkt sich die krebserzeugende Wirkung von Holzstaub auf die Harthölzer Eiche und Buche. Die Untersuchung der DNA-schädigenden Wirkung in Holzextrakten ergab, dass zwar Eichen-, Buchen- und Spanplattenextrakte DNA-Strangbrüche induzierten, nicht aber Fichtenholzextrakte. Für eine krebserzeugende Wirkung dieser Stäube an anderen Organen, vor allem im Kehlkopf, liegt kein begründeter Hinweis vor. Auch besteht kein Anhalt, dass ein anderer histologischer Tumortyp der Nase ebenfalls in einem Kausalzusammenhang mit beruflicher Exposition gegenüber Eichen- und Buchenholzstaub stehen könnte.

- Adenokarzinome der inneren Nase sind relativ seltene Tumoren, sie können auch ohne berufliche Eichen- und Buchenholzstaub-Exposition auftreten: bei rund einem Drittel trifft dies zu.

Larynxkarzinom bei Asbeststaubexposition (zu BK 4104)

Die drei BK-Kriterien gelten alternativ, d. h. nur eines muss erfüllt sein:

- Asbestose
- Durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der Pleura
- Kumulative Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren
- Nativ-radiologischer Nachweis der Asbestose: Verbindliche Definition der radiologischen Mindestmerkmale der Asbestose, die zu einer Anerkennung des Asbestkrebses qualifizieren, ist vom Verordnungsgeber nicht festgelegt. Orientierung erfolgt daher an den Eingangskriterien über die BK-Verdachtsmeldung der Asbestose (ILO 1/0 s,t,u mit Knisterrasseln und/oder inspiratorischer Vitalkapazität < 90 % der alten EGKS-Mindestsollwerte oder $\geq 1/1$ s,t,u auch wenn klinisch und funktionsanalytischer Normalbefund vorliegt).
- Computertomografische Kriterien der Asbestose sind gut definiert und machen bei etwas fortgeschritteneren Fibroestadien eine histomorphologische Absicherung der Fibrose nicht erforderlich. Ein Pleura- und alveolar-septaler Befund ist im HRCT allerdings erst dann fassbar, wenn er mindestens auf das 5- bis 10-Fache der Norm verändert ist.
- Minimalasbestose (in aller Regel radiologisch invisibel): Entspricht Grad I der Asbestose entsprechend der Definition des Pneumokoniose-Komitees des Kollegs Nordamerikanischer Pathologen. Die Minimalasbestose definiert sich als der lichtmikroskopische Nachweis minimaler Fibrosierungsherde im Bereich der Bronchioli respiratorii und der begleitenden Gefäße mit Einstrahlung maximal in die direkt angrenzenden Alveolarepten, mit in diesen Fibrosierungsarealen eingelagerten Asbestkörpern. Für die lichtmikroskopische Diagnose muss der gleichzeitige Nachweis von Asbestkörpern und einer fibrosierenden Lungenreaktion herangezogen werden. (Bei solcher Minimalasbestose findet man nach der Kaltveraschung eines Lungenwürfels von

1 cm Kantenlänge stets mehr als 1000 Asbestkörperchen – dies ist aber kein staubanalytischer Grenzwert für die Minimalasbestose.)

- Raschere Eliminationskinetik von Chrysotil (Halbwertszeit circa 1 Jahr) im Vergleich zu Amphibol-Asbesten, speziell Krokydolith (Halbwertszeit 10–20 Jahre) ist zu bedenken.
- Negative licht- und elektronenmikroskopische Lungenstaubanalyse stößt qualifizierte Arbeitsanamnese (25 Faserjahre! – siehe Faserjahr-Report der DGUV) nicht um. Ermittlung der 25 Faserjahre ist Aufgabe des Unfallversicherungsträgers und nicht des gutachterlich tätigen Arztes, aber kritische Aufmerksamkeit des Gutachters (vor allem hinsichtlich zunächst nicht berücksichtigter Zeiträume!) führt mitunter zur Neuberechnung der Faserdosis und Überschreitung der kritischen Schwelle.
- Indikation elektronenmikroskopischer Zusatzuntersuchungen: In Fällen mit ausgeprägten entzündlichen oder tumorbedingten Veränderungen bzw. bei bereits im Lungengewebe abgelaufenen autolytischen Prozessen können die eiweißhaltigen Hüllstrukturen der Asbestkörper abgebaut sein. Asbestfasern können sich dann der lichtmikroskopischen Analyse entziehen. Die Diagnosestellung einer Minimalasbestose kann unter diesen Umständen mit ausschließlich lichtoptischen Methoden erschwert sein.

Asbeststaubbedingte Lungen- und Pleuraveränderungen, die als Brückenbefunde für Kopf-Hals-Malignome rechtlich wesentlich sein können, liegen außerhalb der medizinischen Kernkompetenz der Fachärzte für HNO-Heilkunde und für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Die Konsultation von Pneumologen bzw. Arbeitsmedizinern kann hier weiterhelfen.

Medizinische Untersuchungen erweisen, dass sich ein erheblicher Anteil eingeatmeter Teilchen besonders im vorderen Stimmbandbereich niederschlägt. Dort sind vorwiegend die glottischen Kehlkopfkarzinome lokalisiert. Asbestfasern in der Schleimhaut des Larynx konnten nachgewiesen werden, ebenso Asbestkörperchen im Larynxbereich. Asbestfaserbedingte, nicht maligne Veränderungen wurden als „laryngeal asbestosis“ beschrieben. Biologisch plausible Erkenntnisse, dass die Wirkungen von Asbestfaserstaub auf das Zielgewebe des Larynx von denjenigen auf die tiefergelegene Bronchialschleimhaut differieren, liegen nicht vor [15].

Larynxkarzinom durch intensive und mehrjährige Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen bei Asbeststaubexposition (voraussichtlich BK 1319 ab 1.1.2015)

Der kausale Zusammenhang zwischen der Entstehung von Larynxkarzinomen und der Exposition gegenüber Schwefelsäureaerosolen oder schwefelsäurehaltigen Aerosolen von starken mineralischen Säuregemischen ist pathophysiologisch eindeutig belegt. Diese Erkenntnis wird in validen epidemiologischen Studien bestätigt, die eine entsprechende signifikante Risikoerhöhung aufzeigen. Auch tierexperimentelle Studien mit wiederholter Verabreichung von Schwefelsäure haben bei hoher Konzentration nekrotische Veränderungen, bei niedrigerer Konzentration Plattenepithelmetaplasien am Larynx gezeigt. Nach derzeitigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand gibt es keine belastbare Grundlage dafür, dass sich die kanzerogene Wirkung von Schwefelsäure auf das Zielorgan Larynx bei Rauchern und Nichtrauchern unterscheidet.

Als „bestimmte Personengruppen“, die durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grad der Gefahr ausgesetzt sind, ein Larynxkarzinom zu entwickeln als die übrige Bevölkerung, gelten Personen, die arbeitsbedingt einer intensiven und mehrjährigen Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen ausgesetzt sind.

Unter einer intensiven Schwefelsäureeinwirkung im Sinne der Legaldefinition wird eine Expositionshöhe von $0,2 \text{ mg/m}^3$ und mehr verstanden. Intensive Expositionen in diesem Sinn treten beispielhaft bei Herstellungs- und Anwendungsprozessen in der Isopropanolproduktion und der Metalloberflächenbehandlung (potenziell hohe Exposition) sowie der Ethanolproduktion, der Seifenherstellung und der Salpetersäureproduktion (potenziell mittelhohe Exposition) auf.

Unter einer mehrjährigen Exposition im Sinn dieser Berufskrankheit ist nach epidemiologischen Erkenntnissen eine mindestens fünfjährige, vollschichtige Exposition zu verstehen.

Synkanzerogenese

Unter einem synkanzerogenen Effekt wird die Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Exposition

gegenüber zweien (oder mehreren) kanzerogenen Stoffen verstanden. Synkanzerogene Wirkungen lassen sich im Allgemeinen nur durch Analyse der jeweiligen Expositions-konstellationen unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen [5]. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung hat empfohlen, eine neue Berufskrankheit „Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen“ in die Liste der Berufskrankheiten aufzunehmen. Kopf-Hals-Malignome sind hiervon somit definitionsgemäß ausgenommen. Die entscheidenden Probleme bei solchen Fallkonstellationen liegen bei den wissenschaftlichen Tatsachenfeststellungen, d. h. bei der Verfügbarkeit und Belastbarkeit der epidemiologischen Datengrundlage [2]. Entsprechende sozialrechtliche Einschätzungen für Kopf-Hals-Malignome liegen noch nicht vor.

Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Kopf-Hals-Malignomen im Unfallrecht

Die Minderung der Erwerbsfähigkeit für die Rente als vorläufige Entschädigung unter Berücksichtigung von Funktionsverlust, Schonung, Stabilisierung, Therapieerfolgen mit reduziertem Allgemeinzustand und (unsicherer) Prognose erfolgt nach einschlägigen Empfehlungen [15] (Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5). Die MdE-Sätze berücksichtigen die regelhaften, auch psychischen Auswirkungen.

Heilungsbewährung ist kein Begriff des Unfallrechts, daher hier unpassend. Neben reinem Funktionsschaden und objektivierbaren, quantifizierbaren somatischen Auswirkungen kann allerdings eine psychische Beeinträchtigung/reactive Depression gleichwohl erheblich MdE-erhöhend angesetzt werden.

MdE-Empfehlungen für den Kehlkopfkrebs sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 wiedergegeben, für Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen in Tabelle 5.

Tabelle 3. MdE in % für die Rente als vorläufige Entschädigung beim Kehlkopfkrebs.

Funktionseinschränkung Tumorklassifizierung nach UICC	Gering	Mittelgradig	Schwergradig
Stadium I	30	40	50–100
Stadium II	bis 50	bis 60	60–100
Stadium III	bis 70	bis 80	80–100
Stadium IV	100	100	100

Tabelle 4. MdE für die Rente auf unbestimmte Zeit beim Kehlkopfkrebs nach drei Jahren.

	MdE in %
Heiserkeit gering, mittel	10–20
Aspiration gering/klinisch relevant/hochgradig	0/30/50
Radiogen bedingte Haut- und Schleimhautveränderungen (z. B. Mundtrockenheit und Rioderm)	10–20
Hochgradige Heiserkeit/Aphonie	30
Dauerkanülenträger	40–80

Tabelle 5. MdE bei Adenokarzinomen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen.

	MdE in %	
Kategorie 1	Tumor durch Operation entfernt, kein Residualtumor, keine bleibenden entstellenden äußerlichen Veränderungen im Gesicht. Bis 40 % MdE-Einschätzung zu wertende zusätzliche Funktionsstörungen, wie <ul style="list-style-type: none"> – Augentränen – Riech- und Geschmacksverlust – Sensibilitätsstörungen im Gesicht – leicht behinderte Nasenatmung 	20–40
Kategorie 2	Tumor durch Operation entfernt, kein Residualtumor, aber erhebliche funktionelle Störungen mit eventuellen sekundären Komplikationen, wie <ul style="list-style-type: none"> – chronische Schleimhautentzündungen mit Schleimabsonderung, trockene Rhinitis, Stinknase (Ozaena) – Nervenläsionen, z. B. nach Neck Dissection – Augenmotilitätsstörungen – Entstellungen der äußeren Nase und/oder des Gesichts 	40–60
Kategorie 3	Tumor durch ausgedehnte Operation entfernt, kein Residualtumor, eventuelle postoperative Bestrahlung. Bis 90 % MdE-Einschätzung zu wertende zusätzliche Funktionsstörungen: <ul style="list-style-type: none"> – ausgeräumte Augenhöhle (Exenteratio orbitae) – Bestrahlungsfolgen (Dermatitis, Xerostomie, Strahlensyndrom) – teilweise oder ganzer Verlust des Oberkiefers einschließlich des Gaumens 	60–90
Kategorie 4	Inkurables Tumorstadium	100

Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Gesetzlichen Rentenrecht

Patienten mit kurativ therapiertem Kopf-Hals-Malignom können bei gutem Allgemeinzustand arbeitsfähig bleiben.

Insbesondere bei jüngeren Versicherten sollte unter Ausnutzung aller Reha-Maßnahmen, auch gegebenenfalls unter Gewährung einer Zeitrente, die alsbaldige Wiedereingliederung in das berufliche Umfeld angestrebt werden.

Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Sozialen Entschädigungsrecht

Im SER (Sozialen Entschädigungsrecht) entspricht die Kausalitätsbeurteilung der des Unfallrechts, wenn vergleichbare Exposition bestand.

Begutachtung von Kopf-Hals-Malignomen im Schwerbehindertenrecht

Siehe Abschnitt 26.7 in den „Anhaltspunkten für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz“. Verletzungs- und Erkrankungsfolgen an den Kiefern, Kiefergelenken und Weichteilen der Mundhöhle, einschließlich der Zunge und der Speicheldrüsen, sind nach dem Grad ihrer Auswirkung auf Sprech-, Kau- und Schluckvermögen zu beurteilen. Eine Gesichtsentstellung ist gesondert zu berücksichtigen. In den „Anhaltspunkten“ finden sich konkret bezifferte GdB-Grade (Kostenloser Download aus dem Internet).

Literatur

- 1 Angerer P, Nowak D (2004) Berufsbedingte Krebskrankheiten. In: Berdel, Böhm, Classen et al (Hrsg) Klinische Arbeitsmedizin. Innere Medizin. 5. Auflage: 1920–1923
- 2 Becker P (2005) Synkanzerogenese aus sozialjuristischer Sicht. Med Sach 101: 115–119
- 3 Bundesministerium für Arbeit und Soziales: Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertenrecht (http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/entschaedigung-gutachten-anhaltspunkte.pdf?__blob=publicationFile)
- 4 Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (2012) Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2010 anerkannten Berufskrankheiten. 8. Auflage, St. Augustin
- 5 Hallier E (2004) Synkanzerogenese – Wechselwirkungen zwischen krebs erzeugenden Noxen am Arbeitsplatz. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 39: 492–494
- 6 Hartwig A (2014) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Wiley-VCH, Weinheim
- 7 Letzel S, Nowak D (2014) Handbuch der Arbeitsmedizin. Landsberg: Ecomed, Loseblattsammlung
- 8 Mehrtens G, Brandenburg (2014) Die Berufskrankheitenverordnung. Kommentar. Erich Schmidt Verlag, Berlin, Loseblattsammlung
- 9 Norporth K, Weitowitz HJ (1994) Beruflich verursachte Tumoren: Grundlagen der Entscheidung zur BK-Verdachtsanzeige. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- 10 Nowak D (1998) Berufskrebs – Überlegungen zur arbeitsmedizinischen Risikoabschätzung. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 33: 334–343
- 11 Nowak D (2010) Arbeits- und klinische Umweltmedizin. Elsevier, München
- 12 Nowak D, Huber RM (2014) Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. In: Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Zuckschwerdt, München, 282–308
- 13 Pethran A, Nowak D (2000) Berufskrebs. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg) Internistische Onkologie, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart, 62–70
- 14 Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R et al (1998) Head and neck cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis. Anticancer Res 18: 4779–4786
- 15 Schönberger A, Mehrtens G, Valentin H (2010) Arbeitsunfall und Berufskrankheit. Rechtliche und medizinische Grundlagen für Gutachter, Sozialverwaltung, Berater und Gerichte, 8. Auflage. Erich Schmidt Verlag, Berlin
- 16 Stenson KM (2014) Risk factors for and pathogenesis of head and neck cancer. UpToDate (www.utdol.com)
- 17 Triebig G, Kentner M, Schiele R (2014) Arbeitsmedizin – Handbuch für Theorie und Praxis. Gentner, Stuttgart

ANHANG: Fragebogen nach beruflichen Ursachen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Download unter <http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>, „Für Patienten und Angehörige“ oder <http://arbmed.klinikum.uni-muenchen.de>, „Für Patienten“

Sehr geehrter, lieber Patient,

bei vielen Erkrankungen kann man trotz intensiver Forschung heute die Frage noch nicht beantworten, warum der eine Mensch erkrankt, der andere nicht, obwohl beide ähnliche Schadstoffe eingeatmet haben. Bei einigen Patienten können Einflüsse vom Arbeitsplatz eine Rolle gespielt haben. Oftmals gibt es auch eine Kombination von „privaten“ Risikofaktoren (z. B. Rauchen) und Arbeitsplatzeinflüssen (z. B. Asbest).

In einigen Fällen kann sich aus dem Gespräch mit Ihrem Arzt der Verdacht auf eine Berufskrankheit ergeben. In diesem Falle würde Ihr Arzt eine „Ärztliche Anzeige über den Verdacht auf eine Berufskrankheit“ erstatten und an den zuständigen Träger der gesetzlichen Unfallversicherung bzw. an den

Landesgewerbearzt schicken. Ob dieses in Ihrem Fall sinnvoll erscheint, wird der Arzt prüfen. Sprechen Sie Ihren Arzt darauf an.

Zur Vorbereitung dieses Gesprächs ist es hilfreich, wenn Sie versuchen, Ihr Arbeitsleben in einer Tabelle zusammenzufassen. Wir haben Ihnen eine solche Tabelle vorbereitet. Wichtig ist, dass wir eine möglichst lückenlose Aufstellung erhalten, denn mitunter können schon kurze Zeiträume von Bedeutung sein. Um Ihnen diese Aufgabe zu erleichtern, haben wir für die wichtigsten schädlichen Arbeitsstoffe auch eine Art Checkliste vorbereitet. Gehen Sie sie bitte durch und streichen an, welche Tätigkeiten auf Sie zugetroffen haben. Nicht die Berufsbezeichnung, sondern die konkrete Tätigkeit und die konkreten Stoffe sind wichtig, mit denen sie Umgang hatten. Auf diese Weise bekommt Ihr Arzt ein Bild von möglichen beruflichen Schadstoffen und kann prüfen, ob der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit vorliegt. Unsere Liste kann dabei nicht vollständig sein, sondern nur eine Orientierung bieten. Sprechen Sie Ihren Arzt auf weitere Einwirkungen an, die Ihnen nicht klar sind.

Table 6. Beispiel für ein Arbeitsleben.

Jahr – Jahr	Tätigkeitsbezeichnung	Art der Tätigkeit	Umgang mit bestimmten Arbeitsstoffen	Bemerkungen/ Besonderheiten
B E I S P I E L	1958 (Schulabgang)		–	–
	1958– 1961	Schlosserlehrling HDW- Werft Hamburg	Schlosserarbeiten, Montage	Öfters wurden Asbestplatten in der Nachbarschaft geflex
	1961– 1962	Schlossergeselle	Wie oben, plus Schweißarbeiten	Eisen, Hitzeisolierung aus Asbest verwendet

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Eichen- und Buchenholzstäube (BK 4203)	<p>Industrielle Verarbeitung von Eichen- und Buchenholzstäuben Handwerkliche Verarbeitung von Eichen- und Buchenholzstäuben Vor allem maschinelle Bearbeitungsvorgänge dieser Hölzer Bau- und Möbelschreiner Parkettleger Küfer Stellmacher</p>
Asbest (4104)	<ul style="list-style-type: none"> – Asbestaufbereitung. Hierbei wird in Kollergängen, Prall- oder Schlagmühlen entweder asbesthaltiges Muttergestein zerkleinert und/oder Rohasbest zu stärker aufgeschlossenen Fasern aufgelockert; – Herstellung und Verarbeitung von Asbesttextilprodukten wie Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Seile, Schläuche, Tücher, Packungen, Kleidung usw. Dabei kommen Tätigkeiten wie Abfüllen, Einwiegen, Mischen, Krempeln, Spinnen, Zwirnen, Flechten, Weben und Zuschneiden vor. Auch das Tragen unbeschichteter Asbestarbeitsschutzkleidung ist ggf. zu berücksichtigen; – Industrielle Herstellung und Bearbeitung von Asbestzementprodukten, speziell witterungsbeständiger Platten und Baumaterialien einschließlich vorgefertigter Formelemente, z. B. für Dacheindeckungen, Fassadenkonstruktionen, baulichen Brandschutz usw.; – Bearbeitung und Reparatur der vorgenannten Asbestzementprodukte, z. B. Tätigkeiten wie Sägen, Bohren, Schleifen usw. im Baustoffhandel oder Bauhandwerk; – Industrielle Herstellung und Bearbeitung von asbesthaltigen Reibbelägen, speziell Kupplungs- und Bremsbelägen; – Ersatz von solchen Reibbelägen, z. B. Tätigkeiten wie Überdrehen, Schleifen, Bohren, Fräsen von Bremsbelägen in Kfz-Reparaturwerkstätten usw.; – Herstellung, Anwendung, Ausbesserung und Entsorgung von asbesthaltigen Spritzmassen zur Wärme-, Schall- und Feuerdämmung (Isolierung); – Herstellung, Verarbeitung und Reparatur von säure- und hitzebeständigen Dichtungen, Packungen usw., z. B. im Leitungsbau der chemischen Industrie; – Herstellung, Be- und Verarbeitung von Gummi-Asbest(IT)-Produkten; – Herstellung, Be- und Verarbeitung asbesthaltiger Papiere, Pappen und Filzmaterialien; – Verwendung von Asbest als Zusatz in der Herstellung von Anstrichstoffen, Fußbodenbelägen, Dichtungsmassen, Gummireifen, Thermoplasten, Kunststoffharzpressmassen usw.; – Entfernen, z. B. durch Abbrucharbeiten, Reparaturen usw. sowie Beseitigung der vorgenannten asbesthaltigen Produkte. – Außerdem enthalten verschiedene Minerale, z. B. Speckstein (Talkum), Gabbro, Diabas usw. geringe Asbestanteile, unter anderem als Tremolit und Aktinolith. Sie können infolgedessen über eine Mischstaubexposition zu Asbestrisiken führen.

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Chrom, -verbindungen (1103)	<ul style="list-style-type: none"> – Aufschluss von Chromerzen und Herstellung von 6-wertigen Chromverbindungen – Glanz- und Hartverchromung in der Galvanotechnik – Anstricharbeiten mit chromhaltigen Korrosionsschutzmitteln in Spritzverfahren – Brennschneiden, Schweißen und Schleifen von Blechen mit chromhaltigen Anstrichstoffen – Herstellung und Verwendung von Chrom(VI)-Pigmenten, insbesondere Zink- und Bleichromat, in der Lack-, Farben- und Kunststoffindustrie – Verwendung von Chrom(VI)-Oxid und Alkalichromaten, z. B. in der Lithografie, der fotografischen Industrie, der Textil- und Teppichindustrie, der Glas- und keramischen Industrie, bei der Herstellung von Feuerwerkskörpern und Zündhölzern sowie von Pflanzenleimen – Holzimprägnierung – Herstellung und Verwendung von Schneidölen – Gerben von Leder – Beizen und Reinigen von Metallen – Glasfabrikation (Chromschwefelsäure) – Herstellung und Verwendung von gefärbten Natronlauge zum Bleichen von Ölen, Fetten und Wachsen – Oxidationsmittel – In Zement und Bauxit sind kleine Mengen von Verbindungen des 6-wertigen Chroms vorhanden.
Arsen, -verbindungen (1108)	<ul style="list-style-type: none"> – Verhüttung und Rösten arsenhaltiger Mineralien – Herstellung von Arsenik, arsenhaltigen Farben und Anstrichmitteln (Schiffsbodenanstrich) – Verwendung arsenhaltiger Ausgangsstoffe in der Pharmazie, in der chemischen, keramischen und Glasindustrie – Gerbereien, Kürschnereien (Beizmittel), zoologische Handlungen – Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel – Beizen von Metallen mit arsenhaltiger Schwefel- oder Salzsäure und Nassbearbeitung von Erzen, Schlacken oder Metallspeisen – Einwirken von Feuchtigkeit auf Ferrosilicium, das mit As und Phosphiden verunreinigt ist – Arsenrichlorid zum Beizen und Brünieren von Metallen
Kokereirohgas (4110)	<ul style="list-style-type: none"> – Schwelung (450–700°C) und Verkokung (über 700°C) von Kohle. Gefährdung: am Ofenblock und in unmittelbaren Umgebung eingesetztes Personal, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> – Füllwagenfahrer – Einfeger (Deckenmann) – Steigrohrreiniger – Teerschieber – Druckmaschinenfahrer – Kokskuchenführungswagenfahrer bzw. Koksüberleitungsmaschinist – Löschwagenfahrer – Türmann – Rampenmann – Regelmäßige Wartung von Rohgasleitungen, wenn die Möglichkeit des Freiwerdens von Gasen besteht.

Schädlicher Arbeitsstoff (Berufskrankheiten-Nummer)	Typisches Vorkommen/Anmerkungen
Nickel, -verbindungen (4109)	<ul style="list-style-type: none"> – Aufbereitung und Verarbeitung von Nickelerzen zu Nickel oder Nickelverbindungen (auch Arbeiten an nachgeschalteten Staubfiltern) im Bereich der Raffination – Elektrolytische Abscheidung von Nickel unter Verwendung unlöslicher Anoden – Herstellen und Verarbeiten von Nickel und Nickelverbindungen in Pulverform – Herstellen nickelhaltiger Akkumulatoren und Magnete – Lichtbogenschweißen mit nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen in engen Räumen oder ohne örtliche Absaugung in ungenügend belüfteten Bereichen – Plasmaschneiden von nickelhaltigen Werkstoffen – Thermisches Spritzen (Flamm-, Lichtbogen-, Plasmaspritzen) mit nickelhaltigen Spritzzusätzen – Schleifen von Nickel und Legierungen mit erheblichem Nickelgehalt – Elektrogalvanisation (elektrolytisches Vernickeln von z. B. Eisenoberflächen) – Fabrikation von nickelhaltigen Spezialstählen (z. B. Ferronickel) – Plattieren (mechanisches Vernickeln) – Verwendung von feinverteiltem Nickel als großtechnischer Katalysator in der organischen Chemie (z. B. bei der Fetthärtung). – Nickeltriacarbonyl: Herstellung von Nickel nach dem MOND-Verfahren
Schwefelsäurehaltige Aerosole (1319)	<p>Ausschließlich Schwefelsäure:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwefelsäureproduktion, Isopropanolproduktion, Seifen- und Lösungsmittelproduktion, synthetische Ethanolproduktion, Bleiakkumulatorenherstellung, Aufschließen von Erzen, Raffinierung von Kupfer und Zink <p>Schwefelsäure und andere anorganische Säuren (Misch aerosole):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Metalloberflächenbehandlung (z. B. Salpetersäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, Flusssäure), Salpetersäureproduktion (Salpetersäure), Phosphatdüngerproduktion (Phosphorsäure), Papierherstellung (Salzsäure)

Funktionserhalt und Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

U. Kisser

Das chirurgische Behandlungskonzept bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren enthält moderner Weise zwei Schwerpunkte. Erstens werden die vollständige Tumorentfernung sowie gegebenenfalls die Entfernung aller lokoregionären Metastasen durch eine Neck Dissection angestrebt. Zweitens besteht heutzutage der Anspruch, im Falle ausgedehnter Defekte durch entsprechende rekonstruktive Maßnahmen eine möglichst weitgehende Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik zu ermöglichen. Dies erfordert im Falle ausgedehnter Tumorbefunde ein hohes Maß an plastisch-rekonstruktivem Vermögen mit entsprechenden personellen und apparativen Ressourcen. Neben dem primär operativen Vorgehen stellen die primäre Radio- oder Radiochemotherapie mögliche Behandlungsalternativen dar. Limitiert werden die Möglichkeiten dieser Verfahren durch akute und chronische Toxizitäten, welche die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können. Nach chirurgischen Therapieverfahren sind sehr häufig adjuvante Therapien obligat, die bei Vorliegen von entsprechenden Risikofaktoren – zum Beispiel große Tumoren oder kapselüberschreitendes Tumorwachstum im Bereich der lokoregionären Lymphknoten – in Form einer Radio- oder Radiochemotherapie zügig eingeleitet werden müssen, um das Risiko für Rezidive zu verringern.

Alle Therapieformen haben gemein, dass nach Abschluss der Behandlung mehr oder weniger ausgeprägte Störungen von Körperfunktionen zurückbleiben können. Hierzu zählen beispielsweise eine Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme durch eine gestörte Schluckfunktion, vorübergehende oder bleibende Lymphödeme, ein Verlust der Stimme mit der Folge einer erschwerten Kommunikation, Mundtrockenheit und nicht zuletzt eine psy-

chische Belastung durch die Erkrankung, ihre gesundheitlichen Folgeerscheinungen, bleibende Entstellungen sowie möglicherweise auch finanzielle und soziale Probleme. Für die Betroffenen resultiert hieraus eine mitunter lebenslange Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird seit einigen Jahren verstärkt – neben der Tumorkontrolle und der Überlebensdauer – als ein weiterer wichtiger Endpunkt der Tumorthherapie und der Qualitätssicherung wahrgenommen [1–6]. Viele moderne Therapieentwicklungen, sowohl in der Kopf-Hals-Chirurgie als auch in der Strahlentherapie, zielen daher auf eine Verbesserung des Funktionserhalts im Rahmen der Tumorthherapie und im Anschluss daran [7–9].

Zwar gilt die Beurteilung von Funktionsfähigkeit und Lebensqualität nach einer Tumorthherapie inzwischen als wichtiger Bestandteil von Therapie- und Studienkonzepten, allerdings gibt es kein einheitliches nationales oder gar internationales Konzept, das die Vorgehensweise bei der Evaluierung und Erhebung von Daten zur Funktionsfähigkeit und Lebensqualität vorgibt. Die Verwendung von zwar oft qualitativ hochwertigen, aber sehr unterschiedlichen Messinstrumenten in klinischen Studien hat zur Folge, dass Forschungsergebnisse schlecht vergleichbar sind. Folglich sind systematische Literaturreviews und Metaanalysen nicht möglich, was dazu führt, dass es kaum Daten gibt, auf deren Basis sich verschiedene Therapiestrategien bei verschiedenen Kopf-Hals-Tumorerkrankungen vergleichen lassen. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass vorhandene Messinstrumente (z. B. Patientenfragebögen) von Ärzten als zu umfangreich und deren Anwendung und Aus-

wertung als zu zeitaufwendig erachtet werden, als dass sie im klinischen Alltag eingesetzt werden könnten [9–11].

Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)

Im Jahr 2001 wurde von der WHO das biomedizinische Modell der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases, ICD) durch die biopsychosozial orientierte Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (International Classification of Function, Disability and Health, ICF) ergänzt. Mit dieser Klassifikation sollte ein Rahmenkonzept bereitgestellt werden, mit dessen Hilfe funktionelle Beeinträchtigungen des Körpers und der Psyche („Körperfunktionen“) infolge von Krankheiten beschrieben werden können. Das tägliche Leben beeinträchtigende Funktionsstörungen und Einschränkungen in der Teilhabe an verschiedenen Lebensbereichen sollte in den Fokus gerückt werden. Ferner sollte durch die Verwendung einer einheitlichen, internationalen Klassifikation der Informationsfluss zwischen Vertretern verschiedenen Fachdisziplinen, mit denen die Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Kontakt kommen (HNO-Ärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Physiotherapeuten, Psychologen, Psychoonkologen, Logopäden, Sozialarbeiter u. a.) erleichtert werden. Darüber hinaus sollte durch die Anwendung der ICF als Referenz eine bessere Vergleichbarkeit von Daten verschiedener klinischer Studien erreicht werden, sodass letzten Endes verschiedene Therapiestrategien hinsichtlich des Funktionserhalts und der Lebensqualität verglichen werden können [11, 12].

ICF-basierter Leitfaden für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Da die ICF nicht fachspezifisch ist, sondern ein Rahmenkonzept darstellt, das in seiner Gesamtheit nicht für die Anwendung in einem Fachbereich geeignet ist, wurde im Zuge eines aufwendigen interdisziplinären und internationalen Projekts an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München ein ICF-basierter Leitfaden entwickelt, der speziell für die Erfassung der Funktionsfähigkeit von Patienten

mit Kopf-Hals-Malignomen konzipiert wurde und sich auf diese Körperregion beschränkt. Nähere Informationen zur Entwicklung und Entstehung der sogenannten ICF-Core-Sets für Kopf-Hals-Tumoren finden sich auf der Homepage der HNO-Klinik der LMU unter folgendem Link: <http://www.klinik.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Hals-Nasen-und-Ohrenheilkunde/de/0800-forschung/onkologie/Funktionserhalt/index.html>.

Die ICF-Core-Sets stellen eine Sammlung von Aspekten dar, die zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach interdisziplinärer Übereinkunft als wichtig und sinnvoll erachtet werden und enthalten außerdem den darauf basierenden Leitfaden. Dieser beschreibt, wie (mit welchen Messinstrumenten) diese Aspekte der Funktionsfähigkeit gemessen und erhoben werden sollten.

Kurz zusammengefasst entstanden sowohl die Core-Sets als auch der Leitfaden durch einen dreistufigen Prozess, der jeweils eine systematische Literaturrecherche, eine Patientenbefragung und eine interdisziplinäre Expertenbefragung beinhaltet. Auf der Basis des Leitfadens wurde dann ein Screening-Tool entwickelt, mit dessen Hilfe die Evaluierung der Funktionsfähigkeit bei Patienten im Rahmen der Tumornachsorge erfolgen kann. Das Screening-Tool besteht aus zwei Teilen.

- a) Zunächst bekommen die Patienten einen speziellen Fragebogen, der aus verschiedenen Instrumenten zusammengestellt ist und Aspekte aus den Bereichen „Nahrungsaufnahme“ (z. B. Veränderung des Körpergewichts), „Psychosoziales“ (z. B. EORTC Quality of Life Questionnaire) und „Schmerz“ (numerische Rangskala) abfragt. In der HNO-Klinik Großhadern erfolgt diese Befragung in elektronischer Form mittels eines Tablet-Computers mit Touch-Screen-Funktion. Die Daten werden dann gespeichert und stehen dem behandelnden Arzt sofort in aufbereiteter Form zur Verfügung.
- b) Der zweite Teil des Screening-Tools besteht aus einer ebenfalls software-basierten Checkliste für den Arzt, in welche die vom Patienten angegebenen Daten einfließen und mit Hilfe derer weitere Aspekte aus den Bereichen „Nahrungsaufnahme“ (z. B. Beurteilung von Ernährungshilfen wie PEG-Sonden), „Stimme, Sprechen, Atmen“ (z. B. klinische Beurteilung des Tracheostomas oder der Stimmfunktion) und „Therapiekont-

rolle“ (z. B. Folgeerscheinungen der Therapie wie Schleimhauttrockenheit, Lymphödem) beurteilt und erfasst werden.

Bei der Einschätzung der Angaben aus dem Patientenfragebogen wird der behandelnde Arzt durch ein Ampelsystem unterstützt. Die jeweiligen Funktionsbereiche werden zusammen mit einer Ampel dargestellt, die entweder grün leuchtet, wenn in dem jeweiligen Bereich keine oder nur sehr geringe Beschwerden angegeben wurden. Der Arzt muss sich dann mit diesem Bereich nicht lange aufhalten. Wenn signifikante Beschwerden in einem Bereich angegeben wurden, leuchtet die Ampel gelb. Bei sehr schwerwiegenden Problemen zeigt die Ampel die Farbe Rot an. Der Arzt kann dann speziell auf diesen Bereich eingehen und sich mit gezielten Fragen ein genaueres Bild verschaffen. Mithilfe des Screening-Tools kann sich der Arzt also innerhalb relativ kurzer Zeit in standardisierter Form ein umfassendes Bild über den Zustand des Patienten hinsichtlich des Erhalts der Funktionsfähigkeit machen und auf der Basis subjektiver Angaben des Patienten und eigener Beobachtungen entscheiden, in welchen Bereichen Handlungsbedarf besteht.

Auf diese Weise sollen Aspekte in den Fokus gerückt werden, die im Rahmen der Tumornachsorge nicht selten außer Acht gelassen werden, für die Patienten aber im Alltag erhebliche Relevanz haben. Häufig wird bei der Anwendung des Screening-Tools beispielsweise deutlich, dass Betroffene infolge ihrer Erkrankung unter ökonomischen oder sozialen Schwierigkeiten leiden, denen beim Arzt-Patienten-Kontakt häufig keine Aufmerksamkeit gewidmet wird. Ist der Arzt aber auf diese Probleme aufmerksam geworden, kann er die Patienten zu entsprechenden Fachdisziplinen oder Beratungsstellen weiterleiten. Leidet der Patient unter Ängsten oder liegen beträchtliche funktionelle oder kosmetische Beeinträchtigungen vor, so ist eine begleitende psychoonkologische Betreuung sinnvoll. Die Evidenz der positiven Beeinflussung der Lebensqualität durch psychoonkologische Therapien ist für bestimmte Tumorentitäten gesichert [13–14]. Rehabilitative Maßnahmen sind erforderlich, wenn beispielsweise Ernährung und Sprache durch die Erkrankung oder die Folgen der Therapie eingeschränkt sind. Ziel dieser Rehabilitation sollte die rasche und zuverlässige Integration des Patienten in seine Umgebung und das Erreichen einer möglichst weitgehenden Selbstversorgung sein, die sich vor

allem nach größeren und zuweilen auch mutilierenden Eingriffen schwierig gestalten. Zukünftiges Ziel der interdisziplinären Zusammenarbeit sollte es sein, ein für jeden Patienten passendes, individuelles Therapieprotokoll zu entwickeln, das unter Ausnutzung aller diagnostischen, therapeutischen und supportiven Möglichkeiten bei geringer Nebenwirkungsrate – sowohl akut wie chronisch – zu einer weiteren Verbesserung der Heilungsrate führt, unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten vor allem im Hinblick auf einen Funktionserhalt der gesunden peritumoralen Gewebe und Strukturen.

Das ICF-basierte Screening-Tool zur Erfassung des Funktionserhalts bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen wird derzeit im Rahmen einer zweijährigen Multicenterstudie unter der Federführung der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU München erprobt. Mittelfristig soll erreicht werden, dass die Empfehlungen aus dem ICF-basierten Leitfaden für die Beurteilung funktioneller Aspekte bei Kopf-Hals-Tumoren breite Anwendung finden, sodass künftig in einheitlicher Weise interdisziplinär und international Daten gesammelt werden können, die eine Vergleichbarkeit verschiedener therapeutischer Strategien und damit eine fundierte Beratung betroffener Patienten ermöglichen.

Literatur

- 1 Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E et al (2001) A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: longitudinal data. *Laryngoscope* 111: 1440–1452
- 2 Dietz A, Meyer A, Singer S (2009) Lebensqualitätsmessungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen. *HNO* 57: 587–865
- 3 Vilaseca I, Chen AY, Backscheider AG (2006) Long-term quality of life after total laryngectomy. *Head Neck* 28:313–320
- 4 Langmore SE, Krisciunas GP (2010) Dysphagia after radiotherapy for head and neck cancer: etiology, clinical presentation and efficacy of current treatments. *Perspectives in Swallowing & Swallowing Disorders (Dysphagia)* 19: 32–38
- 5 Denis F, Geraud P, Bardet E et al (2003) Late toxicity results of the Gortec 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCI-CTC Scoring Systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 93–98
- 6 Rogers SN, Harvey-Woodworth CN, Hare J et al (2012) Patients' perception of the financial impact of

- head and neck cancer and the relationship to health related quality of life. *Brit J Oral Max Surg* 50: 410–416
- 7 Lefevre JL (2006) Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 7: 747–755
 - 8 Bozec A, Poissonnet G, Chamorey E et al (2009) Quality of life after oral and oropharyngeal reconstruction with a radial forearm flap: a prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 38: 401–408
 - 9 Roe JW, Carding PN, Dwivedi RC et al (2010) Swallowing outcomes following Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for head and neck cancer – a systematic review. *Oral Oncol* 45: 727–733
 - 10 Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP (2007) A structured review and theme analysis of papers published on ‘quality of life’ in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol* 43: 843–868
 - 11 Tschiesner U, Stier-Jarmer M, Strieth S et al (2013) Entwicklung eines ICF-basierten Leitfadens für die Beurteilung funktioneller Aspekte bei Kopf-Hals-Tumoren [Development of an ICF-based clinical practice guideline for the assessment of function in head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie* 92(5): 314–325
 - 12 World Health Organization (2001) International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. WHO, Geneva
 - 13 Behrends R, Gruber U, Hartl L et al (2001) Psychoonkologie. In: Heinemann V (ed). *Manual des Tumorzentrums München. Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie*. Zuckschwerdt, München, pp 279–297
 - 14 Sellschopp A, Fegg M, Frick E et al (2005) Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. In: *Manual Psychosoziale Onkologie, Tumorzentrum München*. Zuckschwerdt, München

Malignome der Gesichtshaut und der Ohrmuschel

A. Kolk, A. Neff, M. Panzer, I. Kleff

Galten die verschiedenen malignen Tumoren der Haut vor zwei Jahrzehnten noch als seltene Entität, sind sie heute weltweit stark verbreitet. Maligne Neoplasien (MN) der Haut [1], des größten menschlichen Organs, können von allen Strukturen und Schichten ausgehen. Es wird angenommen, dass der überwiegende Teil der Hauttumoren bei den über 45-Jährigen auf die UV-Exposition zurückgeführt werden kann. Die exponierte Lage der Gesichtshaut gegenüber UV-Strahlen erklärt die hohe Inzidenz an Hauttumoren mit dieser Lokalisation. 85–90 % der Gesamtheit dieser Tumoren werden durch drei Tumorentitäten in der folgenden Häufigkeitsreihenfolge repräsentiert: Basaliome, Plattenepithelkarzinome und maligne Melanome, gefolgt von den selteneren, in der Inzidenz aber deutlich zunehmenden Merkelzellkarzinomen. Kutane Lymphome, Dermatofibrosarcoma protuberans und Kaposi-Sarkome zeigen kein gehäuftes Vorkommen im Gesichtsbereich.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich 28 000 Menschen an einem malignen Melanom (MM). Die Schätzungen für die Inzidenz des Basalzellkarzinoms (BCC) liegen bei 137 000 jährlichen Fällen, das Plattenepithelkarzinom (SCC) der Haut wird in 70 000 Fällen diagnostiziert. Diese Zahl erhöht sich beträchtlich, wenn maligne Vorstufen, wie z. B. In-situ-Plattenepithelkarzinome (z. T. aktinische Keratosen) mit einbezogen werden. Pro Jahr wächst die Zahl diagnostizierter Hautkrebsfälle um 3–7 %. Unter allen bösartigen menschlichen Tumoren stellen das maligne Melanom (MM) und das Merkelzellkarzinom (MCC) die Tumoren mit der am raschesten zunehmenden Inzidenz dar. Das MM-Lebenszeiterkrankungsrisiko liegt derzeit bei über 1 %. Die WHO geht beim MM von einer jährlichen Steigerungsrate von 1–5 %

aus, beim MCC wird in Deutschland ebenfalls eine zunehmende Inzidenz beobachtet. Das Lebenszeiterkrankungsrisiko eines BCC wird sogar mit 28–33 % angegeben. Während früher Hautkrebskrankungen überwiegend nach dem 60. Lebensjahr auftraten, verschiebt sich das Risiko jetzt zunehmend in Richtung jüngerer Jahrgänge. Starke Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr sowie die teilweise lange Latenzzeit von bis zu 30 Jahren bis zum Erkrankungsbeginn werden als Gründe hierfür angegeben.

Die frühzeitige Diagnosestellung maligner Hautveränderungen sowie deren Vorstufen ist entscheidend für die Prognose, da Frühstadien zumeist relativ einfach und sicher kurativ behandelbar sind. Somit weisen MM in Deutschland Heilungsraten von 91–93% auf. Die im Rahmen der chirurgischen Resektion dieser Gesichtshautmalignome entstehenden Defekte müssen unter Erhalt der Funktion (insbesondere Vermeidung von Verziehungen in Lid- und Lippennähe) und Ästhetik gedeckt werden. Hierzu stehen vielfältige chirurgische Verfahren, wie zum Beispiel lokale und regionale Lappenplastiken, die Übertragung freier Hauttransplantate und in seltenen Fällen der mikrochirurgische Gewebetransfer zur Verfügung. Es wird hierbei auch auf das Kapitel über die rekonstruktiven Verfahren dieses Manuals verwiesen. Obschon die radikale chirurgische Exzision die Therapie der ersten Wahl darstellt, ist die Strahlentherapie (RT) bei einem Teil der MN eine Alternative. Dies gilt z. B. im Falle einer Tumorlokalisation in der Nähe des Augenbulbus mit schwierigem operativem Zugangsweg, in Bereichen, die bei radikaler Resektion mit schlechten kosmetischen und funktionellen Ergebnissen verbunden sind oder im Falle einer größeren MN bei deutlich erhöhtem Narkoserisiko. Während die

Bestrahlung mit Röntgenstrahlen (Dermopan) heute auf traditionsreiche Kliniken beschränkt ist, sind Elektronen und hochenergetische Photonen in allen strahlentherapeutischen Einrichtungen verfügbar. Während bei Röntgenstrahlen mit 30–50 kV das Dosismaximum an der Hautoberfläche liegt und in einer geringen Tiefe von 0,2–1,4 mm nur noch 50 % der Dosis vorhanden ist, ähnelt die Dosis-Kurve der Elektronen mit 6–8 MeV einem gewölbten Plateau, das in einer Tiefe von 1–2 cm stark abfällt. Das Dosismaximum kann durch das Auflegen wasserhaltiger „Vorlaufstrecken“ (Bolusmaterial) gezielt in der Haut deponiert werden. Damit wird (alternativ mit 0,4 mm dünnen Kupferfolien) die Eintrittsdosis von ca. 80 % der Maximaldosis in der Haut auf > 90 % angehoben. Zu beachten ist auch, dass an der Lichtvisiergrenze nur ca. 50 % (Penumbra) der Maximaldosis vorliegt und etwa 80–90 % der Dosis erst 1 cm innerhalb des Einstellfelds zustande kommt. Allerdings ist zu empfehlen, im Kopf-Hals-Bereich eine Maskenfixation und eine CT-Planung ggf. unter Fusion von MRT-Bildern zur Zielvolumendefinition vorzunehmen. Die Hornhaut des Auges kann z. B. durch eine Wolfram-Kontaktlinse geschützt werden. Grundsätzlich kann die RT unterschiedlich fraktioniert werden, wobei wenige hohe Einzeldosen eher zu chronischen Hautveränderungen (Fibrosierung des bestrahlten Areals, Teleangiektasien) führen als eine stärker fraktionierte Serie (bis $33 \times RT$), die in der Regel gute kosmetische Ergebnisse erzielt. Das Fraktionierungsschema kann den individuellen Bedürfnissen insbesondere auch betagter Patienten angepasst werden.

Hinsichtlich des MM wird im Folgenden nur auf die besonderen chirurgischen bzw. therapeutischen Aspekte der Gesichtshaut- bzw. Ohrmuschelregion eingegangen. In Bezug auf allgemeine Empfehlungen zu Diagnostik und Therapiegrundsätzen, zur adjuvanten systemischen Therapie und Nachsorge wird auf ein ausschließlich dem malignen Melanom gewidmetes Tumormanual des Tumorzentrums München verwiesen.

Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist der weitverbreitetste nichtmelanotische Hautkrebs in Europa und den USA. Das Erkrankungsalter liegt vorwiegend

im höheren Lebensalter (Durchschnittsalter 60 Jahre). Dieser epidermale Hauttumor weist trotz eines lokal destruierenden Wachstums meistens keine Tendenz zur Metastasierung auf („semimaligner“ Tumor). Die Metastasierungsrate liegt unter 0,1 %, jedoch finden sich in der Literatur Angaben zu Lymphknoten- oder Fernmetastasen in Lunge, Knochen und Leber [2]. Die Inzidenz steigt weiterhin an, alle 15 Jahre wird bei ca. 20 zusätzlichen Einwohnern pro 100 000 ein BCC diagnostiziert. Das BCC stellt mit einem Lebenszeitrisiko von 30 % den häufigsten malignen kutanen Tumor und somit die weltweit am häufigsten vorkommende Neoplasie unter Kaukasiern dar [3]. Die größte Inzidenz wird derzeit in Australien festgestellt (> 1000/100 000), die kleinste in Afrika (< 1/100 000 Personen). In Deutschland liegt die Inzidenz aktuell bei 170/100 000 Personen. Der wesentliche Risikofaktor für die BCC-Entstehung ist die kumulative UVB-Exposition (280–320 nm), die einen Malignom-Initiator und -Promotor darstellt und in 50 % der Fälle zu einer Mutation des Tumorsuppressorgens p53 führt. Daneben haben auch genetische Faktoren im Rahmen assoziierter Syndrome, wie Xeroderma pigmentosum, Basalzellnävus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom mit chromosomaler Veränderung auf 9q22.3) und Albinismus sowie exogene Noxen oder eine Immunsuppression einen relevanten Einfluss [4]. Der Hedgehog-Pathway ist der am häufigsten mutierte Signalweg während der Pathogenese des BCC [5]. Die Einführung der zielgerichteten Therapie des BCC stellt einen der größten Erfolge der translationalen Medizin dar. Durch den Antikörper Vismodegib wird bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BCC der Hedgehog-Signalweg inhibiert [6, 7].

BCC beginnen zumeist als flach erhabene, umschriebene, gelblich-rötliche Papeln mit einem perlschnurartigen Randsaum. Daneben existieren andere Varianten wie die als rote Flecken erscheinenden Rumpfhautbasaliome (superfizieller Typ) oder die an Vernarbungen erinnernden sklerodermiformen BCC. Fortgeschrittene Formen gehen in Erosionen und Ulzerationen über. Das Wachstum zerstört knorpelige und knöcherne Strukturen und kann Organamputationen wie Exenteratio orbitae, Ablatio nasi/auris etc. notwendig machen.

Histogenetisch stammen BCC von den Zellen der Basalzellschicht und/oder der äußeren Wurzel-scheide der Haarfollikel ab. Zum Teil zeigen sie

eine Differenzierung, die an Merkmale von Adnexorganen (Follikel, Talgdrüsen, ekkrine oder apokrine Schweißdrüsen) erinnern. Die histologische Subtypisierung der Basaliome basiert auf unterschiedlichen Differenzierungsmustern, die auch in der aktuellen histologischen Klassifizierung der WHO zum Ausdruck kommen. Basaliome entstehen meist aus den basalen Zellen der Haarfollikel und treten nur an Haarfollikel tragenden Körperregionen auf. Hauptlokalisation ist mit 80 % die dem UV-Licht regelmäßig exponierte Gesichts- und Halsregion.

Die Verdachtsdiagnose BCC wird klinisch gestellt und histologisch gesichert. Die Klassifikation nach *Henz et al.* vereint beide Methoden in detaillierter Weise [8]. Bei pigmentierten BCC kann die Auflichtmikroskopie zur Abklärung der Differenzialdiagnose herangezogen werden. Gegebenenfalls kann in ausgesuchten, lokal destruierenden Fällen bzw. bei Verdacht auf Metastasen eine erweiterte Bildgebung (CT/MRT/PET-CT) sinnvoll sein. Klinisch und/oder histologisch werden in Anlehnung an die aktuelle Klassifikation der WHO folgende Varianten unterschieden:

- Multifokales superfizielles Basaliom (Rumpfhauttyp)
- Noduläres Basaliom (Subtypen solide, adenoid, zystisch)
- Infiltratives Basaliom, klinisch häufig gegenüber Narben schwer abgrenzbar (Subtypen: nicht sklerosierend, sklerosierend, desmoplastisch, morpheartig)
- Fibroepitheliales Basaliom (Pinkus)
- Basaliom mit adnexoider Differenzierung (Subtypen: follikulär, ekkrin)
- Basosquamöses Karzinom
- Keratotisches Basaliom
- Pigmentiertes Basaliom (partielle Braun-Schwarz-Färbung)
- Basaliom beim Basalzellnävus-Syndrom
- Mikronoduläres Basaliom
- Metatypisches Basaliom
- Basalioma terebrans (Ulcus terebrans), verwildertes Basaliom mit destruierendem Wachstum
- Ulcus rodens (der erosiven Dermatitis ähnliches Bild).

Gehäuft finden sich Mischformen dieser Typen. Auch Kollisionstumoren mit dem Plattenepithelkarzinom sind möglich. Eine Sonderform stellt das

metatypische BCC dar, das sich durch Desmoplasie, infiltratives Wachstum und die Fähigkeit zur Metastasierung auszeichnet. Die Differenzialdiagnose zum Plattenepithelkarzinom kann schwierig sein, immunhistologische Marker wie der Antikörper Ber EP4 und das epitheliale Membran-Antigen (EMA) sind hier sehr hilfreich. Dies gilt insbesondere auch für die Beurteilung von Schnitträndern und die Differenzierung zwischen benignen follikulären Hyperplasien und Anteilen eines BCC. Letztere sind überwiegend zentrofazial im Gesicht lokalisiert und beginnen meist als flach erhabene Knötchen mit perlschnurartigem Randsaum und häufig fein verästelten Teleangiektasien [9]. Die typische Primäreffloreszenz ist eine Papel mit multiplen Teleangiektasien. Das BCC wächst langsam und kann ulzerieren. Im weiteren Verlauf entsteht oft ein perlschnurartiger Randsaum mit zentraler Ulzeration aufgrund unzureichender Vaskularisation (Ulcus rodens). Bei Ausbleiben einer suffizienten Therapie kommt es zu einem flächenhaften Durchsetzen der Haut sowie der darunter liegenden Muskulatur und des Knochens. Selbst mit radikaler Therapie kann das BCC-Wachstum dann kaum noch aufgehalten werden.

In der Zulassungsstudie des Hedgehog-Inhibitors Vismodegib wurde bei 63 lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen BCC ein Ansprechen von 43 % (komplette Remissionen: 21 %) beobachtet. Diese beeindruckenden Verläufe eröffnen für Patienten mit destruierenden großen BCC im Falle des Ansprechens neue Chancen. Allerdings fehlen bislang Daten zum weiteren Verlauf und zur Kombination mit anderen Therapieformen, die zu permanenter Tumorfreiheit führen könnten. Auch für multiple BCC im Rahmen des Gorlin-Goltz-Syndroms und für das seltene metastasierte BCC existiert seit 2013 eine Zulassung [10].

Das sehr selten beobachtete Auftreten von Metastasen scheint durch eine vorhergehende insuffiziente Therapie oder das Vorliegen eines metatypischen BCC mit histologischen Merkmalen des spinözellulären Karzinoms begünstigt zu werden. Die Therapie der ersten Wahl des BCC besteht in der ein- oder zweizeitigen, vollständigen und aufgrund der häufig vorliegenden multilokulären Tumorausläufer histografisch/mikrografisch zur Seite und Tiefe hin kontrollierten operativen Resektion [11]. Noduläre BCC erfordern in der Regel einen 2–4 mm Sicherheitsabstand, während bei infiltrativ wachsenden,

sklerodermiformen oder multizentrischen Typen insbesondere bei einem BCC-Durchmesser von mehr als 20 mm ein Sicherheitsrand von circa 10 mm und mehr notwendig werden kann. Die Wahrscheinlichkeit von in situ verbliebenen Tumorresten und damit eines Rezidivs korreliert invers mit dem Sicherheitsabstand [13].

Eine RT kann zu vergleichbaren lokalen Tumorkontrollraten (TK) führen, dagegen ist die RT beim Gorlin-Stout-Syndrom und anderen genetischen Prädispositionen kontraindiziert. Bei der Definition des Bestrahlungsvolumens muss neben dem oben genannten Bereich der subklinische Befall zusätzlich mit einbezogen werden. In einer Serie von 389 BCC von < 1 cm bis 5 cm Größe wurden mit der RT in verschiedenen Techniken TK von nahezu 100 % bei Einzeldosen (ED) von 3–4 Gy und Gesamtdosen (GD) von 40–60 Gy erzielt, mit einer ED von 2,1–3 Gy wurden 95 % kontrollierte Tumoren gezählt. Die Ergebnisse waren schlechter mit ED \leq 2 Gy (75 % TK) oder bei großen Tumoren von über 5 cm (87 % kontrolliert) [14].

Auch bei dem zuletzt publizierten Kollektiv der Universität Leyden (72 % bzw. 62 % BCC bis 2 cm Größe, die Mehrzahl im Gesicht oder am Kopf) wurden retrospektiv zwei hypofraktionierte Schemata mit Elektronen $18 \times 3,0$ Gy bis 54 Gy versus $10 \times 4,4$ Gy bis 44 Gy verglichen. Dabei wurde eine lokale 5-Jahres-Kontrollrate von 97,6 % bzw. 96,9 % festgestellt und die mediane Zeit bis zum Lokalrezidiv mit 10 Monaten errechnet. Die langfristigen kosmetischen Resultate wurden in 62 % bzw. 67 % als „good“ bezeichnet und nur in 25 % bzw. 0 % als „poor“ [15].

In der deutschen Literatur werden häufig Einzeldosen von 2 Gy bei Gesamtdosen von 60–70 Gy genannt, mit dem Ziel der Minimierung von chronischen Veränderungen. Große Tumoren über 5 cm mit entsprechend großem Zielvolumen und Einbeziehung subdermaler Strukturen sollten mit kleineren Einzeldosen bestrahlt werden. Postoperative Radiotherapie ist indiziert nach Resektion großer Ulcera rodentes (in der Literatur existieren hierzu nur Einzelfallberichte), ferner nach Rezidiv- bzw. R1-Resektionen. Bei dem 1 %-Anteil der BCC mit perineuraler Ausbreitung und den ebenfalls selten aggressiven metaplastischen BCC mit höherem Lymphknotenbefallsrisiko müssen bei einer Radiotherapie benachbarte periphere Nerven bzw.

die nächste Lymphknotenstation mit einbezogen werden.

Die Palette weiterer Therapieoptionen, z. B. bei Kontraindikationen gegen ein operatives Vorgehen oder bei multiplem Auftreten im Gesichtsbereich, ist groß. Allerdings werden die angebotenen Techniken hinsichtlich ihrer onkologischen Sicherheit sehr kontrovers diskutiert und sollten unter Auswahl spezifischer Indikationen den im Umgang mit diesen Verfahren erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben. Dies betrifft insbesondere bei superfiziellen BCC die Lasertherapie, Kryotherapie sowie die bei superfiziellen BCC zu vergleichbaren Ergebnissen führende photodynamische Therapie (PDT) mit delta-Aminolävulinsäure [16], die Therapie mit 5-Fluorouracil sowie die topische Immunmodulation mit Imiquimod. Ingenol-Metbutat stellt möglicherweise eine zusätzliche erfolgversprechende topische Therapieoption für das oberflächliche BCC dar [17]. In einer australischen Studie wurden durch die alleinige Gelapplikation vergleichbare Ergebnisse erzielt wie bei der kombinierten Gelapplikation. Allen diesen nicht operativen Verfahren gemeinsam ist der Nachteil des fehlenden histologischen Befunds. Die Rezidivrate ist bei diesen Verfahren im Vergleich zur chirurgischen Therapie aufgrund der fehlenden Beurteilbarkeit der Resektionsränder höher.

Unabhängig vom Therapieverfahren ist den Betroffenen eine klinische Tumornachsorge wegen der Rezidivrate (5 %) und dem Auftreten neuer Tumoren (30 %) lebenslang anzuraten [9].

Plattenepithelkarzinom (spinozelluläres Karzinom)

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (SCC) ist ein lokal destruierend wachsender maligner Tumor. Eine starke Gefährdung liegt bei Menschen mit hellem Hautkolorit, blondem oder rotem Haar und blauen oder grünen Augen vor [18]. Die Inzidenz dieses Tumors steigt an, vor allem in Australien und den USA [19]. Die lokoregionäre (lymphogene) Metastasierungswahrscheinlichkeit hängt von der Lokalisation ab und liegt im Durchschnitt bei circa 5 % (Ausnahme aurikulärer Helixbereich circa 10 %) [20]. Das SCC kommt zu 90 % im Gesicht und hier vor allem zentrofazial vor [21]. Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage variiert die Inzi-

denz in Europa zwischen 15–35 pro 100 000 Einwohner [22]. Die jährliche Zunahme wird mit 2–4 % angegeben, der Altersgipfel dieser Tumorentität findet sich im 7. Lebensjahrzehnt [22]. Das krankheitsspezifische 3-Jahres-Überleben liegt bei 70–80 % und wird von mehreren Faktoren bestimmt [23]. Entscheidend sind hier die Tumorgröße (> 4 cm), ein Tumorwachstum, das die Subkutis überschreitet, eine Nervenscheideninfiltration des Tumors (Pn1), die Invasionstiefe, die Wachstumsgeschwindigkeit und die Lokalisation des Tumors (Ohrmuschel) sowie zum Diagnosezeitpunkt vorhandene lokoregionäre oder Fernmetastasen [20, 24]. Eine Metastasierung ist bei jedem SCC der Haut prinzipiell möglich, jedoch liegt die Rate lokoregionärer Metastasen bei unter 5 % [25]. Die Metastasierungsrate hängt ab von den Faktoren Tumorgröße, Tiefeninvasion (eingeteilt in tiefenabhängige Level: < 2 mm, 2–6 mm, > 6 mm), histologischem Grading, Wachstumsgeschwindigkeit, anatomischer Region (Tumorinvasion der Ohrmuschel) und ggf. einer laufenden Immunsuppression [20]. Ist das äußere Ohr durch den Tumor befallen, finden sich zweifach höhere Metastasierungsraten im Vergleich zu Karzinomen der Gesichtshaut. Diese Raten hängen von der Infiltration des Knorpels, der Tumorgröße und vom Resektionsrand ab [24]. Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate (5-J-DSS) bei Metastasierung liegt bei 30 % [26].

SCC treten, mit Ausnahme derjenigen in der Ohrmuschelregion, im Kopfbereich deutlich seltener als BCC auf (1 : 10). Den wichtigsten ätiologischen Faktor stellt die chronische UV-Exposition dar [21, 27]. Der bedeutendste Risikofaktor ist das Vorhandensein aktinischer Keratosen, die in 5–10 % der Fälle in ein SCC übergehen. Einen weiteren Faktor der Karzinogenese, der auch beim Plattenepithelkarzinom der oralen und oropharyngealen Schleimhaut nachgewiesen ist, stellt die Infektion mit humanen Papilloma-Viren (z. B. HPV 16) dar [28]. Allerdings ist beim kutanen SCC der Stellenwert des HPV-Einflusses bisher noch unklar. Des Weiteren sind ätiopathogenetisch chronisch entzündliche oder degenerative kutane Veränderungen (Verbrennungsnarben, Radioderm 10–30 Jahre post radiationem) bedeutsam, wie auch eine Exposition gegenüber chemischen Karzinogenen (Arsen, Teer, Tabak). Bei Immunsupprimierten ist die Inzidenz bei gleichzeitig ungünstigeren Krankheitsverläufen

stark erhöht. Dies gilt besonders für Patienten mit iatrogenen Immunsuppression nach Organtransplantation und für Immunsuppression bei Leukosen sowie bei HIV-Infektion. Bei Letzterer wird die maligne Transformation zudem durch eine erhöhte Infektionsrate mit kanzerogenen HPV-Typen getriggert [29]. Immunsupprimierte haben ein 65- bis 250-fach höheres Risiko, an einem SCC der Haut zu erkranken, zudem ist das Risiko einer gleichzeitigen Metastasierung um ein Vielfaches gesteigert [30, 31].

Da die TNM-Klassifikation der SCC der Gesichts- und Ohrmuschelhaut nach heutigen Maßstäben zu undifferenziert und für die Möglichkeiten der Prognoseeinschätzung nicht ausreichend ist, wurde das „N1S3“-Staging-System eingeführt. In die Risikostratifizierung wird der Befall der parotidealen und zervikalen Lymphknoten mit einbezogen. Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefall werden in drei Gruppen eingeteilt (Gruppe I: einzelner Lymphknoten [LK] < 3 cm; Gruppe II: einzelner LK > 3 cm oder multiple LK < 3 cm; Gruppe III: multiple LK > 3 cm) [32]. Patienten mit hohem Risiko benötigen eine mindestens 5-jährige engmaschige Nachsorge, die neben klinischer Inspektion auch bildgebende Verfahren (CT, MRT, ggf. ergänzend PET-CT) und ggf. frühzeitige Biopsien erfordert. Sinnvoll ist auch eine regelmäßige Fotodokumentation.

Das klinische Erscheinungsbild ist weniger variabel als das des BCC, jedoch treten Überschneidungen mit diesem auf. Das Tumorwachstum beginnt meist als ein In-situ-Karzinom (z. B. auch als aktinische Keratose). Die Entwicklung eines kutanen SCC in situ (intraepitheliale Neoplasie, low- und high-grade) beginnt mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und der Entwicklung zellulärer Atypien. Kommen diese nur herdförmig vor, wird der Befund als aktinische Keratose bzw. aktinische Cheilitis eingeordnet. Bei Durchsetzen der gesamten Epidermis wird der Befund als Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom) oder Erythroplasie Queyrat (Übergangsschleimhäute) bezeichnet; beide Formen entsprechen In-situ-Karzinomen. Vom invasiven SCC muss differenzialdiagnostisch das Keratoakanthom abgegrenzt werden, das histologische Ähnlichkeiten aufweist, aber einen gutartigen Verlauf nimmt. Es zeigt schnelles Wachstum und kann in Einzelfällen spontan regredieren. Basierend auf unterschied-

lichen Differenzierungsmustern der Epidermis weist das SCC neben dem Übergangsschleimhaut- bzw. Schleimhautkarzinom (siehe Kapitel Tumoren der Mundhöhle und Lippen) histopathologisch mehrere eigenständige Formen auf, die in der aktuellen histologischen Klassifizierung der WHO wie folgt aufgeführt werden:

- Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom der Haut (aggressives Verhalten)
- Akantholytisches (pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom der Haut
- Verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (prognostisch günstig)
- Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung
- Lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom der Haut.

Das SCC kann auch auf vorgeschädigter Haut entstehen (chronisch entzündliche Hautveränderungen, Ulzera, Narben) und ist durch Hyperkeratosen, Krustenauflagerungen und Ulzerationen zu erkennen. Bei klinischem Verdacht sollte die Diagnosesicherung histologisch erfolgen. Die Ausbreitungsdiagnostik hängt von der Tumordicke ab. Eine Tumordicke > 2 cm, Invasionstiefe > 4 – 6 mm, G3-Tumoren und die Perineuralscheideninvasion stellen prognostisch erheblich beeinflussende Risikofaktoren dar [13]. Therapeutisch notwendig ist die vollständige Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand (ca. 10 mm), wenn möglich unter intraoperativer Schnitttrandkontrolle. Die Defektdeckung im Gesichts- bzw. Helixbereich durch lokoregionäre Lappenplastiken richtet sich nach den gleichen Grundsätzen wie bei den in diesem Kapitel dargestellten übrigen Gesichtshautneoplasien. Bei multiplen SCC oder hoher Rezidivneigung, z. B. bei immunsupprimierten Patienten, kann gegebenenfalls alternativ eine Defektdeckung mit Spalt- oder Vollhaut zur Erleichterung der späteren Rezidivverfälschung und Nachsorge sinnvoll sein. Beim SCC der Ohrmuschel sollte aufgrund des höheren Metastasierungsrisikos eine Neck Dissection (ND) mit einer oberflächlichen oder tiefen Parotidektomie kombiniert werden [33]. Ist die Glandula parotis durch den Tumor infiltriert, finden sich in bis zu 44 % der Fälle Lymphknotenmetastasen [34]. In 79 % der Fälle sind LK in Level II befallen [35]. Liegt ein Befall der Nase, Wange oder der Lippe vor, sollte die ND in Anbetracht des Lymphabflusses dieser Regionen zusätzlich auf Level I ausgedehnt werden. Aufgrund der oft auch verzögerten Metastasierungsneigung der SCC muss

die Ausräumung der lokoregionären Lymphabflusswege, eventuell mit vorgeschalteter Schildwächterlymphknotenbiopsie (SLNB) in die therapeutische Planung einbezogen werden [36]. Bei klinischem bzw. durch die Bildgebung (Sonografie, CT, MRT) bestehendem Verdacht auf LK-Metastasen gelten die gleichen Grundsätze wie bei oralen Plattenepithelkarzinomen. Ob eine elektive ND routinemäßig in allen Fällen durchgeführt werden sollte, ist nach wie vor schwierig zu beantworten. Aktuelle Studien zeigen in 16–35 % der Fälle mit klinisch unauffälligen LK einen positiven Befall der entnommenen LK [37, 38]. Eine mögliche Alternative zur elektiven ND stellt die unilaterale RT mit 50 Gy des klinisch unauffälligen N0 Halses dar [39]. Jedoch ist mit dieser Behandlungsstrategie keine histologische Sicherung der LK möglich, sodass die Frage möglicher Mikrometastasen nicht beantwortet werden kann. Bei befallenen positiven LK stellt die RT keine Therapiealternative dar. Die elektive ND sollte in diesen Fällen die Level I–III, je nach Lokalisation bei positiven LK in Level II/III – gemäß Leitlinien des metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Mukosa – auch auf die Level IV/V ausgedehnt werden [40, 41].

Im Falle eines pN+-Status verbesserte eine adjuvante RT in einer retrospektiven Serie mit 167 Patienten das 5-J-DSS von 54 % auf 73 % [37].

Eine weitere anerkannte Therapieoption des cN0 Halses ist die alleinige elektive RT. Auch für das SCC gilt, dass eine RT zu einer hohen Tumorkontrollrate führt, wenngleich diese etwas niedriger angenommen wird als für das BCC und nur gilt, sofern keine Risikofaktoren vorliegen. In dem oben zitierten Kollektiv der Universität Leyden traten unter 102 überwiegend T1–T2 SCC nur 5 Lokalrezidive auf, im Median allerdings bereits nach 3,3 Monaten.

Die prognostisch günstigen verrukösen Karzinome sollten ausschließlich exzidiert werden, die RT kann sogar zu einer Malignisierung mit Fernmetastasierung führen. Auch bei Karzinomen, die auf stark alterierter Haut nach Verbrennungen entstehen oder strahleninduziert sind, ist die RT kontraindiziert.

Bei der Planung der RT als alleiniger Maßnahme oder in Kombination mit chirurgischer Therapie sind spezielle Risikofaktoren zu berücksichtigen. Bei 2–3 % der SCC (gehäuft beim desmoplastischen Typ) liegt eine perineurale Infiltration (Pn1)

vor, die histologisch oder durch klinisch neurologische Symptomatik manifest wird. Wird die Pn1 auch in der Schichtbilddiagnostik nachweisbar, ist die Prognose deutlich schlechter [42].

Auch nach einer R0-Resektion des Primärtumors erscheint bei Pn1 eine postoperative RT indiziert (ausgenommen eine nur fokale primärtumornaher Pn1), wobei gleichzeitig das ebenfalls erhöhte Risiko des LK-Befalls berücksichtigt werden sollte. Adjuvant sollten auf das Zielvolumen der potenziell befallenen Gesichtsnerven ab Schädelbasis mindestens 50 Gy appliziert werden, bei makroskopischer Pn1 im Sinne einer additiven RT bis 66 Gy (simultane CTX zu erwägen). Hinweise zum klinischen Zielvolumen (CTV) werden in einer Rezidivanalyse von *Gluck et al.* hinreichend dargestellt [43].

Eine schlechte Prognose dagegen hat die RT bei mehrfach rezidierten Karzinomen. Es empfiehlt sich daher eine konsequente (eventuell multimodale) Therapie bereits beim ersten Rezidiv, auch bei betagten Patienten, da die Rezidive nach kurzen Intervallen auftreten.

In einer individuellen Entscheidungsfindung muss unter Berücksichtigung lokaler und allgemeiner Faktoren das geeignete Verfahren ausgewählt werden. In seltenen Fällen, z. B. bei Inoperabilität, Progression mit Fernmetastasierung sowie strahlentherapeutisch nicht behandelbaren SCC kann eine Polychemotherapie mit palliativer Intention erforderlich werden. Bei In-situ-Karzinomen stehen aufgrund der fehlenden Invasivität, wie auch bei besonderen klinischen Situationen (Feldkanzerisierung, zahlreiche frühinvasive Tumoren, organtransplantierte und immunsupprimierte Patienten), weitere Therapieoptionen zur Auswahl. Wie bereits bei den BCC erwähnt, werden die angebotenen Techniken hinsichtlich ihrer onkologischen Sicherheit sehr kontrovers diskutiert und sollten unter Auswahl spezifischer Indikationen den im Umgang mit diesen Verfahren erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben. Bei der PDT wird der photodynamische Effekt zur selektiven Tumorzellzerstörung genutzt. Andere therapeutische Möglichkeiten stellen die Kürettage, Kryochirurgie, 5-Fluorouracil, der Immunmodulator Imiquimod, Retinoide, Laserablation, chemisches Peeling und bei Frühformen die Applikation eines Diclofenac- und Hyaluronsäurehaltigen Gels dar [44].

Malignes Melanom

Das maligne Melanom (MM) geht vom melanozytären Zellsystem aus. Gefährdet bzw. betroffen sind vor allem Menschen mit hoher Nävuszahl, dysplastischen Nävi, heller Haut- und Augenfarbe (keltischer Typ), Sommersprossen, rotblondem Haar, geringer Pigmentierung und genetischer Disposition [45]. Den wichtigsten Entstehungsfaktor stellen die hohe UV-Exposition, insbesondere schwere Sonnenbrände im Kindesalter dar. Im Gegensatz zu epithelialen Hauttumoren ist für die MM-Entstehung nicht die kumulative, sondern die intermittierend starke UV-Exposition in Verbindung mit dem Hauttyp entscheidend. Das MM ist meist stark pigmentiert, aber auch amelanotische Formen kommen vor, die oft schwer klinisch zu diagnostizieren sind. Das maligne Melanom ist für etwa 85 % der Mortalität an malignen Hauttumoren verantwortlich [46]. In Deutschland liegt die Inzidenz bei circa 20–24 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner. Ein Drittel entwickelt sich aus vorbestehenden melanozytären Nävi, zwei Drittel *de novo* auf zuvor gesunder Haut. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Klinisch lassen sich das superfiziell spreitende Melanom (57,4 %), das noduläre Melanom (21,4 %), das Lentigo-maligna-Melanom (8,8 %) und das akrolentiginöse Melanom (4 %) unterscheiden. Für die Prognose sind Tumortyp, Tumordicke (Breslow-Index), Invasionsstiefe (Clark-Level), regionärer Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung verantwortlich. Während die Überlebenseaussichten für frühdiagnostizierte dünne MM nach adäquater chirurgischer Therapie ausgesprochen günstig sind, sinkt die 5-J-DSS bei LK-Metastasen auf 15–28 % und bei disseminiert metastasierten MM auf 3 %. Zudem findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Breslow-Index und der Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs ($p = 0,03$) [47]. Bei einer Tumordicke über 1 mm, die z. B. mit der hochfrequenten Sonografie bestimmt werden kann, muss eine erweiterte Ausbreitungsdiagnostik erfolgen, die eine Lymphknoten-sonografie des zervikalen Abflussgebietes, eine CT bzw. MRT der Kopf-Hals-Region, Thorax-Röntgen sowie eine Abdomen-Sonografie einschließlich des Beckens und Retroperitoneums beinhaltet. Bei Risikopatienten kommt als zusätzliche Maßnahme die Tumormarkerbestimmung (Protein S100, MIA) in Betracht.

Bei einem MM ist die operative Entfernung die Therapie der Wahl. Die in früheren Zeiten auch für Gesichtshautmelanome propagierte radikale Resektion mit bis zu 5 cm Sicherheitsabstand konnte aufgrund zahlreicher Studien [48] zugunsten des Organ- und Funktionserhalts verlassen werden. Um eine gegebenenfalls noch durchzuführende Schildwächterlymphknotenbiopsie (SLNB) nicht zu beeinträchtigen, sollte bei klinischem Verdacht der primäre Sicherheitsabstand 10 mm nicht überschreiten. Die Wahl des endgültigen Sicherheitsabstands unter Erhalt der Muskelfaszie richtet sich dann in der Regel nach dem mit der Tumordicke nach *Breslow* korrelierenden Metastasierungsrisiko und liegt stadienabhängig zwischen 0,5 cm (Melanoma in situ), 1 cm (< 2 mm) und 2 cm (> 2 mm). Bei Ohrmuschel-Melanomen ist nur in ausgedehnten Fällen die Ablatio/Teilablatio angezeigt. Ansonsten gestattet die Resektion unter Mitnahme der entsprechenden Knorpelanteile fast in jedem Fall die lokale Rekonstruktion der Ohrmuschel.

Die zu mehr als 90 % im Gesicht befindlichen Lentigo-maligna-Melanome (LMM) weisen häufig größere Flächenausdehnungen bis über die sichtbaren Tumorränder hinaus auf. Hier ist nicht selten zum Erhalt der Funktion und Ästhetik die funktionelle Chirurgie mit kleineren Sicherheitsabständen und mikrografisch kontrollierter Aufarbeitung (mikrografisch kontrollierte Chirurgie) aller Tumorränder und der Basis sinnvoll. Bei Inoperabilität kann im Ausnahmefall die Dermato-Röntgen- oder Kryotherapie herangezogen werden.

Die endgültige Beurteilung des Stellenwerts der primären SLNB wird heute als sehr relevant angesehen, jedoch stellt sie bisher keinen klinisch etablierten Standard dar [49]. Es gilt, dass die SLNB ab einer Tumortiefe von > 1 mm immer durchgeführt werden sollte. Liegt in Verbindung mit einem Tumorstadium 1b eine Mitosenrate von 1/mm² vor, wird die SLNB auch schon bei einer Tumortiefe von 0,75 mm empfohlen [50]. Es ist zudem erwiesen, dass mit der SLNB-Positivität ein weiterer, individueller, unabhängiger Marker vorliegt, der prognostisch als bedeutender anzusehen ist als die Invasionstiefe des Tumors [51]. Als Alternative kann beim MM der Gesichtshaut als Ausbreitungsdiagnostik eine elektive Ausräumung unmittelbarer zugeordneter Lymphknotenregionen (ELND) erfolgen, von der nachweislich allerdings nur MM mit

einer Größe von mehr als 1,5/2,5–4 mm (Männer/Frauen) profitieren [52]. Bei SLNB-Positivität bzw. gesicherter Metastasierung verlängert die radikale zervikale Lymphadenektomie (radikale ND) das metastasenfremde, also krankheitsfreie Überleben gegenüber der funktionellen ND nicht. Diese wird oft als modifiziert-radikale oder funktionelle ND entsprechend den Kriterien der epithelialen Tumoren der Kopf-Hals-Region ausgeführt (siehe Kapitel Neck Dissection). Die Parotidisdissektion sollte insbesondere beim MM der Schläfen-, Ohrmuschel- und Kopfhautregion sowie bei gesichertem klinischen Mitbefall als konservative (laterale) Parotidektomie in das therapeutische Konzept einbezogen werden.

Die Rolle der adjuvanten RT nach Lymphadenektomie bei fortgeschrittenem MM-Stadium ist aufgrund einer größeren retrospektiven Studie [53] und einer randomisierten Studie [54] nun klarer umrissen. Liegt ein pN+-Status mit Risikofaktoren (> pN3, pN+ > 2 cm, verbackene LK, extrakapsulärer Befall) vor, resultierte eine adjuvante RT in signifikant besserer TK mit selteneren regionären Rezidiven, aber in keiner Verbesserung des 5-J-DSS. Die in beiden Studien als hypofraktioniert durchgeführte RT (5 × 6 Gy über 2,5 Wochen bzw. 20 × 2,4 Gy) führte zu erheblicher chronischer Toxizität (z. B. Lymphstau, Plexuslähmungen). Die spezielle Radiobiologie von MM-Zellen favorisiert zwar die Anwendung höherer Einzeldosen (Hypofraktionierung), doch bestätigte eine kleine retrospektive klinische Studie keinen Vorteil gegenüber Normofraktionierung mit 2 Gy ED, GD 50–70 Gy [55], sodass in Deutschland die schonendere normofraktionierte oder leicht hypofraktionierte RT Standard ist. In der Kurativtherapie ergeben sich weitere Indikationen bei R1/R2 oder mit nicht ausreichendem Sicherheitsabstand resezierten MM (insbesondere beim zu Lokalrezidiven neigenden dermoplastischen MM). Lentigo-maligna-MM können, wenn aufgrund der Lage und Ausdehnung eine chirurgische Entfernung schwierig ist, mittels RT zu über 90 % dauerhaft kontrolliert werden [56].

In der palliativen Therapie des MM wird CTLA-4 als Suppressor der T-Zellen, die antiproliferativ auf den Tumor wirken, in aktuellen klinischen Studien erfolgreich durch den Antikörper Ipilimumab blockiert [57]. Auch der Nutzen der RT sowohl bei lokaler Progredienz als auch bei Metastasen ist bei palliativen MM-Stadien erwiesen. Vorsicht ist

geboten bei simultaner Verabreichung neuer zielgerichteter Systemtherapien (z. B. BRAF-Inhibitoren, Vemurafenib, Dabrafenib), da additive toxische Effekte auftreten können, während unter Ipilimumab in Kombination mit einer RT sogenannte „abscopal effects“ beobachtet werden können, d. h. eine Regression anderer nicht bestrahlter Tumorabsiedlungen. Bei MM-Patienten mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko (Tumordicke > 1,5 mm und/oder regionären Lymphknotenmetastasen) können neben der o. g. adjuvanten RT v. a. der Lymphabflusswege zusätzliche Therapieformen wie Zytostatika (z. B. Dacarbazin), Interferon-alpha und Interleukin-2 zum Einsatz kommen.

Merkelzellkarzinom

Mit einer Inzidenz von 0,1–0,6 % Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner ist das Merkelzellkarzinom (MCC) ein seltener Tumor, der sich meist als solider, rötlich-violetter, halbkugeliger oder kugeliger, manchmal auch plaqueförmiger Tumor darstellt und vornehmlich ältere Patienten betrifft [58]. Ulzerationen können sekundär vorkommen. Die meisten Tumoren haben einen Durchmesser von weniger als 2 cm. Typischerweise zeigen sich die Tumoren im Bereich lichtexponierter Areale der Gesichtshaut oder an den Extremitäten. Nur etwa 10 % der MCC treten am Rumpf auf. Der Tumor geht aus der Merkelzelle der Haut hervor. Histologisch ist das MCC ein dermal gelegener Tumor, der sich bis ins subkutane Fettgewebe, selten auch in die Muskulatur ausdehnen kann. Es besteht aus kleinen Zellen mit chromatinreichen Kernen, die unterschiedlich große Stränge und solide Zellkomplexe mit einem charakteristischen trabekulären Muster bilden können. Da charakteristische klinische Merkmale fehlen, werden die MCC häufig verkannt.

Je nach Größe des Tumors sollte die primäre Diagnose am besten mittels Exzisionsbiopsie und immunhistologischer Sicherung (Antikörper gegen Zytokeratin 8, 18, 19 und 20 sowie Antikörper gegen die neuronenspezifische Enolase) erfolgen [59]. Metastasen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms können durch den Marker TTF-1 (thyroidaler Transkriptionsfaktor), der von diesem exprimiert wird, abgegrenzt werden. Man unterscheidet drei Typen, die mit unterschiedlicher Prognose (in Klammern)

einhergehen: trabekulärer Typ (günstig), intermediärer Zelltyp (mittel), kleinzelliger Typ (schlecht). Generell wird das MCC als aggressiver neuroendokriner TU der Haut angesehen, der auch von seiner Biologie her einem neuroendokrinen Tumor entsprechen kann. Unabhängig von der Größe des Primärtumors findet sich ein hohes Metastasierungspotenzial und die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 54 % [60]. Etwa ein Drittel der MCC-Patienten stirbt an der Erkrankung selbst.

Nach Diagnosesicherung des Primärtumors sollten eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Lymphknoten-Sonografie der drainierenden Lymphknotenstation, eine Abdomen-Sonografie und ein Röntgen-Thorax erfolgen. Gegebenenfalls muss dieses Staging bei Verdacht auf Fernmetastasen entsprechend erweitert werden. Beim MCC ist wegen der hohen Rate an Lokalrezidiven die vollständige chirurgische Resektion möglichst mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm als Basistherapie anzustreben. Im Gesichtsbereich kann dieser Sicherheitsabstand zum Funktionserhalt unter minutiöser Schnittrandkontrolle geringer gehalten werden. Möglicherweise stellt auch beim MCC die SLNB einen gegenüber der Ausdehnung des Primärtumors verlässlicheren prognostischen Parameter dar.

Obwohl die SLNB beim MCC wie beim MM der Gesichtsbereich mittlerweile zur Standarddiagnostik aller Stadien gehört, wird die Auswirkung der Entfernung eines Wächterlymphknotens auf die Gesamtüberlebenszeit derzeit noch kontrovers beurteilt [61, 62].

Auch wenn eine negative SLNB keine 100%ige Sicherheit eines N0 Halses liefert, geht sie doch mit einer signifikant besseren Prognose einher. Gesichert ist, dass bei Nachweis einer Mikrometastasierung eine funktionelle ND in standardisierter Weise ggf. mit Ausdehnung bis Level IV/V erfolgen sollte. MCC sind radiosensitiv. Die adjuvante, normofraktionierte RT führte zu einer signifikant besseren lokoregionären Kontrolle und in einer SEER-Analyse auch zu besserem Überleben [63, 64]. Sie ist indiziert am Primärtumorsitz mit Sicherheitsabstand von 5 cm und beinhaltet nach

- R0-Resektion 50–56 Gy,
- R1-Resektion 56–60 Gy und
- R2-Resektion bzw. makroskopischem Residualtumor 60–66 Gy.

Da die SLNB am Hals nicht so sicher eingeschätzt werden kann wie z. B. im Extremitätenbereich, wird auch bei pN0(sn) ab Stadium II eine adjuvante RT mit 46–50 Gy empfohlen [12]; bei Nachweis mikroskopischer Metastasierung sollten 50–56 Gy appliziert werden. Bei makroskopischen LK-Metastasen mit notwendiger ND in standardisierter Form ist eine adjuvante RT mit 50–60 Gy klar indiziert, die innerhalb von 6 Wochen nach Resektion beginnen sollte. Bei aggressiven, früh rezidivierenden MCC scheint eine simultane Radiochemotherapie zu besseren Ergebnissen zu führen (lokoregionäre Kontrolle und Gesamtüberleben nach 3 Jahren 76 %) [65].

Die RT kann ggf. in Kombination mit einer CTX auch in einer palliativen Situation (MCC Stadium IV) zum Einsatz kommen [13].

Kutane Lymphome

Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas, CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Mit einer jährlichen Inzidenz von 1/100 000 stellen sie die zweithäufigste Lymphomform dar. Die außerordentliche morphologische Variationsbreite lymphozytärer Tumoren der Haut ist dadurch bedingt, dass diese als Grenzorgan zur Umwelt eine hohe immunologische Kompetenz besitzt. Histologisch finden sich epitheliale Zellinseln die von lymphatischem Gewebe umgeben sind. In den meisten Fällen ist der Tumor in der mittleren bis tiefen Dermis ohne Kontakt zur Epidermis lokalisiert [66]. Die Differenzialdiagnostik der CL erweist sich oft als sehr schwierig. Man unterscheidet primäre CL (entstehen primär in der Haut und bleiben in der Regel über längere Zeit, d. h. mindestens 6 Monate auf das Hautorgan beschränkt) von sekundären CL (kutane Manifestationen von disseminierten, primär nodalen oder extranodalen Lymphomen). 75 % der Lymphome der Haut sind T-Zell-Lymphome, der Rest verteilt sich auf B-Zell-Lymphome.

Die Mykosis fungoides (MF) stellt als niedrigmalignes T-Zell-Lymphom der Haut die häufigste Form des CL dar. Es verläuft in drei Stadien. Während das Ekzemstadium geprägt ist von starkem Juckreiz, kommt es im Plaquestadium zu einer zunehmenden Infiltration der ekzematähnlichen Hautveränderungen. Im Tumorstadium, das sich häufig erst nach

vielen Jahren entwickelt, treten ulzerierende rötlich-bräunliche Tumoren disseminiert am gesamten Integument auf. Im späteren Stadium kommt es auch zum nodalen oder innere Organbefall.

Das Sézary-Syndrom (SS) wird oft als eine fortgeschrittene Form der MF bezeichnet, obwohl es sich um zwei eigenständige Erkrankungen handelt. Beim SS sind die gesamte Haut oder große Anteile davon beteiligt. Es liegt eine generalisierte Erythrodermie mit Verdickung der Haut vor. Sézary-Zellen (Lymphomzellen) können aus dem Blut (sowie aus den LK) zur Diagnostik entnommen werden. Patienten mit SS sind oft immunsupprimiert, was das Risiko schwerer Infektionen erhöht. Während MF in der Regel langsam wächst, neigt das SS zur schnellen Proliferation. In wenigen Fällen finden sich auch T-Zell-CL, die überwiegend von T-Zellen und vereinzelt B-Zellen gebildet werden [67]. Die Marker dieser T-Zellen sind mit denen der follikulären T-Helferzellen identisch.

Die Diagnosesicherung der CL erfolgt durch Klinik, Histologie, Molekularbiologie und bildgebende Verfahren. Die Therapie erfolgt stadiengerecht und je nach Lymphom-Entität in Kombination mit einer Systemtherapie, wie im Tumormanual Maligne Lymphome ausführlich dargelegt. Niedrigmaligne B-Zell-CL sprechen auf eine primäre RT mit ca. 100 % sehr gut an, die lokale Tumorkontrolle liegt nach 5 Jahren bei ca. 90 % und das rezidivfreie Überleben (5-Jahres-DFS) bei 50 % [68].

Auch beim primären Marginal-B-Zell-CL ist die lokale RT erste Wahl mit einer guten Prognose (5-J-OS 90 % und 5-J-DSS 95 %). Der Sicherheitsabstand sollte für die sichtbare bzw. palpable Läsion bei 2–3 cm liegen. Primäre großzellige B-Zell-CL sollten dagegen nicht einer alleinigen RT unterzogen werden [69]. Hier beträgt bei alleiniger RT das 5-J-OS 25 %, dagegen unter RT + Doxorubicinhaltiger CTX 77 %. Die Therapie der Wahl besteht aus einer Kombination aus CTX mit R-CHOP ± IFRT (involved field Bestrahlung), GD 30–36 Gy à 1,5–2 Gy 5 × pro Woche und schnellen Elektronen mit Moulage. Niedrigmaligne T-Zell-CL werden aufgrund der guten Prognose und Möglichkeit der Spontanheilung meist nicht bestrahlt. Sollte dennoch eine lokale RT im Stadium Ia, Ib und II mit einer niedrigen GD von 20–30 Gy 5 × 2 Gy pro Woche erfolgen, muss ein Sicherheitsabstand > 2 cm über die klinisch sichtbaren bzw. palpablen

Läsionen gewahrt werden [70, 71]. Beim prognostisch schlechten anaplastischen großzelligen T-Zell-CL sollten die Hautläsionen lokalisiert mit einer GD von 40 Gy 5×2 Gy pro Woche bestrahlt werden. Bei MF kann eine Ganzhautbestrahlung mit Elektronen mit einer GD von 30–36 Gy als Therapieoption neben PUVA und systemischen Therapien infrage kommen, sollte aber wegen der aufwendigen technischen Voraussetzungen und den erheblichen Nebenwirkungen an Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden. Darüber hinaus kommen unter anderem externe Glukokortikoide, Photochemotherapie, Interferon-alpha-2a und extrakorporale Photophorese zum Einsatz.

Literatur

- Barlow RJ et al (1996) Excision of selected skin tumours using Mohs' micrographic surgery with horizontal paraffin-embedded sections. *Br J Dermatol* 135(6): 911–917
- Lo JS et al (1991) Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 24(5 Pt 1): 715–719
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J (1999) Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 135(7): 781–786
- Karalis A, Tischkowitz M, Millington GW (2011) Dermatological manifestations of inherited cancer syndromes in children. *Br J Dermatol* 164(2): 245–256
- Kasper M et al (2012) Basal cell carcinoma—molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest* 122(2): 455–463
- Gathings RM, Orscheln CS, Huang WW (2014) Compassionate use of vismodegib and adjuvant radiotherapy in the treatment of multiple locally advanced and inoperable basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *J Am Acad Dermatol* 70(4): e88–89
- Mohan SV, Chang AL (2014) Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep* 3: 40–45
- Henz B, Kerl H, Rosenbach T (1997) *Dermatologie und Venerologie*, 2nd ed. De Gruyter Lehrbuch
- Smeets NW et al (2004) Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 364(9447): 1766–1772
- Sekulic A et al (2012) Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 366(23): 2171–2179
- Bath-Hextall F et al (2004) Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *Br Med J* 329(7468): 705
- Kolk A, Wermker K, Bier H (2014) Current surgical and adjuvant therapy concepts of malignant tumors of the facial skin and the pinna. *Laryngo-Rhino-Otol* 93: 1–9
- Kolk A et al (2014) Melanotic and non-melanotic malignancies of the face and external ear—a review of current treatment concepts and future options. *Cancer Treat Rev* 40(7): 819–837
- Locke J et al (2001) Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(3): 748–755
- van Hezewijk M et al (2010) Efficacy of a hypofractionated schedule in electron beam radiotherapy for epithelial skin cancer: analysis of 434 cases. *Radiother Oncol* 95(2): 245–249
- Morton CA (2002) The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: is PDT superior to standard treatments? *J Dermatolog Treat* 13 (Suppl 1): S25–29
- Basset-Seguín N et al (2008) Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 18(5): 547–553
- Lee DA, Miller SJ (2009) Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am* 17(3): 309–324
- Hampton T (2005) Skin cancer's ranks rise: immunosuppression to blame. *JAMA* 294(12): 1476–1480
- Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ (2006) High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 106(11): 2389–2396
- Yan W et al (2011) Squamous cell carcinoma—similarities and differences among anatomical sites. *Am J Cancer Res* 1(3): 275–300
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F (2012) A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 166(5): 1069–1080
- Clayman GL et al (2005) Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 23(4): 759–765
- Brantsch KD et al (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 9(8): 713–720
- O'Hara J et al (2011) Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland—a review of current recommendations. *Head Neck* 33(12): 1789–1795
- Kwa RE, Campana K, Moy RL (1992) Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 26(1): 1–26
- Armstrong BK, Kricger A (2001) The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 63(1–3): 8–18
- Akgul B, Cooke JC, Storey A (2006) HPV-associated skin disease. *J Pathol* 208(2): 165–175
- Harwood CA et al (2000) Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 61(3): 289–297
- Cooper JZ, Brown MD (2006) Special concern about squamous cell carcinoma of the scalin organ transplant recipients. *Arch Dermatol* 142(6): 755–758

- 31 Nguyen et al (2002) Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 138(6): 758–763
- 32 Forest VI et al (2010) N1S3: A revised staging system for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases: results of 2 Australian cancer centers. *Cancer* 116(5): 1298–1304
- 33 Clark RR, Soutar DS, Hunter KD (2010) A retrospective analysis of histological prognostic factors for the development of lymph node metastases from auricular squamous cell carcinoma. *Histopathology* 57(1): 138–146
- 34 Ying YL, Johnson JT, Myers EN (2006) Squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 28(7): 626–632
- 35 Vauterin TJ et al (2006) Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 28(9): 785–791
- 36 Gershenwald JE et al (1999) Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17(3): 976–983
- 37 Veness MJ et al (2005) Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 115(5): 870–875
- 38 Dona E et al (2003) Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid: the role of surgery and adjuvant radiotherapy to achieve best outcome. *ANZ J Surg* 73(9): 692–696
- 39 Veness MJ et al (2007) Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 29(7): 621–631
- 40 Wolff K-D, Follmann M, Nast A (2012) Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int* 109(48): 829–835
- 41 Kolk A et al (2011) Expression of Y-box-binding protein YB-1 allows stratification into long- and short-term survivors of head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 105(12): 1864–1873
- 42 Lin C et al (2012) Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1): 334–340
- 43 Gluck I et al (2009) Skin cancer of the head and neck with perineural invasion: defining the clinical target volumes based on the pattern of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(1): 38–46
- 44 Lansbury L et al (2010) Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD007869
- 45 Garbe C, Blum A (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14(5): 280–290
- 46 Ferlay J et al (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6): 1374–1403
- 47 Kalimullah FA, Brown CW (2014) Compliance with follow-up among patients with melanoma and non-melanoma skin cancers. *Dermatol Online J* 20(2): 21537
- 48 Thomas JM et al (2004) Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 350(8): 757–766
- 49 Mitteldorf C et al (2014) Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 21(7): 2252–2258
- 50 Bosmuller H et al (2012) Mitosis in early invasive malignant melanoma. How reliable is histogenetic classification at stage pT1? *Pathologie* 33(2): 113–117
- 51 Doting EH et al (2006) Does sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma alter disease outcome? *J Surg Oncol* 93(7): 564–570
- 52 Villaret AB et al (2007) Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIB metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133(9): 897–903
- 53 Agrawal S et al (2009) The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced high-risk lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 115(24): 5836–5844
- 54 Burmeister BH et al (2012) Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 13(6): 589–597
- 55 Chang DT et al (2006) Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66(4): 1051–1055
- 56 Farshad A et al (2002) A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 146(6): 1042–1046
- 57 Azijli K et al (2014) New developments in the treatment of metastatic melanoma: immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Res* 34(4): 1493–1505
- 58 Albores-Saavedra J et al (2010) Merkel cell carcinoma demographics morphology and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 37(1): 20–27
- 59 Goessling W, McKee PH, Mayer RJ (2002) Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20(2): 588–598
- 60 Hughes M et al (2014) Merkel cell carcinoma: epidemiology target and therapy. *Curr Dermatol Rep* 3: 46–53 (eCollection)
- 61 Eng TY et al (2007) A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 30(6): 624–636
- 62 Kachare SD et al (2014) Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 21(5): 1624–1630
- 63 Hasan S et al (2013) The role of postoperative radiation and chemoradiation in merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Front Oncol* 3: 276

- 64 Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD (2007) Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 25(9): 1043–1047
- 65 Poulsen M et al (2003) High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group StudyTROG 96:07. *J Clin Oncol* 21(23): 4371–4376
- 66 Okamura JM, Barr RJ (1997) Cutaneous lymphoepithelial neoplasms. *Adv Dermatol* 12: 277–294; discussion 295
- 67 Battistella M et al (2012) Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol* 148(7): 832–839
- 68 Abrey LE et al (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 23(22): 5034–5043
- 69 Ayas M et al (2013) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pre-transplantation cytogenetic abnormalities myelodysplastic syndrome or acute leukemia. *J Clin Oncol* 31(13): 1669–1676
- 70 Cotter GW et al (1983) Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides – a dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(10): 1477–1480
- 71 Pierce LJ et al (2005) 1998-1999 patterns of care study process survey of national practice patterns using breast-conserving surgery and radiotherapy in the management of stage I-II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(1): 183–192

Malignome der Lider und der Orbita

C. Hintschich

Maligne Tumoren der Augenlider

Das Spektrum von Tumoren im Lidbereich ist sehr breit, wobei der Großteil den benignen Veränderungen zuzuordnen ist. Eine vollständige Differenzialdiagnose der Lidtumoren würde den Rahmen dieser Ausführungen sprengen, verwiesen wird auf die einschlägige Literatur [1–3].

Prinzipiell lassen sich Lidläsionen in diffuse oder umschriebene Schwellungen entzündlicher oder nichtentzündlicher Genese einteilen. Nicht alle Krankheitsbilder lassen sich jedoch eindeutig einer Kategorie zuordnen, so dass Überschneidungen möglich sind. Nachfolgend wird auf umschriebene Schwellungen, denen auch die malignen Lidtumoren angehören, eingegangen. Entscheidend bei der Differenzialdiagnose von Lidtumoren ist die Frage der Dignität der Veränderung. Klinisch gibt es hierfür eine Reihe von Kriterien, die als Anhaltspunkte dienen, die jedoch keine absolute Sicherheit gewährleisten. Für einen malignen Prozess sprechen eine schlechte Abgrenzbarkeit zum Nachbargewebe, der Verlust der Zilien bei Lidkantenprozessen, ein auffälliges pathologisches Gefäßmuster auf der Tumeroberfläche, eine spontane Blutungsneigung und Ulzerationen. Lidtumoren sollten wegen der besseren Beurteilbarkeit immer auch vom Augenarzt spaltlampenmikroskopisch untersucht werden. Fortgesetztes Wachstum ohne Regression lassen ebenfalls eher einen malignen Tumor vermuten, wobei die Wachstumsgeschwindigkeit allein nicht aussagekräftig ist. Charakteristisch für gutartige Tumoren sind schuppende, fettige bröckelige Oberflächen, gute Abgrenzbarkeit und intakte Zilien bei Lidkantentumoren. All diese Kriterien erlauben jedoch selbst bei großer klinischer Erfahrung keine sichere Diagnose.

Basaliom

Das Basaliom (Synonym: Basalzellkarzinom, *Ulcus rodens*) ist mit Abstand die häufigste bösartige Neoplasie im Lidbereich, die wegen nur ausgesprochen selten zu beobachtender Metastasierung im Hinblick auf ihr malignes Potenzial häufig unterschätzt wird. Die Mortalität wurde immerhin mit bis zu 4,5 % angegeben. Das Basaliom entsteht in der Basalzellschicht der Haut. Es tritt in jedem Lebensalter auf, überwiegend sind jedoch Patienten ab dem 50. Lebensjahr betroffen. Hellhäutige Menschen haben ein höheres Risiko, ein Basaliom zu entwickeln, als stärker pigmentierte. Bezogen auf die Körperoberfläche ist die altersbezogene Inzidenz für das Basaliom an den Augenlidern am höchsten [4]. In zwei Dritteln ist der Tumor am Unterlid lokalisiert, es folgen medialer Lidwinkel, Oberlid und relativ selten temporaler Lidwinkel.

Klinisches Bild

Das Erscheinungsbild des Basalioms kann stark variieren, worin unterschiedliche Wachstumsformen zum Ausdruck kommen. Man unterscheidet klinisch vor allem zwei Formen, das knotig-ulzerierend wachsende, noduläre Basaliom und das flach ohne signifikante Schwellung wachsende, sklerosierende Basaliom. Das noduläre Basaliom macht 75 % der Basaliome aus.

Noduläres Basaliom

Ein derbes, langsam wachsendes Knötchen im Lidbereich ist primär verdächtig auf ein Basaliom. Die Oberfläche der umschriebenen Schwellung ist glatt, oft perlmuttartig glänzend. Schon früh findet man in der Spaltlampenmikroskopie kleine dilatierte

Gefäße auf der Tumoroberfläche. Zysten können sichtbar sein, ebenso Pigment (pigmentiertes Basaliom in ca. 10 %). Häufig findet sich eine zentrale Einziehung, die dann die Schwellung kraterförmig erscheinen lässt. Bei weiterem Wachstum können sich im Krater Ulzerationen bilden, die durch spontane Blutungen und Krustenbildung auf sich aufmerksam machen. Zum Rand hin lässt sich die Schwellung klar zum umliegenden Gewebe abgrenzen. Liegt die Läsion an der Lidkante, fehlen fast immer die Zilien. Die Größe des Tumors hängt vom Stadium bei Diagnose ab und kann wenige Millimeter bis zu mehreren Zentimetern Durchmesser betragen.

Sklerodermiformes Basaliom

Ohne auffällige Schwellung, ja sogar mit Gewebsverlust, geht das potenziell weitaus gefährlichere sklerodermiforme Basaliom einher. Im Hautniveau gelegene oder flach erhabene, derb-indurierte Hautareale von weiß-rötlich bis gelber Farbe, glatt-glänzender Oberfläche und teils pathologischem Gefäßmuster lassen ein sklerodermiformes Basaliom vermuten. Die Abgrenzung zum gesunden Gewebe ist klinisch oft nicht möglich. Gerade die flächig wachsenden, ekzematösen Veränderungen gleichkommenden, sklerodermiformen Basaliome stellen eine Herausforderung bei der Differenzialdiagnose dar. Auch eine über längere Zeit bestehende, therapieresistente einseitige chronische Blepharitis ist verdächtig auf ein fibrosierend wachsendes Basaliom.

Diagnose

Klinisches Bild, Histologie (Probeexzision)

Neben der Inspektion spielt auch die Palpation eine Rolle: Basaliome imponieren durch ihre derbe Konsistenz und in fortgeschrittenem Stadium durch eine Adhäsion an tiefergelegene Strukturen (z. B. Knochen).

Differenzialdiagnose

Seborrhoische Dermatose, Molluscum contagiosum, Epithelzyste, Nävuszellnävus, Ekzem, radiogen atrophische Haut, chronische Blepharokonjunktivitis, Plattenepithelkarzinom, malignes Melanom, Talgdrüsenkarzinom.

Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (Synonym: Spinaliom) ist ein maligner Hauttumor, der im Lidbereich häufiger auf dem Boden einer Präkanzerose wie einer aktinischen Keratose, einem Carcinoma in situ, dem M. Bowen oder einer Strahlendermatose entsteht. Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, chronische Sonnenexposition wird als wichtiger Faktor der Ätiopathogenese angesehen. Das Plattenepithelkarzinom gilt als zweithäufigste maligne Neoplasie der Lider, ist jedoch insgesamt selten. Die Angaben über die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms unter allen malignen Lidtumoren schwanken von 2–9 %.

Klinisches Bild

Das Plattenepithelkarzinom im Lidbereich zeigt keine typischen und pathognomonischen Merkmale, die eine einfache oder halbwegs sichere Diagnose zuließen. Es stellt sich als schmerzlose, relativ umschriebene Schwellung mit knotiger oder auch plaqueförmiger Konfiguration dar. Das Wachstum verläuft über Monate und damit schneller als beim Basaliom, jedoch weniger schnell als beim Keraoanthom. Auf der Oberfläche finden sich häufig Fissuren, kleine Ulzera und Krusten. Teleangiektasien und verhornte Gewebe (Cornu cutaneum) gehören ebenfalls zum klinischen Bild, sowie Zilienverlust bei Lidkantenbefall. Die TNM-Klassifikation spielt auch bei dieser Tumorentität zur Abschätzung von Therapieerfolg und Prognose eine immer wichtigere Rolle [5].

Ausgehend vom Plattenepithelkarzinom der Konjunktiva, das mit papillomatösen, sulzigen oder leukoplaquen Bindehautveränderungen imponiert, durch invasives Wachstum Anschluss an Blut- und Lymphbahnen findet und unbehandelt schnell wächst, kann es zu einem Befall sämtlicher Lidstrukturen und der Orbita kommen.

Diagnose

Bei chronisch veränderten Schwellungen klinische Verdachtsdiagnose, Biopsie zur histologischen Diagnostik.

Differenzialdiagnose

Keratoakanthom (schwierigste DD), Basaliom, aktinische Keratose, M. Bowen, Talgdrüsenkarzinom, seborrhoische Keratose, Verruca, Mykose.

Keratoakanthom

Das Keratoakanthom selbst ist ein gutartiger Hauttumor, der nach einer anfänglich schnellen Wachstumsphase typischerweise ebenso schnell innerhalb weniger Wochen wieder abheilt. Es wird auch als pseudokarzinomatöse Hyperplasie bezeichnet. Sowohl vom klinischen Verlauf als auch vom histopathologischen Erscheinungsbild her stellt es die schwierigste Differenzialdiagnose zum Plattenepithelkarzinom dar. Übergang in ein solches ist möglich.

Klinik

Das Keratoakanthom beginnt als papuläre Läsion auf primär unveränderter Haut von Ober- oder Unterlid. Nach 4–12 Wochen kann der Tumor einen Durchmesser bis zu 2 cm erreichen, bevor es zu einem Wachstumsstillstand kommt. Die Basis des Keratoakanthoms zeigt einen leicht geröteten Randsaum, der Tumor ist hellrötlich und derb und ist charakterisiert durch einen zentralen Keratinpropf. Dieser kann in die Höhe wachsen und als „Cornu cutaneum“ beachtliche Ausmaße annehmen. Die spontane Rückbildung verläuft üblicherweise während eines Zeitraums von 4–6 Monaten, bis von dem Tumor meist kaum mehr als eine leicht hypopigmentierte Narbe zurückbleibt. Dies kann jedoch auch bis zu einem Jahr dauern.

Diagnose

Klinisches Bild, Histologie (nur ein großes, alle Teile des Tumors umfassendes Gewebstück ermöglicht eine sichere histopathologische Diagnose; am besten den gesamten Tumor nach exzisionaler Probeentnahme untersuchen).

Differenzialdiagnose

Plattenepithelkarzinom, Verruca vulgaris, noduläres Basaliom, Molluscum contagiosum, Tuberkulide, entzündliche Veränderungen.

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Plattenepithelkarzinom kann selbst unter

Berücksichtigung der Histologie sehr schwierig sein. Sehr schnelles Wachstum spricht mehr für das benigne Keratoakanthom.

Talgdrüsenkarzinom

Das Talgdrüsenkarzinom des Lids (Synonym: Meibom-Karzinom) ist ein seltener hochmaligner Tumor, der seinen Ursprung in verschiedenen Talgdrüsen im Lidbereich hat. Dieser Tumor wird wegen seiner unterschiedlichen und verwirrenden Manifestationsmöglichkeiten auch als Maskerade-Syndrom bezeichnet. Gefürchtet ist das Talgdrüsenkarzinom wegen seiner Tendenz zu lymphogener Metastasierung und seiner damit verbundenen Letalität, die auch heute noch bei 10 % liegt [6]. Betroffen sind vorzugsweise Frauen im höheren Lebensalter.

Klinisches Bild

Der größeren Zahl von Talgdrüsen im Oberlid entsprechend findet sich das Talgdrüsenkarzinom fast doppelt so häufig im Oberlid wie im Unterlid [6]. Gelegentlich entstehen Talgdrüsenkarzinome sogar in der Karunkel. Klinisch imponiert der Tumor als langsam wachsende, umschriebene noduläre, gelbliche, derbe, subkutane Schwellung. Der Tarsus ist häufig mitbetroffen, weshalb das Ektropionieren der Lider zur vollständigen Untersuchung gehört. Bei einem Talgdrüsenkarzinom ist das Ektropionieren dabei oft ungewöhnlich schmerzhaft, da der Tumor die Tendenz hat, entlang der Nerven zu wachsen. Bei Lidkantenbefall meist Zilienverlust. Vom Aspekt her erinnert der Tumor am ehesten an ein Chalazion.

Eine besondere Stellung hat das Talgdrüsenkarzinom mit pagetoiden Wachstum (diffuse Zellaussaat in das Bindehautepithel, was anfänglich einer Epitheldysplasie ähneln kann). Das klinische Bild hat dann entzündlichen Charakter und ist geprägt durch eine erhebliche und therapierefraktäre Rötung und Schwellung der Konjunktiva mit allmählich zunehmender Hornhautvaskularisation. Diese Form ohne Lidschwellung macht immerhin ein Drittel der Fälle aus [6].

Diagnose

Klinische Verdachtsdiagnose, Biopsie, histologische Untersuchung aller exzidierten Lidschwellun-

gen, auch der Chalazien (3 % der Chalazien stellen sich als Karzinome heraus) – zumindest aber jedes Chalazionrezidiv (obligatorisch!).

Differenzialdiagnose

Chalazion, Merkelzellkarzinom, Basaliom, Plattenepithelkarzinom, chronische Blepharitis, Metastasen, chronische Konjunktivitis.

Die häufigsten Fehldiagnosen sind (in dieser Reihenfolge): Chalazion, chronische Blepharokonjunktivitis, Basaliom, Carcinoma in situ und Plattenepithelkarzinom.

Merkelzellkarzinom

Merkelzelltumoren sind seltene, von den Merkel-schen Tastkörperchen der Dermis ausgehende, neuroendokrine Tumoren der Haut, die in 10 % periorbitale Strukturen befallen, meist am Oberlid zu finden sind und hochmaligne sind. In Mitteleuropa sind sie wahrscheinlich häufiger als Plattenepithelkarzinome. Die richtige Diagnose wird klinisch nur selten gestellt, obwohl das Erscheinungsbild des Tumors sehr charakteristisch ist. Die Rezidivrate wird mit über 30 %, die Metastasierungsrate mit bis zu 60 % und die 5-Jahres-Überlebensrate mit 40 % angegeben.

Klinisches Bild

Merkelzelltumoren treten im fortgeschrittenen Lebensalter auf, bei Frauen fast doppelt so häufig wie bei Männern. Das Erscheinungsbild ist geprägt durch einen meist solitär im Oberlid auftretenden, schmerzlosen, derben, kugeligen, rötlich livide glänzenden, glatten, selten ulzerierten Tumor. Er ähnelt oft einer kleinen reifen Kirsche. Der Tarsus ist meist nicht betroffen.

Differenzialdiagnose

Chalazion, Lymphom, Meibomkarzinom.

Melanom

Maligne Melanome haben die schlechteste Prognose aller Hauttumoren. Das primäre maligne Melanom des Lides ist mit einer Prävalenz von ca. 1 % der Lidtumoren etwa ebenso selten wie das Talgdrüsenkarzinom. Die klinischen und pathologi-

sehen Eigenschaften von Lidmelanomen entsprechen jedoch denen von Hautmelanomen anderer Lokalisation. Auf die schwierige Differenzialdiagnose der pigmentierten Läsionen im Lidbereich kann hier nicht weiter eingegangen werden, aber es soll daran erinnert werden, dass das Melanom als der „Affe“ unter den Lidtumoren gilt. Jede sich verändernde, pigmentierte Läsion der Haut ist primär verdächtig, ein Melanom zu sein. Wichtige Kriterien sind: kürzlich aufgetretene Vergrößerung, Verdunkelung oder Ulzeration, Veränderung der Färbung, umschriebene Knötchenbildung oder Zunahme der Prominenz und Irregularitäten der Oberfläche. Auch nichtpigmentierte, dann meist derbe, rosa- bis fleischfarbene Knoten können amelanotische Hautmelanome darstellen. Differenzialdiagnostisch kommen eine Reihe von anderen malignen und benignen Tumoren infrage: pigmentiertes Basaliom, Plattenepithelkarzinom, Nävuszellnävus, Spitz-Nävus, seborrhoische Keratose, Hämangiom, Chalazion, pyogenes Granulom (Konsistenz weicher).

Hautmetastasen

Sehr selten siedeln sich auch metastasierende Karzinome im Lidbereich an (ca. 1 % der malignen Lidtumoren) und können dann erstes Zeichen eines bis dahin unbekanntes Neoplasmas andernorts sein. Grundsätzlich kommen alle metastasierenden Karzinome in Betracht, meist handelt es sich jedoch um Mammakarzinome, gefolgt von Gastrointestinaltumoren, Lungenkarzinomen und Hauttumoren. Klinisch präsentieren sich Metastasen im Lidbereich sehr unterschiedlich. Am häufigsten findet sich ein solitärer, schmerzloser Knoten, in einem Drittel der Fälle eine indolente Induration und relativ selten eine ulzerierte Läsion. Bei allen Patienten mit bekanntem Tumorleiden und allen unklaren, umschriebenen Lidschwellungen sollte auch an die Möglichkeit einer Metastase gedacht werden, die dann durch eine Biopsie geklärt werden muss. Differenzialdiagnostisch kommen viele Lidtumoren infrage, vor allem Chalazion, Pilomatrixom, Basaliom, Plattenepithelkarzinom, Talgdrüsenkarzinom sowie auch ulzerierte entzündliche und granulomatöse Prozesse.

Therapie maligner Tumoren der Augenlider

Das Therapiekonzept bei Tumoren der Lider und der Periorbitalregion hängt ab von Art, Lokalisation und Ausdehnung des Tumors. Basierend auf einer sorgfältigen klinischen Untersuchung sollte eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden. Insbesondere die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Befunden ist für das weitere Vorgehen von Bedeutung. Letztendlich gibt jedoch nur die feingewebliche Untersuchung verlässliche Auskunft über die Dignität eines Tumors und die Art-diagnose! Auch ein geübter Kliniker erlebt Überraschungen. Aus diesem Grund muss prinzipiell jedes aus der Lidregion exzidierte Gewebe histologisch untersucht werden.

Welche der uns heute zur Verfügung stehenden Techniken geben das höchste Maß an Sicherheit? An erster Stelle steht ohne Zweifel die histologisch kontrollierte chirurgische Exzision. Beim Basaliom, dem häufigsten im Lidbereich anzutreffenden malignen Tumor werden die 5-Jahres-Rezidivquoten primär chirurgisch behandelter Tumoren mit 0–6 % angegeben [7, 8]. Tumorchirurgie ist funktionelle Lidchirurgie. Ziel ist Heilung vom Tumorleiden unter Erhalt der Funktion bei geringstmöglicher kosmetischer Beeinträchtigung. Der Weg muss radikal sein, vor Kompromissen ist zu warnen.

Auch die Kryotherapie hat ihre Wirksamkeit bewiesen, wenngleich sie mit höherem Komplikationsrisiko behaftet ist (Rezidiv, Narbenbildung). Die Rezidivraten kleiner kryotherapierter Basaliome (Durchmesser < 12 mm) wird mit 4,8 % [2], die größerer (Durchmesser > 10 mm) mit 18–30 % [9] angegeben. Die Lasertherapie (Argon, Erbium, CO₂) hat ihren Stellenwert beim Xanthelasma und anderen sicher nachgewiesenen benignen Veränderungen, nicht jedoch bei den malignen Veränderungen. Vor dem unreflektierten Einsatz des Lasers bei Lidtumoren muss dringend gewarnt werden – die Zahl von Tumorzidiven nach Lasertherapie von Hauttumoren ist steigend. Die photodynamische Therapie (PDT) maligner Hauttumoren ist über das Versuchsstadium nicht hinausgekommen mit bisher inakzeptabel hohen Rezidivraten. Eine Strahlentherapie ist heute nur in seltenen Ausnahmefällen indiziert.

Alternativ wird an der Verwendung topisch applizierbarer Substanzen zur Therapie periorbitaler

Tumoren gearbeitet. Bei den konjunktivalen Neoplasien sind Mitomycin, 5-Fluoruracil und Interferon α etabliert, bei den kutanen Lidtumoren sind eine Reihe teils altbekannter Substanzen in Erprobung [10]. 5-Fluorouracil hat die Zulassung für die Behandlung der aktinischen Keratose und des oberflächlichen Basalioms. Verabreicht wird es meist in 5 %-Konzentration 2 x/d für 2 Wochen. Topisches Imiquimod ist eine zugelassene Substanz zur Behandlung anogenitaler Warzen, aktinischer Keratosen und histologisch gesicherter oberflächlicher Basaliome; die Tumor-Eliminationsraten liegen bei 70–80 %. Lokale Nebenwirkungen sind, wie auch bei anderen Substanzen, nicht ungewöhnlich. Ingenolmebutat ist ein Wirkstoff aus der Garten-Wolfsmilch *Euphorbia peplus*, der als Gel zur lokalen Behandlung der aktinischen Keratose eingesetzt wird, in Studien jedoch auch einige Wirksamkeit beim Basaliom gezeigt hat. Tazaroten ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Retinoide zur äußerlichen Behandlung der Schuppenflechte und zeigt in Studien eine 30–50 %ige Regressionsrate beim Basaliom. In Kombination mit Imiquimod wird es auf seine Tauglichkeit beim Management des Lentigo-maligna-Melanoms untersucht. Diclofenac, ein Cyclooxygenase-Inhibitor hat als 3,0 %iges Gel gute Wirksamkeit bei der Behandlung der aktinischen Keratose gezeigt.

Speziell bei Patienten mit weit fortgeschrittenen, invasiv wachsenden, multilokulären oder metastasierenden Basaliomen bereitet die Therapie große Probleme, eine kurative Behandlung oder auch nur eine praktikable Tumorreduktion ist oft unmöglich. Seit 2013 ist hierfür ein neues Medikament zugelassen, Vismodegib, welches über eine Hemmung im sog. Hedgehog-Signalweg wirkt, der bei einem Großteil der Basaliompatienten aktiviert ist. In der der Zulassung zugrunde liegenden Studie [11] betrug die Ansprechrate bei 33 Patienten mit metastasierten Basaliom 30 %, bei 63 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basaliom 43 %, mit vollständigem Ansprechen bei 13 Patienten (21 %) [11].

Unerwünschte Nebenwirkungen traten in mehr als 30 % auf und bestanden aus Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie (Störung des Geschmacksempfindens), Gewichtsverlust und Ermüdung; schwere Nebenwirkungen wurden bei 25 % gesehen – sieben Todesfälle infolge von Nebenwirkungen („adverse events“) wurden beobachtet. Als Schlussfolgerung wurde festgestellt, dass Vismodegib mit

einem Tumoransprechen („tumor responses“) bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Basaliom assoziiert ist.

Tumorexzision

Die chirurgische Exzision mit histologisch kontrollierten Randschnitten bleibt die Methode der ersten Wahl beim Management periorbitaler Krebserkrankungen. Eine als sicher gutartig diagnostizierte Veränderung kann vollständig exziiert und, als exzisionale Biopsie klassifiziert, histologisch untersucht werden; der Entnahmesitus kann primär verschlossen werden. Bei klinisch unklaren Veränderungen empfiehlt sich eine inzisionale Probebiopsie, die ausreichend groß aus einem repräsentativen Teil des Tumors einschließlich eines Stückes normalen Gewebes entnommen werden sollte. Bei Benignität folgt die Resektion allseits knapp im Gesunden, bei malignem Befund mit definiertem Sicherheitsabstand. Dieser wird bei gutartigen Läsionen mit 1 mm, bei kleineren nodulären Basaliomen mit 3 mm, sonstigen Basaliomen mit 4 mm und rezidierten sklerodermiformen Basaliomen und Melanomen mit wenigstens 5 mm angegeben. Die Exzision kann bei entsprechender Lokalisation und kleineren Tumoren, z. B. einem nodulären Basaliom im mittleren Unterlid oder der Wange, einzeitig erfolgen. Dabei schließt sich die Versorgung des Defekts unmittelbar an die Entnahme an.

Bei malignen Tumoren im Bereich des medialen Lidwinkels, ausgedehnten Tumoren, Tumorrezidiven und dem sklerodermiformen Basaliom sowie einigen selteneren, hochmalignen Tumoren sollte eine zweizeitig histologisch kontrollierte Exzision durchgeführt werden. Der Defekt wird erst nach der histopathologischen Beurteilung des Präparats rekonstruiert oder bei unvollständiger Exzision nachexziiert. Paraffinschnitten ist wegen der besseren Beurteilbarkeit der Vorzug vor Kryoschnitten zu geben. Alternativ kann auch das Verfahren der „mikrographischen Chirurgie nach Mohs“ gewählt werden [12]. Hierbei werden die betroffenen Gewebeschichten schrittweise entfernt und unmittelbar histochemisch aufgearbeitet und untersucht. Das Verfahren ist technisch aufwendig und benötigt speziell ausgestattete Einrichtungen. Die Sicherheit der Methode wird jedoch als hoch angegeben. Die Rezidivrate nach primärer Basaliomexzision wird mit 2 % angegeben, die beim Basaliomrezidiv mit 5 %.

Die Rolle der Biopsie der Sentinel-Lymphknoten (SLN) beim Management von Patienten mit malignen periorbitalen Tumoren ist noch nicht klar definiert. Die als „Wächterlymphknoten“ bezeichneten Lymphknoten liegen im Lymphabflussgebiet eines malignen Tumors an erster Stelle. Sind hierher bereits Tumorzellen verschleppt worden, finden sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch weitere Metastasen in der Umgebung; sind die Wächterlymphknoten dagegen tumorfrei, ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass weitere Lymphknotenmetastasen vorliegen. Daher kommt dem Status der SLN (befallen oder nicht befallen) in der Diagnostik und dem weiteren Management dieser Tumoren Bedeutung zu [13]. Die SLN-Biopsie hat sich in den vergangenen zehn Jahren weiter entwickelt. Es werden positive SLN-Lymphknoten bei konjunktivalen und Lidmelanomen, Merkelzellkarzinomen, Meibomkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen der Lider gefunden. Weitere Evaluationen der SLN-Biopsie möglichst in Multicenterstudien sind angebracht – dies auch im Hinblick auf die Beziehung zwischen SLN-Status und Tumorrezidiven sowie Patientenüberleben.

Lidrekonstruktion

Für die Rekonstruktion eines Liddefekts stehen meist mehrere Techniken zur Auswahl, von denen die einfachste und noch erfolgversprechende gewählt werden sollte. Alter des Patienten, Beschaffenheit des Gewebes und Sehvermögen des Auges müssen berücksichtigt werden. Zunehmend kommen Verfahren zum Einsatz, die Gewebe aus der unmittelbaren Umgebung des Defekts verwenden nach dem Leitsatz: „Lidgewebe ist der beste Liderersatz“. Hautdefekte werden am besten durch Schwenk- oder Verschiebelappen geschlossen, oder, wo dies nicht möglich ist, durch ein freies Hauttransplantat, vorzugsweise aus dem Oberlid. Bei durchgreifenden Liddefekten mit Verlust beider Lidlamellen werden durch eine Art „Sandwich-Technik“ vordere (Haut und Muskel) und hintere Lidlamelle (Tarsus und Bindehaut) ersetzt, wobei wenigstens eine Schicht vaskularisiert sein muss. Haut- und Haut-Muskellappen können mit frei transplantierte Mundschleimhaut, Gewebe aus dem harten Gaumen, Nasenknorpel oder freien Tarsal- und Tarsomarginaltransplantaten kombiniert werden, entsprechend auch konjunktivale oder tarsokonjunktivale

Verschiebelappen mit freien Hauttransplantaten. Vor alloplastischen Materialien in den dünnen und filigranen Lidstrukturen muss wegen des hohen Erosions- und Infektionsrisikos gewarnt werden.

Lidkantendefekte am Unterlid bis 25 % Ausdehnung werden – ggf. nach einer temporalen Kanthotomie – primär adaptiert. Am Oberlid ist die Primäradaptation auch bei größeren Defekten bis zu 50 % der horizontalen Ausdehnung möglich und führt nach anfänglicher mechanischer Ptosis nach einigen Monaten zu sehr guten Ergebnissen.

Bei zentral gelegenen Unterliddefekten mit einer Ausdehnung von 50–60 % des Lids stellt die Bogenverschiebeplastik nach Tenzel eine sichere und einfache Rekonstruktionmethode dar [14]. Die Lidkantenreadaption wird ermöglicht durch Mobilisation des temporalen Lidwinkels und Präparation eines halbkreisförmigen Haut-/Muskellappens temporal und oberhalb des äußeren Lidwinkels, der in Richtung des Unterliddefektes verschoben wird. Der Bogen wird annähernd halbkreisförmig angelegt – vertikal eher höher als horizontal breit – und nicht zu knapp bemessen. Der horizontale Durchmesser sollte ungefähr das Doppelte der Defektbreite betragen. Es folgt die Mobilisation des gesamten Haut-/Muskellappens nach Durchtrennung des unteren Arms des temporalen Lidbändchens und der Tarsorbitalfaszie, teilweise auch der Bindehaut. Bei der Wiederherstellung des temporalen Lidwinkels ist auf eine Fixierung des neu gebildeten temporalen Unterlids mit den festen Strukturen des intakten oberen Lidbändchens bzw. des Periosts zu achten, da sonst ein Absinken des äußeren Unterlids droht.

Die Methode der Bogenverschiebeplastik lässt sich auch für die Rekonstruktion von Oberliddefekten einsetzen. Entsprechend wird der Bogen dann in Richtung Unterlid/Wange präpariert.

Bei größeren Defekten kommen die tarsokonjunktivale Verschiebeplastik nach Hughes, freie Tarsomarginaltransplantate nach Hübner oder auch die Brückenplastik nach Cutler-Beard zum Einsatz, sämtlich Methoden, die regionales Lidgewebe zur Rekonstruktion verwenden [15].

Maligne Tumoren der Orbita

Tumoren der Orbita sind selten, jedoch für ein Viertel aller Orbitaerkrankungen verantwortlich [16]. Als primäre Tumoren entstehen sie aus den unterschiedlichen Geweben innerhalb der Orbita, als sekundäre Tumoren durch Einwachsen aus der Umgebung oder auch als Fernmetastasen. Eine besondere Stellung nehmen die Tränendrüsenneoplasien ein. Die Vielfalt der Orbitatumoren ist groß, die Diagnose immer nur histologisch zu stellen [17].

Primäre und sekundäre Malignome der Orbita können alle Altersklassen betreffen und sollten immer dann in die Differenzialdiagnose einbezogen werden, wenn das klinische Krankheitsbild durch schnelle Progredienz, ohne spontane Remission oder entzündliche Veränderungen gekennzeichnet ist. Auch ein unerwarteter oder ungewöhnlicher Verlauf bei einer vermeintlich benignen Veränderung sollte an ein malignes Geschehen denken lassen [18].

Relativ häufige Orbitatumoren im Kindesalter sind (nach [19]):

- Dermoidzyste
- Hämangiom
- *Rhabdomyosarkom*
- *Neuroblastom*
- Gliom.

Malignome sind kursiv gedruckt.

Table 1. Die fünf häufigsten primären und sekundären Orbitatumoren (n. Henderson [19])

Primäre Orbitatumoren (Raumforderung)	Sekundäre Tumoren
Hämangiom	Mukozele
<i>Malignes Lymphom</i>	<i>Plattenepithelkarzinom</i>
Idiopathische Inflammation	Meningeom
Meningeom	Vaskuläre Malformation
Optikusgliom	<i>Malignes Melanom</i>

Malignome sind kursiv gedruckt

Klinische Zeichen und Symptome von Tumoren der Orbita

Das Wachsen eines Orbitatumors geht mit einer Volumenzunahme innerhalb der durch die knöchernen Orbitawände räumlich begrenzten Orbita einher und führt unabhängig von seiner Dignität zu relativ uniformen Zeichen und Symptomen. Zu den typischen Symptomen gehören die Protrusio bulbi, gegebenenfalls in Kombination mit einer vertikalen oder horizontalen Dislokation, Veränderungen der Lidsymmetrie, Motilitätsstörungen, Bindehautchemose und im Fundusbereich Stauungspapille und Aderhautfalten. Subjektiv können Doppelbilder, Visusreduktion, Gesichtsfeldausfälle und Schmerzen wahrgenommen werden. Schmerzen sind insbesondere bei der Differenzialdiagnose der Tränen-drüsentumoren ein auffälliges Symptom. Das gefürchtete adenoidzystische Karzinom geht – im Gegensatz zum pleomorphen Adenom – häufig mit Schmerzen einher.

Symptome orbitaler Raumforderungen

- Diplopie
- Visusminderung
- Druckgefühl
- Schmerzen
- Hypästhesien (selten).

Klinische Zeichen orbitaler Raumforderungen:

- Proptosis, Syn.: Exophthalmus, Protrusio bulbi (Leitsymptom)
- Enophthalmus
- Dislokation (inferior/superior, medial/temporal)
- Pulsation
- Motilitätsstörungen
- Visusminderung, Gesichtsfeldausfälle

- Bindehautchemose, Gefäßstauung
- Aderhautfalten
- Stauungspapille.

Fortschreitendes Wachstum eines Orbitatumors kann zu irreversiblen Sehstörungen, zu erschwelter Therapierbarkeit und letztendlich auch zum Tod führen. Wichtig ist es daher, erste Symptome, die auf das Vorliegen einer Orbitaerkrankung – und damit auch auf einen möglichen malignen Orbitatumor – hinweisen, ernst zu nehmen und eine zielgerichtete Diagnostik einzuleiten.

Diagnostik

Anamnese, Inspektion, Palpation und Auskultation sind die ersten diagnostischen Maßnahme, darüber hinaus immer eine vollständige ophthalmologische Untersuchung des Auges. Der Exophthalmus ist das Leitsymptom raumfordernder Orbitaprozesse. Eine Volumenzunahme des Inhalts der knöchernen Orbita führt zum Symptom des Exophthalmus. Erste diagnostische Hinweise geben die Anamnese einschließlich eines Vergleichs mit früheren Fotografien, der Lokalbefund, die Repulsion der Bulbi und die Auskultation.

„Leitfragen“ bei Orbitaerkrankungen:

- Subjektive Symptome, Beschwerden?
- Exophthalmus oder Pseudoexophthalmus?
- Exophthalmus oder kontralateraler Enophthalmus?
- Plötzlich oder langsam aufgetreten (Vorbefunde, alte Bilder)?
- Spontan oder posttraumatisch?
- Kind oder Erwachsener?
- Angeboren oder erworben (Vorbefunde, alte Bilder)?

Tabelle 2. Leitsymptome bei Orbitaerkrankungen (nach [16]).

Chirurgische Patienten (ohne endokrine Orbitopathie) Symptom	Häufigkeit
Volumeneffekt (Protrusio, Ptosis, RF)	45 %
Weichteilpathologie (Schwellung, Epiphora, ...)	20 %
Nervenbeteiligung (Schmerz, Doppelbilder, Photopsien, ...)	12 %
Sehvermögen (Verschwommensehen, Visusminderung)	11 %
Andere Symptome	7 %
Rötung	3 %
unbekannt	2 %

- Langsam oder schnell progredient?
- Schmerzhaft oder nicht schmerzhaft?
- Entzündungszeichen?
- Allgemeinerkrankungen (Schilddrüse, Tumorerleiden)?
- Voroperationen?

Raumforderungen innerhalb des Muskelkonus verdrängen das Auge axial nach anterior. Dies trifft besonders auf primäre Tumoren des N. opticus und auf das kavernöse Hämangiom zu. Liegt die Raumforderung exzentrisch (z.B. Mukozele), wird das Auge zusätzlich aus der Achse heraus verlagert; es kommt zu Doppelbildern (Diplopie), wenn die Sehschärfe noch nicht reduziert ist. Eine Dermoidzyste kommt besonders häufig im temporal-oberen Quadranten der Orbita vor. Mukozelen gehen meist vom Sinus frontalis, gelegentlich auch von den Siebbeinzellen aus und verlagern das Auge nach unten und außen. Eine Verlagerung nach medial unten lässt an einen Tumor der Tränenrüse denken. Ist das Auge nach oben verdrängt, weist dieser Befund auf eine Raumforderung am Orbitaboden bzw. im Sinus maxillaris hin.

Für die weitere Diagnostik sind bildgebende Verfahren wie Sonografie (US), Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) unverzichtbar. Die Sonografie ist nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung und eignet sich insbesondere bei Befunden in der vorderen und mittleren Orbita zur orientierenden Übersicht und für die Verlaufskontrolle. Der US kann durch die Reflexcharakteristika der Gewebe einen gewissen Einblick in die Gewebenatur einer Neubildung geben. Der Einsatz von CT und MRT hängt von der Fragestellung ab. Das CT als primäre Methode ist indiziert bei akuten Entzündungen, Traumen, fraglichen Verkalkungen, Fremdkörpern und Knochenveränderungen. Bei Tumoren ergänzen sich CT und MRT häufig oder werden gleichberechtigt angewendet, wohingegen bei Optikusveränderungen und zum Ausschluss eines Meningeoms dem MRT der Vorzug zu geben ist. Mit neuen Dünnschicht-Techniken lassen sich bereits wenige Millimeter große Raumforderungen diagnostizieren.

Eine wesentliche Erleichterung in der bildgebenden Diagnostik hat die Durchführung eines PET-CT mit ⁶⁸Ga-DOTA-TATE gebracht. Diese Untersuchung ermöglicht die Diagnosesicherung eines Meningeoms mit hoher Validität ohne histopathologische

Untersuchung, d.h. ohne eine chirurgische Intervention [20]. Generell gilt jedoch weiterhin, dass für die Artdiagnose ein histologisches Präparat unumgänglich ist. Dies wird durch eine Biopsie unter Sicht gewonnen. Gewebestanzungen aus der Orbita erbringen nur sehr kleine Gewebemengen, deren Validität im Fall eines negativen Befundes gering ist; zudem besteht Verletzungsrisiko.

Maligne Tumoren der Orbita im Kindesalter

Häufigster primärer maligner Orbitatumor im Kindesalter ist das Rhabdomyosarkom [21]. Es macht 4–8 % aller bösartigen Tumoren bei Kindern und ca. 10 % der Orbitatumoren aus [2]. Das Rhabdomyosarkom entsteht aus pluripotenten mesenchymalen Zellen, die sich normalerweise in quergestreifte Muskulatur differenzieren. Die höchste Inzidenz ist im 7. Lebensjahr zu finden, wo sich das Rhabdomyosarkom häufig mit Anzeichen einer Entzündung erstmanifestiert. Jede orbitale Erkrankung im Kindesalter sollte an einen zugrunde liegenden malignen Tumor denken lassen. Der Tumor kann überall im Weichgewebe der Orbita lokalisiert sein, meistens im supero-medialen Quadranten, und entsteht typischerweise nicht in den extraokulären Augenmuskeln. Charakterisiert ist das Rhabdomyosarkom durch schnelles Wachstum, der klassische Befund ist eine rasch progrediente, einseitige, weitgehend schmerzfreie Protrusio bulbi. Über die Hälfte der Patienten weist jedoch untypischere Befunde wie Lidschwellung, Ptosis, Karunkelschwellung oder Chemosis auf. Die Bildgebung zeigt üblicherweise eine recht gut abgrenzbare, rundliche Raumforderung mit mäßiger Kontrastanreicherung, die im Bereich des Orbitafettgewebes liegt und den Bulbus ggf. indentiert. Eine Expansion des dünnen Knochens der kindlichen Orbita ist möglich. Eine Doppler-Ultraschalluntersuchung hilft bei der Differenzierung zwischen Rhabdomyosarkom und Hämangiom, wobei letzteres eine ausgeprägte Vaskularisation zeigt. Die unverzügliche inzisionale Biopsie liefert die Diagnose – obwohl die makroskopisch vollständige Exstirpation bei gut abgrenzbaren Tumoren möglich ist – und eine systematische Ganzkörperuntersuchung (einschließlich Bildgebung und Knochenmarksbiopsie) zur Abklärung möglicher Metastasierung ist vor Beginn einer Therapie erforderlich. Ansprechpartner für Beratung und Therapiepla-

nung ist in Deutschland die Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) in Stuttgart.

Da das Stadium der Erkrankung und deren Lokalisation die wichtigsten prognostischen Faktoren für die Überlebenschance der Kinder darstellen, muss bei allen unklaren Lid- und Orbitabefunden im Kindesalter das Rhabdomyosarkom stets in die Differenzialdiagnose miteinbezogen werden. In Frühstadien kann die Erkrankung durch alleinige Chemotherapie erfolgreich behandelt werden [22]. Ausgedehntes und fortgeschrittenes Tumorstadium erfordert eine zusätzliche Strahlentherapie, die jedoch mit zahlreichen Spät komplikationen behaftet ist. Die Langzeitnebenwirkungen einer orbitalen Radiotherapie umfassen die Entwicklung einer Katarakt, eine Sicca-Symptomatik mit Hornhautaffektionen, Verlust von Hautanhangsgebilden (Zilien und Brauen), Orbitafettatrophie und, wenn die Bestrahlung in früher Kindheit erfolgt, ein vermindertes Knochenwachstum. Darüber hinaus entsteht ein Risiko für die Entwicklung radiogener periorbitaler Malignome, wie Fibrosarkom oder Osteosarkom.

Die Überlebenschancen der Kinder haben sich vor allem durch die Fortschritte in der Chemotherapie in den vergangenen 25 Jahren von 40 % auf über 90 % verbessert [23]. Auf die früher übliche Exenteratio orbitae kann vollständig verzichtet werden. Diese Zahlen zeigen, wie wichtig die möglichst frühzeitige Diagnose dieses schnellwachsenden Tumors für das weitere Leben des betroffenen Kindes ist. Bei jeder schnell progredienten, unklaren Veränderung im Lid- und Orbitabereich bei Kindern und Jugendlichen müssen daher eine unverzügliche Diagnostik mit bildgebenden Verfahren und eine Biopsie durchgeführt werden.

Sowohl ein Neuroblastom als auch eine akute myeloische Leukämie können sich durch orbitale Metastasen klinisch sehr ähnlich einem Rhabdomyosarkom mit rapide progressiver Proptosis und Entzündungszeichen manifestieren. Die Langerhans-Zell-Histiozytosen gehören ebenfalls zu einer seltenen Gruppe maligner Erkrankungen in der Orbita.

Sämtliche kindliche Tumoren der Orbita erfordern eine unverzügliche inzisionale Biopsie, systemische Untersuchungen und eine Chemotherapie, in einigen Fällen auch zusätzliche Radiotherapie. Obwohl die Prognose für das Sehvermögen bei den hämatologischen Erkrankungen generell gut ist, besteht

doch eine signifikante Mortalität, abhängig von den Befunden des Stagings vor Beginn der Therapie.

Orbitatumoren im Erwachsenenalter

Lymphome der Orbita

Lymphome sind die häufigsten malignen Neoplasien der Orbita im Erwachsenenalter. Orbitale lymphozytäre Läsionen zeigen ein weites Spektrum von benigner Morphologie mit gut organisiertem follikulärem Erscheinungsbild (sogenannte „reaktive lymphoide Hyperplasie“) über atypische lymphoide Hyperplasie bis hin zum malignen Lymphom.

Verfeinerte histologische Diagnosetechniken haben dazu geführt, dass die früher häufig als „atypische lymphoide Hyperplasie“ bezeichneten Läsionen tatsächlich Lymphome unterschiedlichen Malignitätsgrades darstellen. Die primären Lymphome der Orbita sind fast ausnahmslos Non-Hodgkin Lymphome, und die extrem seltenen T-Zell-Lymphome treten nur bei Patienten mit systemischer Erkrankung auf. Abhängig vom histologischen Typ des Lymphoms findet sich bei Patienten mit einem Orbita-Lymphom ohnehin bei der Hälfte aller Betroffenen eine systemische Beteiligung innerhalb von 6 Monaten.

Orbitale Lymphome präsentieren sich typischerweise bei über Fünfzigjährigen mit einer langsam wachsenden, schmerzlosen subkonjunktivalen Schwellung – oder, wenn tiefer in der Orbita gelegen – mit Lidschwellung, Bulbusverlagerung oder Diplopie. Das CT zeigt häufig eine mäßig gut abgrenzbare Raumforderung, auch bilateral, die den Bulbus und andere orbitale Strukturen förmlich umschließt, ohne diese zu imprimieren. Kalzifikationen und Knochenarrosion sind sehr selten.

Eine inzisionale Biopsie ist zwingend erforderlich, da CT- und MRT-Kriterien eine Unterscheidung von entzündlichen Läsionen nicht zulassen. Alle Patienten mit lymphoiden Läsionen sollten sich einem Staging unterziehen zum Ausschluss oder zur präzisen Diagnose einer systemischen Erkrankung.

Obwohl einige konjunktivale Lymphome nur langsam fortschreiten und unter Beobachtung gehalten werden können, reagieren die meisten niedrigmalignen („low-grade“) Lymphome sehr gut auf eine

fraktionierte Radiatio (2,4 Gy) oder eine orale Chemotherapie. Patienten mit „high-grade“ Lymphomen haben ein weitaus höheres Risiko einer systemischen Manifestation und benötigen üblicherweise mehrere Zyklen einer aggressiveren Chemotherapie und zusätzliche Radiatio (oft bis 3,5 Gy), um die orbitalen Läsionen zum Verschwinden zu bringen. Bei ausschließlich orbitaler Erkrankung ist die Visusprognose ausgezeichnet, Komplikationen sind ungewöhnlich. Die Überlebensrate ist abhängig vom histologischen Typ der Erkrankung und dem Staging; eine mindestens zehnjährige Nachbeobachtungszeit ist angebracht.

Tumoren der Tränendrüse

Pleomorphes Adenom der Tränendrüse

Tumoren der Tränendrüse sind relativ selten und machen nur 5–7 % aller Orbitaneubildungen aus [19, 21]. Die Hälfte der Tränendrüsentumoren sind epithelialen Ursprungs. Das benigne pleomorphe Adenom der Tränendrüse, früher auch als gutartiger Misch tumor bezeichnet, ist der häufigste epitheliale Tumor der Tränendrüse und macht ca. 53 % aller Primärtumoren der Tränendrüse, benigne und maligne zusammengenommen, aus [24].

Zu unterscheiden sind Adenome des palpebralen Teils der Tränendrüse von denen des orbitalen Anteils. Klinisch imponieren die pleomorphen Adenome des palpebralen Teils als derbe, bewegliche, indolente Knoten im lateralen Teil des Oberlids mit relativ kurzer Anamnese (meist kürzer als ein Jahr). Die weitaus häufigeren Adenome des orbitalen Tränendrüsentails zeichnen sich durch ein langsames Wachstum über mehrere Jahre, Gesichtsasymmetrie und Diplopie bei fehlenden Schmerzen aus. Hinzu kommt oft eine Protrusio bulbi mit Dislokation des Auges nach medial und inferior [25].

Die Besonderheit des pleomorphen Adenoms liegt in seiner vom diagnostischen und therapeutischen Vorgehen abhängigen, unterschiedlichen Prognose für den Patienten. Nach einer inzisionalen Biopsie steigt das Risiko eines Rezidivs um das 10-Fache [18], und auftretende Rezidive können maligne entartet sein [18, 19, 26]. Es muss daher die korrekte Diagnose anhand der klinischen und radiologischen Zeichen angestrebt werden. Wie *Rose* und *Wright* [19] zeigten, ist dies in annähernd 90 % der Fälle möglich. Unbedingt vermieden werden muss

jedoch eine inzisionale Probeexzision zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Das adäquate Vorgehen besteht in einer exzisionalen Biopsie ohne Verletzung der Pseudokapsel des Tumors. Dies wird am besten erreicht über eine laterale Orbitotomie und stumpfe Präparation des Tumors [25]. Ein solches Vorgehen reduziert das Risiko eines Rezidivs oder maligner Entartung erheblich.

Tränendrüsenkarzinome

Mit der höchsten Inzidenz in der vierten Lebensdekade ist das adenoidzystische Karzinom der Tränendrüse das häufigste epitheliale Malignom der Tränendrüse. Andere Karzinome, wie das primäre Adenokarzinom, das mukoepidermoide Karzinom, das Plattenepithelkarzinom oder die malignen Mischzelltumoren, sind bei weitem seltener. Maligne Mischzelltumoren entwickeln sich aus lange bestehenden pleomorphen Adenomen oder in Rezidiven derselben Tumoren nach deren unvollständiger Exzision.

Der Verdacht auf ein Tränendrüsenkarzinom entsteht bei persistierenden periokulären Schmerzen, Bulbusdislokation und Oberlidschwellung, die über mehrere Monate zunehmen können, sowie einer derben, nicht empfindlichen Raumforderung im Bereich der Tränendrüse. Das CT-Scan zeigt eine vergrößerte Tränendrüse, die den Bulbus umfängt, mit Ausdehnung entlang der lateralen Orbitawand und in fortgeschrittenen Fällen einer Erosion des kortikalen Knochens in der Fossa lacrimalis, sowie feine Kalzifizierungen bei einem Drittel der Patienten.

Eine Biopsie des vermuteten Tränendrüsenmalignoms sollte über eine Lidfurcheninzision erfolgen. Adenoidzystische Karzinome neigen zu perineuraler Ausbreitung, auch über die makroskopisch intraoperativ oder radiologisch erkennbaren Grenzen hinweg. Eine optimale Therapie wird kontrovers diskutiert. Als sinnvolles und praktikables Vorgehen wird heute eine chirurgische Exstirpation der Tumormasse über eine anteriore Orbitotomie, ohne Eröffnung der intakten knöchernen Orbitawände, mit nachfolgender fraktionierter Bestrahlung der Orbita und des Sinus cavernosus (ca. 55 Gy) angesehen. Wegen der häufig erst spät auftretenden Rezidive kann erst nach 20 Jahren von vollständiger Heilung gesprochen werden.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine Exenteratio orbitae zu weniger Rezidiven oder verbesserten Überlebensraten führen würde. Insgesamt ist die Langzeitprognose eine der schlechtesten aller orbitalen Malignome mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von nur 30 %.

Sekundäre orbitale Malignome

Malignome können sekundär von den Augenlidern, den Nasennebenhöhlen oder dem Augapfel in die Orbita einbrechen. Dann ist häufig eine Exenteratio orbitae, in einigen Fällen sogar mit kraniofazialen Resektionen, erforderlich.

Ausgedehnte Meibom-Karzinome und vernachlässigte Basaliome oder Plattenepithelkarzinome neigen zum Einbruch in die Augenhöhle und die Bindehautumschlagfalten und verursachen so Doppelbildwahrnehmung. Sind die Tumoren nicht mehr frei verschieblich, sondern am Knochen fixiert, weist dies auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium hin. Das Management umfasst eine diagnostische Biopsie, eine histologisch kontrollierte chirurgische Exzision und später erforderlichenfalls Radio- und Chemotherapie.

Das Aderhautmelanom ist der häufigste primäre intraokulare maligne Tumor im Erwachsenenalter. Ein Einbrechen in die Orbita erfolgt wahrscheinlich über die Venae emissariae, obwohl auch ein direktes Durchwachsen der Sklera möglich ist. Da in diesen Fällen meist eine generalisierte Erkrankung vorliegt, ist die Prognose generell schlecht. Eine Verbesserung wird durch tumorspezifische Chemotherapie erhofft.

Die extraokuläre Ausdehnung eines Retinoblastoms – des häufigsten okulären Malignoms – wird in 8 % der Fälle beobachtet und hat trotz Chemotherapie und lokaler Strahlentherapie eine schlechte Prognose.

Metastasen in der Orbita

Orbitametastasen sind für 2–3 % aller Orbitatumoren verantwortlich. Es sind hämatogene Metastasen, deren häufigste primäre Lokalisation in Brust, Prostata, Lunge, Niere und Gastrointestinaltrakt liegen. Klinisch manifestieren sich die Tumoren häufig mit schmerzhafter Protrusio und Diplopie, manchmal mit Zeichen einer orbitalen Entzündung.

Eine Ausnahme stellt der spontane Enophthalmus beim metastasierenden szirrhösen Mammakarzinom dar, bei dem es durch eine Kontraktion von Fibroblasten nicht zu einer Proptosis, sondern zu einer Retraktion des Augapfels kommt.

Seltene Malignome der Orbita mesenchymalen oder neurogenen Ursprungs

Sarkome der Orbita sind extrem selten. Das hochmaligne Osteosarkom der Orbita entsteht häufig sekundär nach einer orbitalen Radiatio im Kindesalter bei genetisch prädisponierten Personen. Ein metastasierendes Ewing-Sarkom oder ein Wilms-Tumor tritt bei Kindern auf und benötigt eine systemische Chemotherapie nach Diagnosestellung.

Fibrosarkome entstehen entweder als primäre Orbitatumoren oder als sekundäre Tumoren aus den angrenzenden Nasennebenhöhlen oder anderen vorbestrahlten Arealen. Meist ist eine Exenteratio orbitae unvermeidbar, wenn nicht eine alleinige palliative Therapie mittels Radiatio oder Chemotherapie indiziert ist. Die Prognose bezüglich Visus und Überleben ist unterschiedlich, relativ am besten für das primäre juvenile Fibrosarkom.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe anderer maligner orbitaler Tumoren, wie das maligne fibröse Histiozytom, das sich als eine gut definierte Raumforderung im supero-nasalen Quadranten manifestiert. Dieser Tumor hat selbst nach weiträumiger Exzision nach Rezidiven wegen hoher Strahlen- und Chemotherapieresistenz eine schlechte Prognose. Auch das Hämangioperizytom sollte wegen seines weiten Spektrums von relativ benigne bis zu maligne durch eine möglichst weiträumige und intakte chirurgische Exstirpation behandelt werden.

Das Leiomyosarkom, ein Tumor der glatten Muskulatur, und das Liposarkom unterschiedlicher Differenzierung stellen diagnostisch beachtliche Probleme dar; sie befallen nur extrem selten die Orbita.

Das ebenfalls sehr seltene maligne Neurilemmom kann sowohl spontan als auch in Assoziation mit einer Neurofibromatose auftreten. Es stellt sich als langsam progressive Lidschwellung oder Protrusio bulbi dar, und im CT findet sich eine relativ schlecht abgrenzbare Raumforderung. Selbst bei aggressiver Therapie haben diese Tumoren wegen ihrer Tendenz zur Invasion in die mittlere Schädelgrube und der

Ausbildung pulmonaler Metastasen eine schlechte Prognose.

Therapie von Orbitatumoren

Die Therapie von Orbitatumoren hängt von deren Art ab. Es stehen chirurgische Maßnahmen, Bestrahlung und Chemotherapie zur Verfügung. Generell gilt, dass gut abgrenzbare und damit meist gutartige Tumoren (z. B. kavernoöses Hämangiom, Zysten, pleomorphes Adenom) chirurgisch vollständig exstirpiert werden können. Chirurgisch wählen Augenärzte den anterioren oder den lateralen Zugang. Eine anteriore Orbitotomie kann transkonjunktival oder transkutan, z. B. in der Lidfurche, erfolgen. Die laterale Orbitotomie nach Kröhnlein, auch über eine Lidfurcheninzision, gibt eine sehr gute Übersicht und ist auch für tiefer in der Orbita liegende Tumoren geeignet. Je weiter ein Tumor in der Orbitaspitze liegt, umso mehr wird die Hilfe des Neurochirurgen, je weiter medial die HNO-ärztliche Vorgehensweise benötigt. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist gerade bei Orbitatumoren von großer Bedeutung und sollte bereits bei der Therapieplanung beginnen. Durch eine kombinierte onkologische Therapie hat sich beispielsweise die Prognose beim Rhabdomyosarkom, dem häufigsten primären malignen Tumor im Kindesalter, während der vergangenen Jahre drastisch verbessert.

Zu typischen Komplikationen orbitachirurgischer Eingriffe zählen sehr selten die Erblindung, darüber hinaus das Auftreten von Doppelbildern, eine Ptosis, periorbitale Hypästhesien und Störungen der Pupillomotorik. Im Hinblick auf diese relativ vielfältigen Risiken werden gut begrenzte, langsam wachsende Läsionen ohne funktionelle Beeinträchtigungen (z. B. asymptotische Hämangiome) vorerst kontrolliert. Progrediente, expansiv wachsende Tumoren, die Funktionsstörungen verursachen oder malignomverdächtig sind (Knochenarrosion, nicht abgrenzbare Ränder, Schmerzen bei Tränendrüsentumoren), müssen behandelt werden. Für eine adäquate Therapie sollte die histologische Diagnose immer angestrebt werden. Eine Ausnahme stellt das pleomorphe Adenom der Tränendrüse dar. Wegen des Risikos von Rezidiven und maligner Entartung muss hier eine inzisionale Biopsie vermieden werden.

Eine zielgerichtete Diagnostik bei den relativ seltenen Orbitatumoren umfasst die systematische Anwendung klinischer und bildgebender Untersuchungstechniken und letztendlich eine Biopsie zur histologischen Untersuchung. Die Therapie hängt von der Artdiagnose ab und reicht von kontrolliertem Zuwarten bis zu umfassenden interdisziplinären chirurgischen Eingriffen, erforderlichenfalls ergänzt durch chemo- oder radiotherapeutische Maßnahmen. Daher sollten Patienten mit Orbitatumoren an entsprechend eingerichteten Zentren diagnostiziert und behandelt werden.

Literatur

- 1 Albert D, Jakobiec F (eds) (1984) Principles and practice of ophthalmology. WB Saunders, Philadelphia
- 2 Lever W, Schaumburg-Lever G (1990) Histopathology of the skin, 7 ed. JB Lippincott, Philadelphia
- 3 Rohrbach J, Lieb W (eds) (1998) Tumoren des Auges und seiner Adnexe. Schattauer, Stuttgart
- 4 Stang A, Stegmaier C, Jöckel K (2003) Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany. Br J Cancer 89: 1205–1208
- 5 Esmaeli B et al (2012) American Joint Committee on Cancer The category for eyelid sebaceous carcinoma correlates with nodal metastasis and survival. Ophthalmology, 119: 1078–1082
- 6 Zürcher M et al (1998) Sebaceous carcinoma of the eyelid: a clinicopathologic study. Br J Ophthalmol 82: 1049–1055
- 7 Collin JRO (1976) Basal cell carcinoma in the eyelid region. Brit J Ophthal 60: 806–809
- 8 Older JJ, Quickert MH (1975) Surgical removal of basal cell carcinoma of the eyelids utilizing frozen section control. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 79: 658–663
- 9 Fraunfelder F et al (1984) Results of cryotherapy for eyelid malignancies. Am J Ophthalmol 97: 184–188
- 10 Sullivan TJ (2012) Topical therapies for periorbital cutaneous malignancies: indications and treatment regimens. Curr Opin Ophthalmol 23: 439–442
- 11 Sekulic A et al (2012) Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 366(23): 2171–2179
- 12 Mohs F (1948) Chemosurgical treatment of cancer of the eyelid: A microscopically controlled method of excision. Arch Ophthalmol 39: 43–59
- 13 Pfeiffer ML, Savar A, Esmaeli B (2013) Sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival tumors: what have we learned in the past decade? Ophthalmol Plast Reconstr Surg 29(1): 57–62
- 14 Tenzel R, Stuart W (1978) Eyelid reconstruction by semi-circular flap technique. Trans Am Soc Ophthalmol Otolaryngol 85: 1164–1169

- 15 Collin JRO (1989) A manual of systematic eyelid surgery. Churchill Livingstone, Edinburgh, 7–108
- 16 Rootman J (1988) Diseases of the orbit. Lippincott, Philadelphia
- 17 Hintschich C, Rose G (2005) Tumours of the orbit. In: Tonn J (ed) Neuro-oncology of CNS tumours. Springer, Berlin, Heidelberg, 269–290
- 18 Font RL, Gamel JW (1978) Epithelial tumours of the lacrimal gland: an analysis of 265 cases. In: Jacobiec FA (ed) Ocular and adnexal tumours. Aesculapius, Birmingham, 787–805
- 19 Henderson JW, Farrow GM (1980) Orbital tumors, 2 ed. Brian C Decker, New York
- 20 Klingenstein A et al (2014) Ga-68-DOTA-TATE PET/CT for discrimination of tumors of the optic pathway. Orbit (29): 1–7
- 21 Porterfield JF, Zimmermann LE (1962) Rhabdomyosarcoma of the orbit. Virchows Arch Path Anat 335: 329–344
- 22 Koscielniak E et al (1992) Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. Cancer 70: 2557–2567
- 23 Lieb W (1994) Tumoren der Orbita. Ophthalmologie 91: 701–716
- 24 Lund OE, Stefani FH (1993) Tränendrüsentumoren. Nova Acta Leopoldina 68: 59–74
- 25 Rose G, Wright J (1992) Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. Br J Ophthalmol 76: 395–400
- 26 Ni C et al (1982) Lacrimal gland tumours. A clinicopathological analysis of 160 cases. Int Ophthalmol Clin 22: 99–120

Maligne Tumoren der Netzhaut und der Aderhaut

U. C. Schaller, A. Klingenstein, M. M. Nentwich, A. J. Mueller

Einleitung

Aufgrund der Vielfältigkeit der aufbauenden Gewebe des Auges und seiner Anhangsgebilde bzw. der Orbita gibt es auch eine große Varianz von verschiedenen gut- und bösartigen Tumoren. Viele dieser Tumoren sind aber selten, sodass der Leser auf weiterführende Literatur verwiesen werden muss. Zu den häufigsten und wichtigsten malignen Tumoren des Auges gehören diejenigen der Netzhaut und der Aderhaut, die in diesem Kapitel behandelt werden sollen.

Maligne Tumoren der Netzhaut

Retinoblastom

Epidemiologie, Histologie, Genetik

Das Retinoblastom ist mit einer Inzidenz von etwa 1:18 000 Geburten der häufigste intraokulare Tumor im Kindesalter. Dies entspricht etwa 40 neuerkrankten Kindern in Deutschland wobei hier die 5-Jahres-Überlebensrate mit > 97 % sehr hoch ist. 25–30 % aller Retinoblastome sind bilateral. Es gibt eine familiär gehäuft vorkommende und eine sporadisch entstehende Form. Der Tumor nimmt seinen Ausgang von undifferenzierten Retinoblasten. Man unterscheidet eine gut differenzierte Tumortart (Flexner-Wintersteiner-Rosetten, M.Tso-Fleuretten) von einem wenig differenzierten Typ. Das Retinoblastom-Gen wurde auf dem Chromosom 13q14 lokalisiert. Dem Verlust oder der Inaktivierung beider Wildtyp-Allele am Locus des Retinoblastom-Gens folgt der Beginn des Tumorwachstums. In seltenen Fällen kann eine spontane Wachstumshemmung beobachtet werden (Retinom).

Klinische Symptomatik

Das häufigste erste klinische Zeichen ist die Leukokorie (heller Pupillarreflex). Schielen des befallenen Auges ist das zweithäufigste Zeichen.

Diagnostik

Die Diagnostik umfasst eine gründliche Anamnese, eine sorgfältige allgemeine Untersuchung und eine Untersuchung aller Augenabschnitte in Vollnarkose unter Eindellung. Fluoreszenzangiografie, CT, NMR und Echografie sind zusätzliche Hilfsmittel, besonders um Größe und Ausdehnung des Tumors festlegen zu können. Eine Feinnadelbiopsie oder eine diagnostische Vitrektomie ist wegen der Gefahr der dann nicht mehr beherrschbaren orbitalen Ausbreitung von Tumorzellen kontraindiziert.

Differenzialdiagnose

Verschiedene kindliche Augenerkrankungen können die Symptome eines Retinoblastoms vortäuschen (Pseudo-Retinoblastom), insbesondere, wenn eine Leukokorie besteht. Differenzialdiagnostisch müssen folgende Krankheiten in Betracht gezogen werden: okuläre Toxocariasis (25 % der Pseudo-Retinoblastome), persistierender hyperplastischer primärer Glaskörper (PHPV, 20 % der Pseudo-Retinoblastome), Morbus Coats, Frühgeborenenretinopathie (ROP), Ablatio retinae, Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger), Morbus Norrie, Medulloepitheliom.

Therapie

Unilaterale Retinoblastome werden in der Mehrzahl der Fälle erst relativ spät diagnostiziert, sodass

fast immer ein fortgeschrittener intraokularer Tumorbefund mit einer faktischen Erblindung der betroffenen Augen vorliegt. In diesen Fällen stellt die Enukleation die einzig sinnvolle Therapieoption dar. Eine Enukleation ist dazu kurativ in über 95 %. Eine bulbuserhaltende Therapie (Brachytherapie) kann erwogen werden, falls ein unifokaler Tumor bereits im Frühstadium diagnostiziert wurde. Alternativen sind Laser- und Kryotherapie.

Für bilaterale Retinoblastome muss in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund beider Augen eine individuelle Therapiestrategie entworfen werden, die eine vollständige Regression aller Tumoren beider Augen unter Erhalt eines möglichst guten Sehvermögens ermöglicht. Je früher die Diagnosestellung erfolgt, umso günstiger sind die Erfolgsaussichten. Nach Möglichkeit sollten die Tumoren primär mit lokalen Therapieformen behandelt werden. Wenn in einem Auge größere Tumoren oder eine Glaskörperaussaat vorliegen, kann eine Polychemotherapie als erster Therapieschritt zu einer Größenreduzierung der intraokularen Tumoren führen (Chemoreduzierung). Damit wird in vielen Fällen wieder eine zusätzliche lokale Therapie ermöglicht. Wird bei bilateralen Retinoblastomen die Situation angetroffen, dass ein Auge schon so stark betroffen ist, dass ein Bulbuserhalt primär nicht sinnvoll erscheint, und ist aufgrund der Befunde am besseren Auge eine Chemotherapie indiziert, kann mit der Enukleation des stärker betroffenen Auges zunächst abgewartet werden. In manchen Fällen tritt unter der Chemotherapie eine so massive Tumorregression auf, dass auch am stärker betroffenen Auge eine bulbuserhaltende Therapie möglich wird.

Weitere intensiv untersuchte Strategien sind eine superselektive intraarterielle Chemotherapie über die A. ophthalmica mit Melphalan, eine intravitreale Chemotherapie bei Glaskörperaussaat mit Melphalan und eine periokuläre Chemotherapie mit Topotecan zur Vermeidung systemischer Nebenwirkungen.

Nachsorge

Kinder mit unilateralen Retinoblastomen, die mit einer Enukleation behandelt wurden, sollten bis zum 5. Lebensjahr mindestens vierteljährlich eine Kontrolle unter Narkose des Befundes am einzigen Auge erhalten, sofern eine germinale Mutation als Ursache nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden

konnte. Bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren können gegebenenfalls auch kürzere Kontrollabstände nötig werden. Nach dem 5. Lebensjahr kann die Kontrolle der Kinder fast immer ohne Narkose erfolgen, da zum einen das Risiko für die Entwicklung neuer Tumoren wesentlich geringer geworden ist und zum anderen eine binokulare Ophthalmoskopie ohne Narkose schon relativ zuverlässig durchführbar ist.

Kinder, die mit einer Chemotherapie und einer adjuvanten Lokaltherapie behandelt wurden, sollten im ersten Jahr im Abstand von 4 Wochen in Vollnarkose untersucht werden, um eventuell aufgetretene Rezidive oder neue Tumoren zu erkennen und zu behandeln. Die Kontrollabstände können dann in Abhängigkeit vom lokalen Befund und Krankheitsverlauf gegebenenfalls verlängert werden. Es müssen jedoch bis zum 5. Lebensjahr regelmäßige Kontrolluntersuchungen in Narkose durchgeführt werden, da nur mittels Bulbusindentation während der binokularen Ophthalmoskopie die kritischen oranahen Netzhautanteile sicher kontrolliert werden können.

Metastasen

Metastasen der Retina sind äußerst selten. Gegebenenfalls sieht man auf der Ebene der sensorischen Netzhaut eine schwarze, unregelmäßig begrenzte Masse, von der auch vitreale Absiedelungen ausgehen können.

Maligne Tumoren des retinalen Pigmentepithels

Solitäre kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels imponieren als stark hyperpigmentierte bis fast schwarze, runde, flache, scharf begrenzte und fast immer periphere Veränderungen. In der solitären Form sind auch depigmentierte Lakunen und ein Halo um den pigmentierten Herd typisch. Sie sind fast immer benigne. Finden sich kongenitale Hypertrophien des retinalen Pigmentepithels bilateral, sollte unbedingt an ein Gardner-Syndrom gedacht werden (autosomal dominant vererbte adenomatöse Polyposis), welches als obligate Präkanzerose unbedingt internistisch abgeklärt werden muss.

Adenome und Adenokarzinome des retinalen Pigmentepithels sind echte Neoplasien mit benignen oder geringgradig malignen Eigenschaften und sind ebenfalls äußerst selten. Sie ahmen Melanome und bei parapapillärem Sitz auch Melanozytome nach. Im Zweifelsfall sollte kurzfristig kontrolliert werden.

Maligne Tumoren der Aderhaut

Melanom

Das Auge ist nach der Haut die häufigste Primärlokalisation eines Melanoms. Ein Melanom kann sich prinzipiell aus allen melanozytenhaltigen Strukturen des Auges entwickeln, am häufigsten tritt es jedoch in der gefäß- und melanozytenreichen Uvea auf. Das uveale Melanom kann sowohl *de novo* als auch aus präexistierenden Nävi entstehen. Bei vorbestehender Melanosis oculi, Nävus Ota und bekannter Neurofibromatose ist das Risiko, ein uveales Melanom zu entwickeln, erhöht. Diese Patienten sollten daher regelmäßig augenärztlich untersucht werden.

Epidemiologie

Das uveale Melanom stellt mit einer Inzidenz von 6 auf 1 Million Patienten den häufigsten klinisch diagnostizierten primären malignen intraokularen Tumor des Erwachsenenalters dar. Es ist eine eindeutige Abhängigkeit vom Lebensalter zu erkennen: Die Inzidenz beträgt bei Patienten, die unter 50 Jahre alt sind, etwa 3 auf 1 Million Erwachsene und bei Patienten, die über 50 Jahre alt sind, bis zu 21 auf 1 Million Erwachsene. Das uveale Melanom entsteht in der Regel einseitig und beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Familiäre uveale Melanome kommen sehr selten vor. Beidseitige uveale Melanome sind beschrieben, aber extrem selten. Das Risiko einer Melanomentwicklung bei Patienten mit dunkler Hautfarbe, insbesondere Schwarzafrikanern, ist sehr gering.

Ein Trend zur Zunahme intraokularer Melanome in den letzten 25 Jahren ist nicht erkennbar. Über den natürlichen Verlauf unbehandelter Melanome ist wenig bekannt. Eine anfänglich abwartend beobachtende Haltung führt jedoch bei kleinen melanomverdächtigen Tumoren (T1a: Durchmesser

< 10 mm, Prominenz < 2 mm) sicher nicht zur Verschlechterung der Prognose.

Histologie und Prognose

Uveale Melanome gehören nach wie vor zu den wenigen Krebsformen, die in der Regel behandelt werden, ohne dass ein Histopathologe jemals Gewebe untersuchen und dem Tumor eine auf dieser Histologie basierende Dignität und Metastasierungswahrscheinlichkeit zuordnen kann. Auch bei unserem eigenen Krankengut von circa 50–70 behandelten intraokularen Melanomen pro Jahr werden überwiegend Therapieformen durchgeführt, die nicht mit einer Gewinnung von Tumormaterial verbunden sind. Deshalb hat die Histologie uvealer Melanome sowohl für die Diagnosesicherung als auch für die Prognoseabschätzung anhand histomorphologischer Parameter erheblich an Bedeutung verloren. Trotzdem sollte natürlich jedes entfernte Tumormaterial einer histologischen Aufarbeitung zugeführt werden.

Zu den histologisch erfassbaren, prognostisch wichtigen Faktoren gehört vor allem die histopathologische Bestimmung des Zelltyps. Das Vorherrschen von sogenannten epitheloiden Zellen weist auf eine schlechtere Prognose hin, als wenn der Tumor von Spindelzellen dominiert wird. Allerdings imponieren die meisten choroidalen Melanome histopathologisch als gemischtzellige Tumoren, was diesen Prognosefaktor wiederum relativiert. Eine große Variabilität der Nukleolusgröße und/oder der Nukleusgröße sowie andere zytomorphometrische Faktoren weisen ebenfalls auf eine schlechte Prognose hin. Zu den labortechnisch erfassbaren, prognostisch wichtigen Faktoren gehören immunologische Faktoren (HLA-DR-Expression, Tumor infiltrierende Lymphozyten [TIL]), genetische Faktoren (Monosomie 3, Multiplikation von Chromosom 8q, Nachweis von Onkogen c-myc, Punktmutationen vom Suppressorgen p53), die Expression von melanomassoziierten Antigenen (S-100, Mab079, HMB-45 etc.), morphometrische und flowzytometrische Faktoren sowie Faktoren, die die Zell-Zell- bzw. die Zell-Matrix-Interaktion von Melanomzellen betreffen. Leider können diese zeitintensiven und zum Teil teuren Spezialuntersuchungen aber meist nur von Speziallaboren durchgeführt werden und sind deshalb für die klinische Routine ungeeignet.

Vor wenigen Jahren wurden die Ergebnisse einer großen histopathologischen Studie vorgelegt, die die Mikrovaskularisationsmuster choroidaler und Ziliarkörpermelanome klassifiziert und mit der Metastasenmortalität korreliert hat. Der Nachweis von „silent zones“, wie sie auch in Nävi gefunden werden, oder aber das „straight without crosslinking“ Mikrovaskularisationsmuster war in diesen Studien mit einer sehr guten Prognose korreliert. Dagegen war der Nachweis von „networks“, die aus mindestens drei zusammenhängenden „loops“ bestehen, sowie von „parallel with crosslinking“ am höchsten mit der Metastasierungsrate korreliert. Neueste Untersuchungen zeigen, dass alle histopathologisch beschriebenen Mikrozirkulationsmuster auch *in vivo* mithilfe der konfokalen Indozyanin-grün-Angiografie dargestellt werden können. Damit könnte einer der stärksten histologischen Prognosefaktoren zu einem klinisch erfassbaren Prognosefaktor konvertiert werden.

Stadieneinteilung

Im ophthalmologischen Sprachgebrauch werden choroidale Melanome in der Regel nach der Tumordicke in kleine (unter 3 mm), mittlere (3–8 mm) und große (über 8 mm) unterschieden. Dies gründet sich auf die in den USA übliche Praxis, wo Melanome bis zu einer Dicke von 8 mm mit ¹²⁵Iod-Applikatoren, größere Tumoren (über 8 mm Dicke) aber mit anderen Therapien (Eukleation, Protonenbestrahlung) behandelt werden. Viele Ophthalmologen behandeln dagegen „kleine“ choroidale Melanome, die unter 3 mm Tumordicke aufweisen, erst bei nachgewiesenem Tumorwachstum. Bei einer sofortigen Behandlung bei Diagnosestellung kleinerer melanozytärer Tumoren ist nachgewiesenermaßen das Risiko einer Fehldiagnose erhöht, während jedoch allem Wissen nach ein kontrolliertes Zuwarten (aktive Nachkontrolle) bis zum Nachweis

von Tumorwachstum die Prognose *quoad vitam* nicht messbar verschlechtert.

Gemäß der TNM-Klassifikation lassen sich uveale Melanome, wie in Tabelle 1 dargestellt, einteilen.

Klinische Symptomatik

Die Zeichen und Symptome hängen von der Lokalisation und Größe des Tumors ab. Kleine Melanome am hinteren Augenpol führen frühzeitig zu degenerativen Veränderungen der Makula über dem Tumor und zur Reduzierung der Sehschärfe. Außerhalb des hinteren Augenpols gelegene Tumoren bleiben über lange Zeit klinisch stumm und machen sich erst durch Sekundärveränderungen, wie Netzhautablösung, intraokulare Blutung, Katarakt oder Sekundärglaukom bemerkbar. Größere Melanome führen den Patienten in der Regel aufgrund von Photopsien oder anderen Sehstörungen zum Augenarzt. Schmerzen sind ausgesprochen selten und treten nur auf, wenn es zu einer massiven Erhöhung des intraokularen Druckes kommt. Weit fortgeschrittene Tumoren, die aus dem Auge heraus proliferieren und als subkonjunktivale Absiedelungen oder als Exophthalmus wahrgenommen werden, sind heutzutage selten geworden. Zwischen der Tumorentstehung und der ersten klinischen Symptomatik liegt meist eine jahrelange Latenzzeit.

Diagnostik

Die Diagnose „intraokulares Melanom“ kann in der Hand eines erfahrenen Ophthalmologen mit hoher Sicherheit alleine aufgrund klinischer Parameter gestellt werden. Den größten diagnostischen Wert bei Patienten mit verdächtiger Symptomatik hat die Untersuchung mit der Spaltlampe und dem indirekten Ophthalmoskop, ergänzt durch die standardisierte Echografie. Die Ultraschalluntersuchung des Auges im A- und B-Bild wird zur Diag-

Tabelle 1. TNM-Klassifikation uvealer Melanome (TNM 6th) [7].

Stadium	Basaler Tumordurchmesser [mm]		Tumordicke [mm]	Extraokulares Wachstum
T1	≤ 10	und	≤ 2,5	egal
T2	10 bis ≤ 16	und/oder	2,5 bis ≤ 10	egal
T3	> 16	und/oder	> 10	nein
T4	> 16	und/oder	> 10	ja

nose von uvealen Melanomen unentbehrlich, wenn der Einblick in das Auge durch Medientrübungen der Hornhaut, der Linse oder des Glaskörpers erschwert wird. Im A-Bild zeigen Melanome typische Gewebecharakteristika, im B-Bild wird extrakulARES Wachstum darstellbar. Die Echografie hat jedoch bei Tumoren von weniger als 2 mm Dicke die Grenze ihrer Auflösung erreicht.

Die falsch positive wie falsch negative Diagnose-rate beträgt an großen Kliniken mit entsprechender technischer Ausstattung und klinischer Erfahrung jeweils um 3 % und ist relativ höher bei kleinen Tumoren, bei denen deshalb in der Regel Größenwachstum als das sicherste Malignitätskriterium abgewartet wird. Weitere wichtige Untersuchungsmethoden sind die Intensivdiaphanoskopie, die Ultraschallbiomikroskopie (UBM) bei Tumoren im vorderen Augenabschnitt und die Fluoreszenz- und Indozyaningrün-Angiografie. Die Fluoreszenz-Angiografie zeigt bei klaren Medien vor allem die Auswirkungen des Tumors auf die Netzhaut-Aderhaut-Schranke und das retinale Pigmentepithel. Die Indozyaningrün-Angiografie kann über die Darstellung prognostisch signifikanter Mikrozirkulationsmuster Aufschluss über das wahrscheinliche biologische Verhalten des Tumors bezüglich Wachstum und Metastasierung geben.

Obwohl größere uveale Melanome im Auge sowohl in der CT als auch in der NMR sehr gut darstellbar sind, werden diese Untersuchungen selten eingesetzt, da größere Tumoren in der Regel keine differenzialdiagnostischen Probleme verursachen.

Eine diagnostische Biopsie intraokularer Melanome wird selten notwendig und nur sehr vereinzelt als generell notwendige diagnostische Maßnahme propagiert. Es muss bedacht werden, dass uveale Melanome histologisch sehr heterogene Tumoren darstellen und damit eine einzelne Biopsie diagnostisch nicht verwertbar sein kann, wenn sie (falsch?) negativ ausfällt. Viele Ophthalmologen halten außerdem das Risiko einer intra- oder extraokularen Verschleppung von Tumormaterial durch die Biopsie für bedenklich und wägen dies gegen den fraglichen Vorteil einer biopsischen Diagnosesicherung ab.

Durch die Möglichkeit genetischer Tests, wie zum Beispiel der prognostisch ungünstige Nachweis einer Monosomie 3, hat die Biopsie wieder an Bedeutung gewonnen.

Der P-32-Test, der früher zur Diagnose und Metastasensuche verwendet wurde, ist ganz verlassen worden.

Differenzialdiagnose

Zur Differenzialdiagnose des Aderhautmelanoms gehören: Aderhautnävus, -hämangiom, -blutung, -metastase, intraokulares Hamartom, Melanozytom der Papille, Entzündungen wie die hintere Skleritis oder degenerative Veränderungen. In der Regel lassen sich jedoch alle differenzialdiagnostisch infrage kommenden Läsionen durch die Anamnese, das klinische, echografische und/oder angiografische Bild ausschließen bzw. bestätigen (Tabelle 2).

Therapie

Noch bis vor wenigen Jahrzehnten war die Therapie der ersten Wahl für alle uvealen Melanome die Entfernung des gesamten Auges (Enukleation). Während dieser Zeit kam aufgrund einer zentralen Studie zur Metastasierungshäufigkeit nach Enukleation der Verdacht auf, dass diese Therapieoption zur Verschlechterung der Prognose *quo ad vitam* beitragen könnte. Aufgrund dieser Hypothese und weil viele Ophthalmologen der Meinung waren, dass gerade bei kleineren Melanomen ein Erhalt des Bulbus und in vielen Fällen des Sehvermögens von erheblichem Vorteil wäre, begann die Brachytherapie mit radioaktiv beschichteten Applikatoren die Enukleation als Therapie der Wahl bei kleineren und mittleren Melanomen abzulösen. Heutzutage weiß man, dass die Art der Therapie die Metastasierungsrate höchstwahrscheinlich nicht beeinflusst. Das Ziel moderner Therapiestrategien ist es deshalb, jedem Patienten die größtmögliche Sicherheit zu bieten, dass sein Tumor komplett inaktiviert wird, andererseits jedoch Auge und Sehvermögen soweit als möglich erhalten werden (Konzept der optimierten Lokalthherapie).

Die modernen Therapiemöglichkeiten für uveale Melanome sind vielfältig. Bei kleineren oder unklaren choroidalen melanozytären Tumoren wird – obwohl früher sehr kontrovers diskutiert – heute eine abwartende Haltung bis zu nachgewiesenem Wachstum empfohlen, vor allem, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Da nämlich uveale Melanome in den seltensten Fällen vor einer Therapie biopsisch angegangen werden, stellt bei kleinen

Tabelle 2. Differenzialdiagnostische Kriterien verschiedener Aderhautläsionen.

Diagnose	Patientenalter	Anamnese	Ophthalmoskopie	Echografie	Fluoreszenzangiografie
Melanom	älter	unspezifisch oder langsamer Visusverlust	pigmentiert oder amelanotisch, Lipofuszin und exsud. Ablatio diagnostisch wegweisend	niedriges Binnenecho	früh: gefleckte Hyperfluor. spät: Exsudation
Nävus	alle	asymptomatisch	pigmentiert, Drusen	hohes Binnenecho	stumm
Hämangiom	jünger	falls Visusverlust: massiv	amelanotisch	hohes Binnenecho	schnelle Anflutung und Exsudation
Aderhautblutung	meist älter	falls Visusverlust: plötzlich	scharf begrenzte Läsion, z. T. „pigmentiert“	hohes Binnenecho (falls frische Blutung: auch niedriges Binnenecho)	stumm
Hamartom	jünger	asymptomatisch	pigmentiert oder amelanotisch	hohes Binnenecho	unspezifisch
Metastase	wie Primärtumor	Primärtumor meist bekannt	amelanotisch	hohes Binnenecho unspezifisch	
Hintere Skleritis	unspezifisch	unspezifisch	amelanotisch	Skleraaufreibung	Exsudation
Degenerative Läsion	älter	asymptomatisch	scharf begrenzt, pigmentiert, Drusen	hohes Binnenecho	stumm

choroidalen melanozytären Läsionen der Nachweis von Wachstum derzeit das wichtigste Kriterium für eine Malignität dar. Andererseits konnte eindeutig gezeigt werden, dass beim kontrollierten Zuwarten bis zur Dokumentation von Wachstum keine messbare Erhöhung der Metastasierungsrate auftritt. Es ist jedoch besonders wichtig, dass diese Patienten aktiv nachkontrolliert werden, da bei diesen für den Patienten nicht sichtbaren und oft symptomlosen Tumoren oft ein reduziertes Krankheitsverständnis besteht. Ist andererseits die Größe dieser Tumoren nur unzureichend dokumentierbar, z. B. aufgrund ihrer Lokalisation (Ziliarkörper), so wird der behandelnde Arzt eher zu einer früheren Therapie als zur abwartenden Haltung tendieren.

Bei nachgewiesenem Tumorwachstum können kleine Tumoren am einsehbaren Augenhintergrund mit einer transpupillären Thermotherapie (TTT) behandelt werden. Unter Zuhilfenahme eines Ga/

Al/As Dioden-Lasers (810 nm) wird durch direkte Laserbestrahlung des Tumorgewebes eine Erhöhung der Gewebetemperatur auf circa 45–60 °C erzielt. Bei der TTT werden die Lasereffekte in Retrobulbäranästhesie durch die erweiterte Pupille mithilfe adäquater Kontaktgläser unter Sicht auf den Tumor fokussiert. Der Tumor wird auf der gesamten Oberfläche mit überlappenden Laserherden behandelt, wobei die klinisch gesund erscheinenden Randbereiche des Tumors mit mindestens 1,5 mm überlappt werden sollten. Die TTT kann als alleinige Therapie, sollte aber besser in Kombination mit anderen bisher angewandten Therapiemethoden angewendet werden. Vor allem die Strahlenapplikatoren lassen sich aus physikalischen Überlegungen heraus gut mit der TTT kombinieren, da bei ihnen die maximale Strahlendosis zum Tumorapex hin abnimmt. Bei der TTT hat der thermische Effekt dagegen sein Maximum im Bereich des Tumorapex. Mit dieser „Sandwich-Technik“ können in

Einzelfällen auch Tumoren behandelt werden, bei denen aufgrund ihrer Prominenz nach den herkömmlichen Berechnungen ein Strahlenapplikator bzw. die TTT als Einzeltherapie nicht ausreicht.

Mittelgroße Melanome werden in der Regel mit einem radioaktiv beschichteten Applikator (Brachytherapie) versorgt. Während in den USA und in Südamerika meist ^{125}I -Applikatoren verwendet werden, sind in Europa und Japan überwiegend ^{106}Ru -Applikatoren in Gebrauch. Der prinzipielle Unterschied besteht in der Art der emittierten Strahlung (^{106}Ru : Beta-Strahler, ^{125}I : Gamma-Strahler), die die damit verbundenen strahlentherapeutischen Kautelen und die maximale Eindringtiefe (^{106}Ru : 6 mm, ^{125}I : 8 mm) determiniert. Operationstechnisch sind ^{106}Ru -Applikatoren wesentlich einfacher zu implantieren, da sie vorgefertigt und damit flacher sind, während ^{125}I -Applikatoren insgesamt deutlich dicker sind und für jeden Tumor neu mit sogenannten „seeds“ beladen werden müssen, was die Handhabung wesentlich erschwert. Außerdem erlaubt die Halbwertszeit von ^{106}Ru mit etwa 2 Jahren gegenüber der Halbwertszeit von ^{125}I von etwa 30 Tagen eine Wiederverwendbarkeit der ^{106}Ru -Applikatoren für mehrere Patienten, während ^{125}I -Seeds in der Regel nur für einen Patienten Verwendung finden können und dann entsorgt werden müssen. Andere Applikatoren, die ^{60}Co (Kobalt), ^{103}Pd (Palladium), ^{90}Sr (Strontium) und andere Isotope verwenden, fanden bislang keine weitere Verbreitung.

Die Therapie großer Tumoren wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Viele Ophtho-Onkologen vertreten die Ansicht, dass die Enukleation vor allem dann als erste Therapieoption in Betracht gezogen werden sollte, wenn das Sehvermögen des betroffenen Auges bereits irreversibel geschädigt ist oder infolge der Behandlung kein brauchbares Sehvermögen erhalten werden kann. Andererseits muss beachtet werden, dass auch nichtsehende Augen kosmetisch oft besser gefallen als auch bestangepasste Prothesen. Nicht zu unterschätzen ist weiterhin die erhebliche psychische Belastung durch den Verlust eines Auges, die vor allem bei jüngeren Frauen zur signifikanten Minderung der Lebensqualität führen kann. Aus all diesen Gründen und vor allem, weil noch nie gezeigt werden konnte, dass die Enukleation einen Schutz vor einer systemischen Metastasierung bietet, neigen zunehmend mehr Ophtho-Onkologen auch bei großen

Tumoren zu einer bulbuserhaltenden Therapie, meist in Form einer Strahlentherapie. Hierzu stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, die Behandlung mit Protonen und Helium-Ionen und stereotaktische Verfahren mit dem Linearbeschleuniger, dem Cyberknife oder dem Gamma-Knife. Die Lokalexzision *ab externo* und *ab interno* wird derzeit an großen Zentren durchgeführt und ist mit einer nicht zu unterschätzenden Rate an Komplikationen verbunden. Generell kann gesagt werden, dass sowohl chirurgische als auch alle radioonkologischen (Brachytherapie, 3D-konformale Strahlentherapie und Radiochirurgie) Verfahren umso schlechtere Ergebnisse *quoad visum* erbringen, je größer die behandelten Tumoren sind.

Während man bei der Protonenbestrahlung über mittlerweile mehr als 10 Jahre Erfahrung bei der Behandlung von uvealen Melanomen verfügt, besteht der wesentliche Nachteil dieser Methode darin, dass sie nur in Verbindung mit Großanlagen (Protonenbeschleuniger) durchgeführt werden kann. Diese Anlagen sind extrem teuer und aufwendig zu betreiben und dementsprechend sehr selten vorhanden. In Deutschland ist ein Protonenbeschleuniger für einen entsprechenden Einsatz erst seit 1998 in Betrieb, allerdings werden dort zurzeit keine großen Melanome behandelt, sondern nur solche, die eine maximale Dicke von 4 mm besitzen. Für die Behandlung werden in der Regel zunächst im Rahmen einer Operation die Tumorgrenzen auf der Sklera (Lederhaut) des betroffenen Auges mit Tantalum-Clips markiert. Anschließend muss sichergestellt werden, dass das betroffene Auge über mehrere Bestrahlungszyklen (in der Regel fünf Zyklen an fünf aufeinander folgenden Tagen) stabilisiert wird, was überwiegend durch eine für jeden Patienten individuell angefertigte Gesichtsmaske in Verbindung mit einer Fixationslampe und einer CCD-Kamera gewährleistet wird. Dann kann eine Lokalisation des Tumors in der CT erfolgen und der Bestrahlungsplan erstellt werden.

Dagegen sind radiochirurgische Verfahren sowohl vom Geräteaufbau als auch vom Behandlungsablauf wesentlich einfacher. Bei dem Bestrahlungsmodus mit dem Gamma-Knife handelt es sich um eine stereotaktische Einzeldosis-Präzisionsbestrahlung. Das System besteht aus einer Strahlungsseinheit und einem hydraulisch steuerbaren Lagerungstisch. Die ionisierende Strahlung wird von 201 feststehenden ^{60}Co -Quellen erzeugt, die in Form von

fünf Ringen angeordnet sind. Durch diese Anordnung ist es möglich, die 201 relativ schwachen Einzelstrahlenbündel in einem Fokus und damit im Zielvolumen (Tumor) zu konzentrieren. Das in diesem Fokus liegende Zielvolumen wird mit der erforderlichen Dosis bestrahlt, während umgebendes Gewebe nur einer (idealerweise unter der Schädigungsgrenze liegenden) wesentlich geringeren Teildosis ausgesetzt ist (Brennglaseffekt). Zur radiochirurgischen Behandlung wird dem Patienten in Lokalanästhesie ein sogenannter stereotaktischer Rahmen an der Kalotte befestigt. Anschließend erhält der Patient auf der zu behandelnden Seite eine retrobulbäre Anästhesie mit dem Ziel einer kompletten Bulbusakinesie. Nachdem die aktive Bulbusmotilität komplett aufgehoben ist, wird eine hochauflösende MRT (3D-MPR, T2w) angefertigt. Anhand dieser Bilder wird das Zielvolumen so definiert, dass es den Tumor mit Sicherheitssaum einschließt. Anschließend werden die Bestrahlungsparameter berechnet.

Die Erfahrungen mit dem Linearbeschleuniger decken sich prinzipiell mit denen des Gamma-Knife, eventuell kann jedoch durch die damit mögliche Fraktionierung ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als bei der Bestrahlung mit dem Gamma-Knife, die als Einzeitbehandlung durchgeführt wird, erzielt werden. Eine Fraktionierung macht jedoch wieder den Einsatz von Fixationshilfen für die Augenstabilisierung über mehrere Tage hinweg notwendig. Jedoch ist mit der Strahlenapplikation am Linearbeschleuniger eine etwas homogenere Dosisauslastung des Zielvolumens im Vergleich zum Gamma-Knife möglich. Seit Kurzem wird als radiochirurgische Behandlungsmethode die bildgeführte, robotergestützte Präzisionsbestrahlung mit dem Cyberknife bei Patienten mit uvealen Melanomen durchgeführt. Bei der Cyberknife-Technologie handelt es sich um die Verbindung zweier Komponenten. Die Bestrahlungseinheit besteht aus einem leichten und kompakten Photonen-Strahler (6 MeV LINAC, Dosisrate 6 Gy/Minute), der an einen sechsgelenkigen Roboterarm gekoppelt ist. Bei dieser rahmenlosen Technik werden Kopfbewegungen des Patienten mit einer individuellen Kopfmaske minimiert und das Auge mit einer retrobulbären Anästhesie unmittelbar vor der Planungs-CT ruhiggestellt. Ein computergestütztes Lokalisationssystem vergleicht kontinuierlich die Lage des Patienten mit den Ausgangsbildern der

Planungs-CT, um die höchstmögliche Präzision während der gesamten Behandlung zu gewährleisten. Auch hier erhält der Patient auf der zu behandelnden Seite eine retrobulbäre Anästhesie mit dem Ziel einer kompletten Bulbusakinesie. Nachdem die aktive Bulbusmotilität komplett aufgehoben ist, wird eine hochauflösende MRT (3D-MPR, T2w) und ein CT angefertigt. CT und MRT werden mit einer speziellen Software fusioniert. Anhand dieser Bilder wird das Zielvolumen so definiert, dass es den Tumor mit Sicherheitssaum einschließt. Anschließend werden die Bestrahlungsparameter berechnet.

Die bisherigen klinischen Erfahrungen und Behandlungsergebnisse sind sehr vielversprechend. Längere Nachbeobachtungen sind allerdings notwendig, um diese Bestrahlungstechnik für uveale Melanome endgültig bewerten zu können. Welches der genannten Verfahren von welchem Ophthalmologen bevorzugt wird, ist letztlich auch von der Verfügbarkeit der Geräte sowie von theoretischen strahlenbiologischen Überlegungen, die mit dem Radioonkologen diskutiert werden müssen, abhängig (Tabelle 3).

Nachsorge

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines uvealen Melanoms ist eine nachweisbare Fernmetastasierung relativ selten (< 2 %). Trotzdem sollte bei allen Patienten bei Diagnosestellung und vor einer Therapieeinleitung ein Metastasenscreening durchgeführt werden, da dadurch in Einzelfällen die Primärtherapieentscheidung beeinflusst werden kann. Eine Fernmetastasierung tritt in Abhängigkeit von der Tumordicke mit unterschiedlicher Häufigkeit, dann jedoch typischerweise innerhalb der ersten 5 Jahre nach einer Lokalthherapie des Primärtumors auf (Tabelle 2). Weil ein Lymphgefäßsystem im Auge und der Orbita fehlt, erfolgt die Metastasierung praktisch immer hämatogen.

Das höchste Risiko für das Auftreten von klinisch erfassbaren Fernmetastasen besteht im 2. und 3. Jahr nach erfolgter Lokalthherapie und dann erfolgt sie primär zu 95 % in die Leber, seltener in das ZNS und andere Organe. Spätmetastasen nach mehr als 10 Jahren sind ebenfalls beschrieben, insgesamt ist das Risiko für eine Metastasierung nach diesem Zeitraum jedoch eher selten. Beim Nachweis von Fernmetastasen beträgt die mittlere Überlebenszeit

Table 3. Therapeutische Möglichkeiten bei intraokularen Melanomen entsprechend Tumorcharakteristika und Zugänglichkeit.

Lokalisation	Therapeutische Möglichkeiten
Iris	Lokale Exzision
Ziliarkörper	Lokale Exzision Lokale Bestrahlung mit Applikator Stereotaktische Bestrahlung (z. B. Cyberknife, Gamma-Knife) Enukleation
Aderhaut	Lokale Bestrahlung mit Applikator (Brachytherapie mit Ru-106 oder I-125) Protonenbestrahlung mit 3D-Darstellung Stereotaktische Bestrahlung (z. B. Cyberknife, Gamma-Knife) Transpupilläre Thermotherapie (TTT) Lokale Resektion (Exo-/Endoresektion) Enukleation Exenteratio orbitae

ohne Therapie im Mittel 6–7 Monate. Eine nachgewiesenermaßen wirksame medikamentöse Therapie gibt es derzeit nicht. Beim Auftreten einer systemischen Metastasierung muss in Absprache mit dem Patienten das sinnvollste Vorgehen besprochen werden. Beim Vorliegen von solitären Lebermetastasen sollte eine chirurgische Resektion erwogen werden.

Da sich die medikamentöse Therapie für eine systemische Metastasierung immer noch schwierig gestaltet, sind – nicht zuletzt auch aus psychologischen und volkswirtschaftlichen Gründen – internistische Nachsorgeuntersuchungen in halb- bis einjährigem Abstand ausreichend. In Einzelfällen, z. B. bei Hochrisikomelanomen (Sklera-Infiltration, Tumordicke > 8 mm und/oder Lokalisation im Ziliarkörper) sollten kürzere Intervalle gewählt werden. Da das uveale Melanom vor allem bei kleinen Tumoren insgesamt eher selten und dann fast ausschließlich in die Leber metastasiert, sollten bei der Metastasensuche wenig invasive und kostengünstige Screeningmethoden, wie Oberbauchsonografie und Bestimmung der Lebertransaminasen, den Vorrang vor teuren und belastenden Untersuchungen wie CT und NMR haben. Ein verlässlicher serologischer Tumormarker für das metastasierte uveale Melanom wird derzeit noch nicht in der klinischen Routine verwendet. Mögliche Tumormarker stellen das Protein „Melanoma inhibitory activity“ (MIA), Osteopontin und S-100 dar. Die Analyse ihrer Sensitivität und Spezifität sind Bestandteil intensiver klinischer Untersuchungen.

Eine interessante neue Screeningmethode ist das PET/CT, in dem die im CT dargestellten anatomischen Strukturen mit den in der Positronen-Emissions-Tomografie deutlich werdenden metabolischen Aspekten kombiniert dargestellt werden. Mittels PET/CT-Untersuchung können während eines Untersuchungsgangs sowohl hepatische als auch extrahepatische Metastasen mit hoher Sensitivität detektiert werden.

Metastasen des uvealen Melanoms sprechen auf die verwendeten Chemotherapie-Protokolle deutlich schlechter an als jene des kutanen Melanoms. Berichte über die intraarterielle hepatische Chemotherapie von Lebermetastasen zeigten ein medianes Überleben von 12–14 Monaten. Eine erfolgversprechende Therapie scheint die komplette Resektion von solitären hepatischen Metastasen, gegebenenfalls gefolgt von einer intraarteriellen hepatischen Chemotherapie (Fotemustin und/oder Dacarbazin und Cisplatin), zu sein (medianes Überleben 22 Monate).

Die derzeit am Erfolg versprechendste systemische Therapie ist die Kombination von Gemcitabin und Treosulfan.

Eine weitere Methode stellt die transarterielle Chemoembolisation dar.

Die selektive Interne Radio-Therapie (SIRT) könnte eine weitere interessante Methode zur Behandlung von Lebermetastasen des metastasierten uvealen Melanoms darstellen.

Metastasen

Metastasen extraokularer Primärtumoren in das Auge sind immer Ausdruck für ein fortgeschrittenes Stadium einer generalisierten malignen Erkrankung. Aus Autopsieserien weiß man, dass eigentlich Aderhautmetastasen und nicht uveale Melanome der häufigste intraokulare Tumor des Erwachsenen sind. Allerdings werden Aderhautmetastasen klinisch in weit geringerer Frequenz diagnostiziert. Dies liegt zum einen daran, dass sie oft asymptomatisch sind, zum anderen daran, dass im präfinalen Stadium eines Tumorleidens die ophthalmologische Untersuchung nicht mehr zur Routine gehört.

Das klinische Bild der uvealen Metastasen variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation im Auge. Läsionen am hinteren Pol gehen oft mit einem schleichenden Funktionsverlust einher, periphere Läsionen sind dagegen fast immer asymptomatisch. Ophthalmoskopisch imponieren Aderhautmetastasen als homogene, gelblich cremige, fast immer kreisrunde und nur mäßig prominente Läsionen. Differenzialdiagnostisch muss vor allem ein amelanotisches Melanom in Betracht gezogen werden. Andere Differenzialdiagnosen umfassen den amelanotischen Nävus der Aderhaut, Aderhauthämangiom, Aderhautosteom, intraokuläres Lymphom und die Skleritis posterior.

Bei weiblichen Patienten ist das Mammarkarzinom häufigster Primärtumor, bei Männern das Bronchialkarzinom. Andere häufige Primärtumoren sind gastrointestinale Karzinome, Nierenkarzinom, Hautmelanom und das Prostatakarzinom.

Da Aderhautmetastasen fast immer in späten Stadien der generalisierten Tumorerkrankung auftreten, nur sehr langsam an Größe zunehmen, oft asymptomatisch sind und die Patienten in der Regel bereits unter Chemotherapie stehen, wird man sinnvollerweise mit zusätzlichen aufwendigen Therapien zurückhaltend sein. In Einzelfällen kann eine Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie erwogen werden.

Literatur

- 1 Biewald E, Holdt M, Bornfeld N (2014) Neue Therapiestrategien beim Retinoblastom. *Ophthalmologie* 111: 379–382
- 2 Damato B (2000) *Ocular tumors. Diagnosis and treatment*. Butterworth Heinemann, Oxford
- 3 Jager M, Niederkorn J, Ksander B (2005) *Uveal melanoma. A model for exploring fundamental cancer biology*. Taylor & Francis
- 4 Klingenstein A, Haritoglou I, Schaumberger MM et al (2011) Receiver operating characteristic analysis: calculation for the marker 'melanoma inhibitory activity' in metastatic uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 21(4): 352–356
- 5 Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM et al (2010) Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 20(6): 511–516
- 6 Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ et al (2013) Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36: 158–165
- 7 Kujala E et al (2005) *Ophthalmology* 112: 1135–1144
- 8 Muacevic A, Nentwich MM, Wowra B et al (2008) Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat* 7(5): 369–374
- 9 Mueller AJ, Freeman WR, Schaller UC et al (2002) Complex microcirculation patterns detected by confocal indocyanine green angiography predict time to growth of small choroidal melanocytic tumors: MuSIC Report II. *Ophthalmology* 109(12): 2207–2214
- 10 Naumann GOH (1997) *Pathologie des Auges*. Springer, Berlin
- 11 Reiniger IW, Wolf A, Welge-Lüssen U et al (2007) Osteopontin as a serologic marker for metastatic uveal melanoma: results of a pilot study. *Am J Ophthalmol* 143(4): 705–707
- 12 Shields JA, Shields CL (1999) *Atlas of intraocular tumors*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- 13 Singh AD, Damato B, Peér J et al (Hrsg) (2007) *Clinical ophthalmic oncology*. International ophthalmology clinics. Tumors. Saunders Elsevier, Philadelphia

Malignome des Gehörgangs, des Mittel- und Innenohrs

C. Matthias, F. Zimmermann

Malignome im Bereich des Gehörgangs und der Felsenbeinpyramide können aufgrund der verschiedenartigen Gewebe in diesem Bereich sowohl epithelialen als auch adenomatösen, neuralen oder mesenchymalen Ursprungs sein [1]. Zahlenmäßig am häufigsten ist das Plattenepithelkarzinom des Gehörgangs, welches in der Regel im Bereich des knöchernen Gehörgangs entsteht [1, 2]. Häufig ist aber aufgrund der geringen Barriere zum Mittelohr ein frühzeitiger Tumoreinbruch in das Mittelohr auszumachen und dann nicht mehr festzustellen, wo der Tumor primär entstanden ist. Aufgrund der anatomischen Enge zu vitalen Strukturen innerhalb der Felsenbeinpyramide, insbesondere der A. carotis interna und der V. jugularis, und der engen Nachbarschaft der Felsenbeinpyramide zum Sinus cavernosus und endokraniellen Strukturen liegt bei diesen Tumoren bereits bei einer relativ geringen Tumorausdehnung sehr oft eine lokale Irresektabilität vor. So ist auch bei kleinen Tumoren dieser Region, wenn man sich denn für ein chirurgisches Vorgehen entscheidet, zumeist eine subtotale oder totale Petrosektomie durchzuführen [1–5, 8]. Dabei sind jedoch die histopathologischen und prognostischen Aspekte genauestens zu berücksichtigen, da nicht in jedem Fall eine radikale, vollständige Tumorsektion erforderlich ist [6].

Die Operation sollte durch einen speziell in Eingriffen an der lateralen Schädelbasis erfahrenen Chirurgen und in der Regel in enger Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen durchgeführt werden. Bei inkompletter Resektion, knappen Resektionsrändern, ausgedehnten und rezidierten Tumoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie, bei primär irresektablen Tumoren oder funktionell kaum operablen Patienten eine primäre Strahlentherapie

durchgeführt werden, im Einzelfall auch eine simultane Radiochemotherapie [1, 2, 7, 9].

Epidemiologie

Primäre Malignome des Gehörgangs und des Mittelohrs sind sehr selten, sodass größere epidemiologische Studien kaum vorhanden sind. Die Inzidenz wird auf etwa 1 : 1 000 000 pro Jahr geschätzt. Dabei scheinen maligne Tumoren als Ursache für chronische otologische Beschwerden in ca. 1 : 10 000 vorzuliegen. Maligne Tumoren dieser Region stellen mit ca. 0,2 % aller bösartigen Tumoren der Kopf-Hals-Region eine wirkliche Rarität dar [2]. Plattenepithelkarzinome machen mit ca. 70 % die häufigste Entität aus, gefolgt von Speicheldrüsentumoren, Sarkomen und Metastasen anderer Tumoren [2, 10]. Als Ursache werden Sonnenexposition für die äußeren und Strahlenexposition für die inneren Tumoren diskutiert. Häufiger liegt eine tumoröse Infiltration aus der Umgebung vor, z. B. von der Haut oder der Glandula parotidea. Innenohrmalignome sind noch seltener.

Männer sind häufiger als Frauen betroffen (ca. 3 : 1) und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren.

Klassifikation

Eine allgemeingültige TNM-Klassifikation nach der UICC gibt es für Mittelohrtumoren nicht. Breite Verwendung finden allerdings das Stagingssystem der Universität Pittsburgh [11] und die in Anlehnung an die TNM-Klassifikation von Clark vorge-

schlagene Klassifikation [12]. Diese sieht wie folgt aus:

T-Klassifikation

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor auf Ursprungsort begrenzt, keine Fazialisparese, keine Knochendestruktion

T2: Tumor über den Ursprungsort hinausgewachsen, klinisch Zeichen einer Fazialisparese oder Nachweis einer Knochendestruktion, keine Überschreitung der Organgrenzen

T3: Extratemporale, aber extrakranielle Ausdehnung mit Organüberschreiten, z. B. auf Parotis, Kiefergelenk, Haut

T4: Extratemporale, nach intrakraniell reichende Ausdehnung

NM-Klassifikation entsprechend der in den übrigen Bereichen der Kopf-Hals-Region gültigen Klassifikation

Die Klassifikation entsprechend Pittsburgh Staging modifiziert nach *Hirsch* für die Tumoren des Gehörgangs [11]:

T-Klassifikation

T1: Tumor auf den Gehörgang begrenzt, keine Knocheninfiltration oder Hinweise auf Weichgewebsinfiltration

T2: Tumor mit Nachweis einer Knocheninfiltration im Bereich des Gehörgangs ohne Überschreiten der Strukturen, oder radiologische Zeichen der begrenzten Weichgewebsinfiltration (< 0,5 cm)

T3: Tumor mit kompletter Knochendestruktion im Bereich des Gehörgangs mit begrenzter Weichgewebsinfiltration (< 0,5 cm), oder mit Infiltration des Mittelohrs bzw. Mastoids

T4: Tumor mit Infiltration von Cochlea, Karotiskanal, medialer Begrenzung des Mittelohrs, Dura oder Foramen jugulare, bzw. Patient mit Fazialisparese, bzw. extensiver Weichgewebsinfiltration (> 0,5 cm)

N Die Infiltration von Lymphknoten gilt als schlechtes prognostisches Zeichen und führt zu entsprechend hohen Klassifikationen (T1 N1 = Stadium III; ab T2 N1 = Stadium IV)

M Klassifikation entsprechend der in den übrigen Bereichen der Kopf-Hals-Region gültigen Klassifikation

Symptome

Typische, aber nicht beweisende und vor alle differenzialdiagnostisch nicht weiterführende Symptome sind eine Otorrhö, Otagie und Hörverlust [2]. Je nach Primärlokalisierung des Tumors können die Frühsymptome mit entzündlichen Erkrankungen im Bereich des Gehörgangs bzw. Mittelohrs verwechselt werden, da hier auch eine Beeinträchtigung des Schallleitungsapparats durch Arrosion der Gehörknöchelchenkette, Erguss oder Gehörgangsverlegung auftritt. Eine knöcherne Destruktion von Innenohrstrukturen führt dann zur entsprechenden Innenohrschwerhörigkeit bzw. Ausfall der Gleichgewichtsfunktion, eine Infiltration im Bereich des N. facialis zur Gesichtsnervenlähmung. Bei Infiltration im Bereich des Foramen jugulare können die hier verlaufenden Nerven (N. vagus, N. accessorius, N. glossopharyngeus) mit den entsprechenden Funktionsstörungen, wie Stimmlippenlähmung, Schluckbeschwerden und einer Lähmung der schulterhebenden Muskulatur, verbunden sein.

Klinische und bildgebende Untersuchungen

Auch bei der klinischen Untersuchung ist eine Differenzierung von Malignomen gegenüber entzündlichen Prozessen häufig nicht möglich. Erst bei einem größeren Tumor bzw. deutlich vergrößerten regionalen Lymphknoten ist bereits klinisch ein Gehörgangs- oder Mittelohrkarzinom diagnostizierbar. In der bildgebenden Diagnostik hat die Computertomografie die früher eingesetzten konventionellen Übersichtsaufnahmen komplett ersetzt. Hiermit können vor allem ossäre Destruktionen in ihrer Ausdehnung zuverlässig beurteilt werden. Zur Klärung einer Tumorausdehnung entlang der Dura, nach intrakraniell oder in die zervikalen Weichteile (z. B. Glandula parotidea) und zuweilen auch zur frühzeitigen Abgrenzung von entzündlichen Prozessen gerade bei Veränderungen im Bereich des Mittel- und Innenohrs ist ergänzend eine Kernspintomografie wertvoll, vor allem für die Planung lokaler operativer Eingriffe oder der perkutanen Strahlentherapie [13, 15]. Häufig ist dann eine histologische Diagnostik entweder direkt über den Gehörgang oder durch eine Probetympanotomie erforderlich, um eine Differenzierung versus entzündlichen Prozessen wie Cholesteatom, Meningitis und der Wegener'schen Granulomatose vornehmen zu können.

Chirurgische Aspekte

Bei der operativen Therapie von Felsenbeinmalignomen ist das vorrangige Ziel die radikale Tumorentfernung mit histologisch gesicherter vollständiger Resektion [2–5]. Neben den bereits oben angeführten benachbarten Strukturen, die eine lokale Irresektabilität bedingen können, sind in der Felsenbeinpyramide insbesondere der N. facialis und die V. jugularis, vor allem aber auch die A. carotis interna in ihrem Verlauf zu beachten. Je nach Tumorausdehnung ist eine Felsenbeinteilresektion oder eine subtotale bis totale Petrosektomie notwendig. Meist ist dann auch eine Fazialisresektion erforderlich. Der Defekt sollte, wenn möglich, mit einem Nerveninterponat direkt mikrochirurgisch überbrückt werden. Wenn dies nicht möglich oder ohne Erfolg ist, kommen stattdessen sekundär andere rehabilitative Maßnahmen wie Blepharoplastiken, Augenbrauenzügelung und Mundwinkelzügelung infrage.

Gehörgangstumoren können, wenn sie im Frühstadium entdeckt werden, unter Erhalt des Trommelfells, in Einzelfällen sogar nach Rekonstruktion einer umschrieben entfernten Gehörgangswand reseziert werden. Bei einer Ausdehnung bis nahe an das Trommelfell ist in der Regel eine komplette Trommelfell- und Gehörknöchelchenresektion sowie Resektion des knöchernen Gehörgangs inklusive der Hinterwand des Kiefergelenks erforderlich, sodass eine Radikalhöhle resultiert. Bei ausgedehnter Befall des Mittelohrs ist eine Felsenbeinteilresektion entweder unter Erhalt des Labyrinthblocks oder mit Resektion des gesamten knöchernen Labyrinthblocks erforderlich.

Etwa 10 % der Gehörgangskarzinome stellen jeweils das Adenokarzinom und das adenoidzystische Karzinom dar. Beide gehen von drüsigen Strukturen im Bereich des Gehörgangs oder des Mittelohrraums aus. Beim Adenokarzinom gelten prinzipiell dieselben Vorgehensweisen wie beim Plattenepithelkarzinom, nur sollte hier beachtet werden, dass aufgrund der geringeren Strahlensensibilität der operativen Sanierung eine noch größere Bedeutung zukommt.

Bei adenoidzystischen Karzinomen gelten die Besonderheiten, die auch für adenoidzystische Karzinome der Parotis beschrieben sind. Diese sind das typische Wachstum entlang der Nervenscheiden

und die frühzeitige hämatogene Metastasierung. Die Tumoren können auch sehr langsam progressiv sein, weshalb ein aggressives therapeutisches Vorgehen sowohl operativ als auch strahlen- oder chemotherapeutisch vor allem bei metastasierten Tumoren sorgfältig überdacht werden sollte. Da der nicht selten über viele Jahre gehende Verlauf dieser Erkrankung durch die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen häufig nicht wesentlich beeinflusst werden kann, wird heute jegliches therapeutische Vorgehen, welches mit erheblichen Funktionsstörungen einhergeht, sehr kritisch gesehen.

Lymphabfluss

Da der Lymphabfluss aus der Felsenbeinpyramide im Wesentlichen über parotideale, retroaurikuläre, zum Teil aber auch über okzipitale Lymphknoten in die etwas weiter kaudal liegenden zervikalen Lymphknoten entlang der V. jugularis drainiert, gehört ab einem Tumorstadium c/pT2 bzw. bei allen Tumoren des äußeren Gehörgangs neben der Neck Dissection zumeist auch eine Parotidektomie mit zum onkochirurgischen Konzept [2–5]. Je nach Ausdehnung werden zwischen 20 % und 40 % Lymphknotenmetastasen in der Literatur beschrieben. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder klinischen bzw. bildgebenden Hinweisen auf einen Befall der lokoregionalen Lymphknoten sollten Resektionen der regionalen Lymphknoten nach denselben Regeln wie bei anderen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region erfolgen (siehe Kapitel Neck Dissection).

Strahlentherapie

Bei ausgedehnten Tumoren, bei denen Resektionen zu beträchtlichen funktionellen Einbußen führen, kann eine primäre Strahlentherapie durchgeführt werden. Auf der Basis einer CT-Planung erfolgt eine perkutane, sogenannte konformale Radiotherapie bis zu Gesamtdosen von 55–60 Gy in werktäglichen Einzeldosen von 2,0–2,75 Gy innerhalb von 4–6 Wochen. Die regionalen Lymphbahnen werden auch elektiv wegen des hohen Risikos eines Tumorbefalls bis zu Gesamtdosen von circa 50 Gy mit in das Zielgebiet einbezogen. Mit dieser Therapie kann eine lokale Progressionsfreiheit von circa 50 % nach bis zu 10 Jahren erzielt werden, sodass

auch die alleinige Strahlentherapie eine kurative Chance bietet. Limitierend sind die Toleranzdosen der umgebenden Strukturen, allen voran die der durch die Schädelbasis ziehenden Hirnnerven, weshalb selten mehr als 60 Gy appliziert werden.

Eine adjuvante Strahlentherapie sollte bei allen lokal fortgeschrittenen Tumoren (ab T2) und bei knappem oder sogar tumorbefallenem Schrittrand diskutiert werden [2, 16]. Hierbei werden Gesamtdosen von circa 54 Gy in konventioneller Fraktionierung appliziert. Eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle scheint hiermit möglich, ein vollständiger Ausgleich der schlechten Prognose bei positivem Schrittrand hingegen vermutlich nicht [7, 9, 17].

Eine kombinierte Radiochemotherapie ist bei weit fortgeschrittenen Tumoren indiziert, sowohl in primärer wie in postoperativer Situation. Vor allem im Rahmen einer primär konservativen Therapie lokal fortgeschrittener Tumoren (ab T3 bzw. N1) bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand sollte sie angeboten werden [2, 16]. Entsprechend den Daten zur Therapie plattenepithelialer Karzinome anderer Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich sollte dann ein platinbasiertes Schema eingesetzt werden (z. B. zwei Zyklen mit je 5 x 20 mg/m² Cisplatin simultan zur Strahlentherapie).

Prognose

Aufgrund der Seltenheit der Felsenbeinmalignome sind detaillierte Aussagen über die Prognose nur sehr schwer zu treffen. Generell kann aber davon ausgegangen werden, dass bei einer primären operativen Sanierung von einer recht guten Heilungsaussicht ausgegangen werden kann [2]. Da Gehörgangstumoren meist frühzeitiger entdeckt werden als Felsenbeintumoren anderer Lokalisation, haben sie eine bessere Prognose. Für plattenepitheliale Karzinome werden je nach Tumorgöße und Tumorausdehnung Überlebensraten nach 5 Jahren zwischen 20 % und 100 % angegeben. Für kleine Tumoren (T1–2 N0) können durch operative wie radioonkologische Behandlungen Überlebensraten nach 5 Jahren von bis zu 100 % erzielt werden, wobei das krankheitsfreie Überleben bei circa 75 % liegt. Für fortgeschrittene Tumoren liegen die Überlebensraten zwischen 70 % (T3-Tumor) und lediglich 35 % (T4-Tumor und Tumorrezidive) nach

5 Jahren, mit krankheitsfreien Raten von circa 40 % bzw. unter 30 % [2, 9, 17, 18, 19]. Prognostisch relevant ist dabei neben dem primären Tumorstadium auch die Tumorfreiheit des Resektionsrandes (Reduktion der Überlebensrate um 50 % bei tumorbefallenem Schrittrand). Das größte Problem stellen zumeist die lokalen, oftmals nur schwer behandelbaren Tumorrezidive dar, Metastasen sind hingegen selten zu beobachten und nicht der Grund für die hohe Mortalität der Erkrankung.

Literatur

- 1 Devaney KO, Boschmann CR, Willard SC et al (2005) Tumours of the external ear and temporal bone. *Lancet Oncol* 6: 411–420
- 2 Gidley PW, DeMonte F (2013) Temporal bone malignancies. *Neurosurg Clin N Am* 24: 97–110
- 3 Carlson ML, Thom JJ, Driscoll CL et al (2013) Management of primary and recurrent endolymphatic sac tumors. *Otol Neurotol* 34: 939–943
- 4 Nakamura M, Roser F, Mirzai S et al (2004) Meningiomas of the internal auditory canal. *Neurosurgery* 55: 119–127
- 5 Holman MA, Schmitt WR, Carlson ML et al (2013) Pediatric cerebellopontine angle and internal auditory canal tumors: clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 12: 317–324
- 6 Bouchetembé P, Heathcote K, Tollard E et al (2013) Intralabyrinthine schwannomas: a case series with discussion of the diagnosis and management. *Otol Neurotol* 34: 944–951
- 7 Holmes KS (1960) The treatment of carcinoma of the middle ear by the 4 MV linear accelerator. *Proc R Soc Med* 53: 242–244
- 8 Prasad SC, D’Orazio F, Medina M et al (2014) State of the art in temporal bone malignancies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 22: 154–165
- 9 Pemberton LS, Swindell R, Sykes AJ (2006) Primary radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the middle ear and external auditory canal – a historical series. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18: 390–394
- 10 Blioskas S, Tasligopoulos M, Kyriafinis G et al (2013) Bilateral secondary neurolymphomatosis of the internal auditory canal nerves: a case report. *Am J Otolaryngol* 34: 556–558
- 11 Moody SA, Hirsch BE, Myers EN (2000) Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol* 21: 582–588
- 12 Clark LJ, Navula AA, Morgan DAL et al (1991) Squamous carcinoma of the temporal bone: revising staging. *J Laryngol Otol* 105: 346–348
- 13 Peng R, Chow D, De Seta D, Lalwani AK (2014) Intensity of gadolinum enhancement on MRI is useful in differentiation of intracochlear inflammation from tumor. *Otol Neurotol* 35: 905–910

- 14 Petrovich BD, Futterer SF, Hijaz T et al (2010) Frequency and diagnostic utility of intralabyrinthine FLAIR hyperintensity in the evaluation of internal auditory canal and inner ear pathology. *Acad Radiol* 17: 992–1000
- 15 Homann G, Fahrenndorf D, Niederstadt T et al (2014) HR 3 Tesla MRI for the diagnosis of endolymphatic hydrops and differential diagnosis of inner ear tumors – demonstrated by two cases with similar symptoms. *Rofo* 186: 225–229
- 16 Kunst H, Lavieille JP, Marres H (2008) Squamous cell carcinoma of the temporal bone: results and management. *Otol Neurotol* 29: 549–552
- 17 Ogawa K, Nakamura K, Hatano K et al (2007) Treatment and prognosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: a multi-institutional retrospective review of 87 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(5): 1326–1334
- 18 Nakagawa T, Kumamoto Y, Natori Y et al (2006) Squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear: an operation combined with chemoradiotherapy and a free surgical margin. *Otol Neurotol* 27(2): 242–248
- 19 Mazzoni A, Danesi G, Zanoletti E (2014) Primary squamous cell carcinoma of the external auditory canal: surgical treatment and long-term outcome. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 34: 129–137

Maligne Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen

C. S. Betz, T. Auberger

Einführung

Geschwülste, die von den Strukturen der inneren Nase sowie der Nasennebenhöhlen ausgehen, werden unter dem Oberbegriff sinunasale Tumoren zusammengefasst. Prinzipiell können diese aus allen am Aufbau von Naseninnerem und Nasennebenhöhlen beteiligten Gewebestrukturen (Epithelien, Weichgewebe, Stützgewebe, Gefäßsystem, Neuroektoderm) hervorgehen (Tabelle 1). Verglichen mit Kopf-Hals-Tumoren in anderen Regionen sind diese Tumorentitäten in den westlichen Industrieländern insgesamt ausgesprochen selten.

Die Tumoren sind größtenteils in der Nasenhaupthöhle oder in der Kieferhöhle lokalisiert. Ein Vorkommen in den Siebbeinzellen ist ungleich seltener, ein primärer Sitz in der Stirn- oder Keilbeinhöhle eine Rarität.

Sinunasale Tumoren sind größtenteils epithelialen Ursprungs, wobei Papillome die häufigsten gutartigen Vertreter und Plattenepithelkarzinome sowie Adenokarzinome die häufigsten bösartigen Varianten darstellen.

Unabhängig von ihrer Dignität bleibt die Mehrzahl der sinunasalen Tumoren lange Zeit klinisch stumm, da sie in den luftgefüllten Kavitäten des Mittelgesichtes wachsen können, ohne funktionelle Auswirkungen zu haben. Zudem ähneln die Erstsymptome häufig chronisch entzündlichen Erkrankungen, sodass oftmals erst spät an eine Tumordiagnose gedacht wird. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kann das Tumorwachstum daher mitunter bereits über mehrere Nasennebenhöhlen fortgeschritten sein.

Epidemiologie

In den vergangenen Jahren sind zunehmend epidemiologische Daten aus größeren, teilweise länderübergreifenden Tumordatenbanken publik gemacht worden, die eine Querschnitts- und Longitudinalanalyse dieser seltenen Tumorgruppe erst möglich machen.

- Maligne sinunasale Tumoren sind insgesamt sehr selten; sie machen etwa 0,2 % aller bösartiger Erkrankungen beim Mann und 0,1 % bei Frauen aus [8]. Auch innerhalb der Kopf-Hals-Malignome sind nur etwa 3 % der Fälle dieser Tumorgruppe zuzuordnen [22].
- Das männliche Geschlecht erscheint vornehmlich von dieser Erkrankung betroffen zu sein. Im internationalen Vergleich lagen die geschlechtsspezifischen, altersstandardisierten, Inzidenzverhältnisse von Mann zu Frau zwischen 1,3 in Norwegen und 2,5 in Italien und Finnland [6].
- In den meisten Fällen sind ältere Menschen betroffen; mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten ist älter als 65 Jahre [6].
- Die jährlichen Neuerkrankungsraten sind im Vergleich mit anderen Tumorentitäten äußerst niedrig und liegen im Zeitverlauf relativ stabil bis leicht abnehmend mit einer Inzidenzrate (Neuerkrankungen/100 000 Einwohner/Jahr) von weniger als 1,0 für Männer und bei 0,5 für Frauen in den meisten industrialisierten Ländern [6].
- Typischerweise versterben weniger als 50 % der Erkrankten an ihrem Tumor, und die Mortalitätsraten (Todesfälle/100 000 Einwohner/Jahr) zeigen eine generell abnehmende Tendenz über die vergangenen Jahrzehnte.
- Wie zu erwarten, zeigt die Prognose der betroffenen Patienten eine direkte Korrelation zur Tumor-

ausdehnung bei Erstdiagnose [7]. In einer statistischen Erhebung lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit in den USA zwischen 1973 und 2001 diagnostizierten, malignen sinusalen Tumoren bei 81 % für lokalisierte Tumoren, 49 % bei Erkrankungen mit regionaler

Metastasierung und 28 % bei Fernmetastasierung [7]. Die Prognose ist zudem abhängig vom Alter der betroffenen Patienten (schlechtere Prognose bei Patienten > 65 Jahre), dem primären Sitz des Tumors sowie der primären Histologie [6].

Tabelle 1. Tumoren der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen [1–3].

Benigne Tumoren	Maligne Tumoren
Epitheliale Tumoren	Epitheliale Tumoren
Papillome	Plattenepithelkarzinome
Exophytische Papillome	Adenokarzinome
Invertierte Papillome	Speicheldrüsenartige Adenokarzinome
Onkozytische (zylindrische) Papillome	(z. B. adenoidzystische Karzinome)
Adenome	Nicht speicheldrüsenartige Adenokarzinome
	(z. B. intestinal-type adenocarcinoma)
	Maligne neuroendokrine Tumoren
	Undifferenzierte Karzinome (SNUC: sinonasal undifferentiated carcinoma)
	Lymphoepitheliale Tumoren
Weichgewebstumoren	Weichgewebstumoren
Myxome	Fibrosarkome
Leiomyome	Leio-/Rhabdomyosarkome
Hämangiome	Angiosarkome
Schwannome	Maligne fibröse Histiozytome
Neurofibrome	Maligner Nervenscheidentumor
Meningeome	Semimaligne Tumoren (z. B. Hämangioperizytome)
Stützgewebstumoren	Stützgewebstumoren
Osteome	Chondrosarkom
Riesenzelltumoren	Osteosarkom
Chondrome	Mesenchymales Chondrosarkom
Chondroblastom	Chordom
Chondromyxoides Fibrom	
Osteochondrom	
Osteoidosteom	
Osteoblastom	
Ameloblastom	
Chondromesenchymales Hamartom	
Hämatolymphoide Tumoren	Hämatolymphoide Tumoren
	(vor allem Non-Hodgkin-Lymphome)
Neuroektodermale Tumoren	Neuroektodermale Tumoren
	Ästhesioneuroblastome (olfaktorische Neuroblastome)
	Ewing-Sarkome
	Primitive neuroektodermale Tumoren
	Maligne Schleimhautmelanome
Keimzelltumoren	Keimzelltumoren
Dermoidezysten	Unreife Teratome
Reife Teratome	Dottersacktumoren
	Teratokarzinom
	Sekundäre Tumoren (Metastasen)

Pathogenese und tumorassoziierte Risikofaktoren

Neben ethnischen und individuellen, genetischen Prädispositionen werden als Kontributoren der Tumorgenese sinuinaler Malignome Umweltfaktoren sowie exogene außerberufliche und berufsbedingte Noxen (meist inhalativ) verantwortlich gemacht (vgl. Kapitel Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung). Dabei erscheint diese Tumorgruppe (neben dem Pleuramesotheliom) am zweithäufigsten überhaupt berufsassoziiert zu sein. In Großbritannien beispielsweise lag der berufsassoziierte Anteil von sinuinalen Malignomen im Jahr 2004 bei schätzungsweise 43 % für Männer und 20 % für Frauen [9].

Der bedeutendste, berufsassoziierte Risikofaktor ist Holzstaub, was bereits seit den 1960er Jahren bekannt ist. Insbesondere Hartholzstäube (v.a. Eiche und Buche) werden hier für die Entstehung von sinuinalen Tumoren verantwortlich gemacht; die hiermit am stärksten assoziierte Tumorentität ist das sporadisch in dieser Lokalisation nur selten vorkommende Adenokarzinom vom intestinalen Typ. Jedoch erscheinen auch andere Holzstäube eine Tumorassoziation aufzuweisen, und es gilt als wahrscheinlich, dass auch Tumoren mit anderen Histologien (z.B. Plattenepithelkarzinome) durch Holzstäube ausgelöst werden können.

Im Jahr 1995 wurde Holzstaub durch die IARC (International Agency for Research on Cancer) als humanes Karzinogen der Gruppe I anerkannt („Die krebserzeugende Wirkung beim Menschen ist bekannt und es gibt hinreichende Anhaltspunkte für einen Kausalzusammenhang zwischen der Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff und der Entstehung von Krebs.“) [10]. Dies hatte zur Folge, dass auf legislativer Ebene berufliche Expositionslimits festgelegt wurden, die sich inzwischen beispielsweise in der EU und den USA auf 1 mg/m³ Holzstaubbelastung am Arbeitsplatz belaufen. Während die berufsbedingte Exposition daher in der westlichen Welt eine deutliche Abnahme erfährt, hat sich dies bisher noch nicht positiv auf die entsprechenden Neuerkrankungsraten ausgewirkt (siehe oben). Eine Begründung hierfür mag in der Tatsache begründet sein, dass die Latenzzeiten zwischen Exposition und Tumormanifestation teilweise erheblich sind und über 40 Jahre betragen können [11]. Dies bedeutet, dass sich vermutlich

erst in den kommenden Jahrzehnten ein positiver Trend abzeichnen wird.

Weitere berufs- und freizeitassoziierte Risikofaktoren für die Entstehung von sinuinalen Malignomen sind in der folgenden Liste aufgeführt.

- Tabakkonsum (Assoziation v.a. zu Plattenepithelkarzinomen): Schnupftabak, Raucher aktiv/passiv [12, 13]
- Formaldehyd (breite Verwendung, z.B. in der chemischen Industrie, der Textilindustrie, der Holz- und Papierindustrie, der Kosmetikindustrie)
- Chromverbindungen: z.B. hexavalentes Chrom (z.B. in der Farbstoffindustrie)
- Nickel und Nickelverbindungen (z.B. in der chemischen Industrie)
- Polyaromatische Kohlenwasserstoffverbindungen (z.B. in der Mineralöl- und Kohlenindustrie)
- Lederstaub (in der Leder- und Pelzindustrie)
- Strahlung: Radium (früher: Uhrziffernblattherstellung)

Histologie, anatomische Pathologie und Klassifikation

Viele maligne sinuinalen Tumoren haben gemeinsame klinische Kennzeichen und radiologische Symptome. Unterschiede ergeben sich aus dem histologischen Typ, dem Ursprungsort und dem Tumorstadium sowie dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Erstvorstellung des Patienten.

Histologie

- Histologisch gesehen sind etwa 75 % der malignen Tumoren epithelialen Ursprungs. Die weitest größte Gruppe mit insgesamt wohl mehr als 50 % machen Plattenepithelkarzinome aus. Diese entstehen meist aus makroskopisch unauffälliger Schleimhaut, teilweise jedoch auch aus primär benignen, invertierten Papillomen; die Rate der invertierten Papillome mit maligner Transformation wird mit ca. 10–15 % angegeben. Zahlenmäßig an zweiter Stelle stehen die Adenokarzinome mit einem Anteil von 10–20 % [17]. Sinuinalen Adenokarzinome lassen sich weiter subklassifizieren in speicheldrüsenartige (5–10 %) und nicht-speicheldrüsenartige (90–95 %) Tumoren. Das adenoidzystische Karzi-

nom ist der häufigste Vertreter der speicheldrüsenartigen Adenokarzinome; 14–20 % aller adenoidzystischen Karzinome nehmen ihren Ursprung im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich und zeigen ein den in Speicheldrüsen lokalisierten Tumoren entsprechendes Wachstumsverhalten [3]. Der überwiegende Anteil der nicht-speicheldrüsenartigen Adenokarzinome gehört den Adenokarzinomen vom intestinalen Typ („intestinal type adenocarcinoms“) an. Insbesondere Tumoren dieser Histologie werden mit Holzstäuben (siehe oben) assoziiert.

- Besondere maligne Tumorentitäten, die ausschließlich im sinunasalen System vorkommen, sind die Ästhesioneuroblastome (olfaktorische Neuroblastome), die vom olfaktorischen Epithel ausgehen und bis zu 5 % der sinunasalen Malignome ausmachen sollen, sowie die sogenannten SNUCs (sinusal undifferentiated carcinomas).
- Eine komplette Übersicht weiterer sinusalen Tumoren ist in Tabelle 1 gelistet. Hinsichtlich der histologischen Verteilung liegen teilweise deutliche demografische Unterschiede vor [6, 7].
- Das Grading verläuft in der Regel bei epithelialen Tumoren nach dem etablierten Schema „gering – mittelgradig – hochgradig differenziert“. Sarkome werden neuerdings meist nach dem sogenannten FNCLCC (French Federation of Cancer Centres Sarcoma Group) System bewertet, welches anhand von 3 Kriterien (Differenzierung, Mitosegrad, Tumornekrose) jede Tumorentität in 3 Grade einteilt. Insgesamt liegen hier jedoch viele Ausnahmen vor. Als Beispiel sei wiederum das Ästhesioneuroblastom genannt, das nach Hyams anhand unterschiedlicher histopathologischer Kriterien in vier Grade (I–IV) eingeteilt werden kann [18].

Lokalisation der Tumoren

Während noch vor einigen Jahrzehnten die bei weitem größte Gruppe der sinusalen Malignome vom Kieferhöhlenbereich ausging, scheint sich hier nun ein Trend in Richtung der Nasenhaupthöhle als häufigstem Primärtumorsitz abzuzeichnen. Während beispielsweise in den USA noch in den 1970er Jahren die Primärtumorkonlokationen Sinus maxillaris und Nasenhaupthöhle mit 40 % versus 39 % nahezu gleichauf lagen, ergab eine SEER-Statistik (Surveillance, Epidemiology and End Result) aus

den Jahren 2004–2008 ein deutliches Überwiegen der Nasenhaupthöhle im Vergleich zum Sinus maxillaris (46 % versus 29 %). Die Ursache für diesen Trend ist bislang unklar.

Bestimmte Tumorformen haben auch definierte Ausgangsbereiche, so zum Beispiel die Rima olfactoria für die Ästhesioneuroblastome.

Tumorausbreitung

Nach der Obliteration des initial betroffenen Sinus erfolgt die lokale Ausbreitung maligner sinusalen Tumoren *per continuitatem* über die Ostien, durch Drucknekrose oder die direkte Infiltration knöcherner Strukturen. Hierbei ist hinsichtlich der Resektabilität vor allem die Invasion der Schädelbasis von Bedeutung; statistisch gesehen liegt diese zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wohl bei etwa 15 % der betroffenen Patienten vor [3].

- *Tumoren des Naseninneren* füllen in der Regel zunächst die Nasenhöhle aus, bevor sie nach posterior in den Nasopharynx und nach lateral in die Kieferhöhle und das Siebbein übergehen.
- *Kieferhöhlenmalignome* führen oft frühzeitig zur Knocheninvasion und brechen je nach ihrer Ursprungslokalisation in Gaumendach, Wange, Nase, Orbita und nach retromaxillär (Fossa pterygopalatina) durch.
- *Siebbeintumoren* können sich über die osteomeatale Einheit in die Nasenhaupt- und Kieferhöhle, durch die Lamina papyracea in die Augenhöhle oder nach kranial in die vordere Schädelgrube ausbreiten. Zur Ausdehnung nach posterior in Keilbeinhöhle und Nasopharynx soll es vergleichsweise erst später kommen.
- *Stirnhöhlemtumoren* können nach posterior in die vordere Schädelgrube und nach kaudal in die Siebbeinzellen übertreten.
- *Keilbeinhöhlenmalignome* vermögen nach lateral in den Sinus cavernosus und die mittlere Schädelgrube sowie nach anterior in den Nasopharynx durchzubrechen.

Regionale Lymphknotenmetastasen sind bei Erstdiagnose eher selten vorhanden; die Häufigkeit wird in der Literatur im Schnitt bei unter 10 % der betroffenen Patienten angegeben, und liegt damit weit tiefer als bei anderen Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches [3]. Auch nach Behandlung des Prima-

rius liegt die Rate der Patienten, die regionale Lymphknotenmetastasen entwickeln bei etwa 15 % [3]. Allerdings gibt es in jüngster Vergangenheit Hinweise, dass die tatsächliche Rate der Patienten mit regionaler Metastasierung deutlich höher liegen könnte als bisher vermutet. In einer Studie aus 2013 lag die Rate positiver Lymphknotenmetastasen im Hals- und Retropharyngealraum bei Erstdiagnose von sinusalen Plattenepithelkarzinomen bei über 30 %; die Autoren führen dies auf die höhere Detektionsrate von Absiedelungen im Retropharyngealraum durch die Anwendung hochauflösender MRTs im Rahmen des Stagings zurück [14].

Ursächlich für die verhältnismäßig niedrige Metastasierungsrate scheint die lokalisationsabhängige Ausprägung des lymphatischen Drainagesystem zu sein, wobei insbesondere im Nasennebenhöhlenbereich nur spärlich Lymphgefäße ausgebildet sind. Nebenhöhlenmalignome im Spätstadium metastasieren häufig nach zervikal, wohl am ehesten bedingt durch ein direktes Einwachsen in Regionen mit reicher Lymphkapillarversorgung. Maligne Tumoren der lymphgefäßreicheren Nasenhaupthöhlen metastasieren – abhängig vom Sitz – vornehmlich nach retropharyngeal (bei Tumoren der hinteren Nasenabschnitte), nach zervikal (bei Tumoren des Vestibulum nasi) sowie teilweise nach intrazerebral (bei Beteiligung der Regio olfactoria).

Im Rahmen einer hämatogenen Tumorausbreitung können Leber, Lunge, Hirn und Knochenskelett involviert sein. Die Häufigkeitsangaben einer Fernmetastasierung bei initialer Tumordiagnose liegen bei weniger als 7 % je nach Tumortyp [3].

Klassifikation von Nasen- und Nasennebenhöhlen-Tumoren

Staging-Systeme für epitheliale Tumoren

Da für lange Zeit keine allgemein akzeptierte und damit verbindliche Klassifikation der malignen Neoplasmen des Naseninneren und der Nasennebenhöhlen existierte, finden ältere Klassifikationssysteme teilweise klinisch immer noch Verwendung und sollen hier in aller Kürze vorgestellt werden.

Die älteste Klassifikation für sinusalen Karzinome geht auf *Sébilléau* (1906) zurück [15]. Durch zwei horizontale Linien, die parallel auf Höhe der Orbita-

bzw. der Kieferhöhlenböden verlaufen, entstehen drei topografische Lokalisationsebenen, wobei die Prognose mit steigendem Level sinkt.

- Ebene I: Untere Etage = Infrastruktur: Alveolarfortsätze, Gaumendach, Velum und Kieferhöhlenboden
- Ebene II: Mittlere Etage = Mesostruktur: Sinus maxillaris und Nasenhaupthöhle zwischen Nasenboden und Kieferhöhlendach bzw. Orbitaboden
- Ebene III: Obere Etage = Suprastruktur: Sinus ethmoidalis, sphenoidalis und frontalis, Regio olfactoria der Nase, Orbita)

Ohngren's „plane of malignancy“ teilt das Schädelskelett mit einer imaginären Diagonalebene zwischen innerem Kanthus und äußerem Kieferwinkel in zwei Sektoren [16]. Im posterosuperioren Abschnitt (Suprastruktur) sowie medial im Ethmoid lokalisierte Tumoren haben laut Autor eine deutlich ungünstigere Prognose als Tumoren im antero-inferioren Abschnitt (Infrastruktur) bzw. medial im Bereich der Nasenhöhle.

Das gemeinschaftlich von der AJCC (American Joint Committee on Cancer) sowie der UICC (Union International Contre le Cancer) herausgegebene, organspezifische TNM-Manual beschreibt in seiner nunmehr 7. Auflage ein Klassifikationssystem für Karzinome der Kieferhöhle sowie der Nasenhaupthöhle und des Siebbeinzellsystems [4, 5]. Die Primärtumoren werden dabei wie im Folgenden beschrieben klassifiziert. Die regionären Lymphknoten werden nach der gleichen N-Klassifikation wie für alle anderen Kopf- und Halstumoren (siehe Kapitel Neck Dissection) verschlüsselt. Obgleich dieses System bisher bei Weitem nicht die Akzeptanz wie bei anderen Kopf-Hals-Tumoren gefunden hat, etabliert es sich doch mehr und mehr zum Standard für die Klassifikation von Nebenhöhlenkarzinomen.

TNM-Klassifikation von Karzinomen der Kieferhöhle [4, 5]

- T1 Tumor auf antrale Schleimhaut begrenzt, ohne Arrosion oder Destruktion des Knochens
- T2 Tumor mit Arrosion oder Destruktion des Knochens, einschließlich Ausdehnung auf harten Gaumen und/oder mittleren Nasengang, ausgenommen Ausdehnung in die posteriore Wand sowie die Processus pterygoidei

- T3 Tumor infiltriert zumindest eine der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Wangenhaut, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygopalatina, Sinus ethmoidalis
- T4a Tumor infiltriert zumindest eine der folgenden Strukturen: anterioren Orbitainhalt, Haut der Wange, Processus pterygoidei, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Sinus sphenoidalis, Sinus frontalis
- T4b Tumor infiltriert zumindest eine der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Hirngewebe, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven (außer V/2), Nasopharynx, Clivus

TNM-Klassifikation von Karzinomen der Nasenhaupthöhle und des Siebbeinzellsystem [4, 5]

- T1 Tumor auf eine Unterregion der Nasenhöhle (Vorhof, Boden, laterale Wand, Septum) oder das Siebbeinzellsystem beschränkt, mit oder ohne Arrosion des Knochens
- T2 Tumor infiltriert zwei Unterregionen in einer Region (Nasenhaupthöhle, Kieferhöhle, Siebbeinzellsystem) oder breitet sich in eine benachbarte Region innerhalb des nasoethmoidalen Komplexes aus, mit oder ohne Arrosion des Knochens
- T3 Tumor infiltriert mediale Orbitawand, Orbitaboden, Kieferhöhle, Gaumen oder Lamina cribrosa
- T4a Tumor infiltriert zumindest eine der folgenden Strukturen: anterioren Orbitainhalt, Haut der Nase oder Wange, minimale Ausdehnung in die vordere Schädelgrube, Processus pterygoidei, Sinus sphenoidalis, Sinus frontalis
- T4b Tumor infiltriert zumindest eine der folgenden Strukturen: Orbitaspitze, Dura, Hirngewebe, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven (außer V/2), Nasopharynx, Clivus

Staging-Systeme für nicht-epitheliale Tumoren

Für die meisten nicht-epithelialen sinusalen Malignome existieren keine etablierten Staging-Systeme. Als Ausnahme sei hier wiederum das Ästhesioneuroblastom zu nennen, welches trotz seiner niedrigen Inzidenz wohl aufgrund seiner Exklusivität ein reges wissenschaftliches Interesse hervorgerufen hat. Klassischerweise wird diese Tumorentität nach

dem Kadish-System in 3 Stadien (A: Tumor auf Nasenhöhle beschränkt; B: Tumorausbreitung in Nebenhöhlensystem; C: Tumorausbreitung in Orbita, Schädelbasis, intrakraniellen Raum, oder mit zervikaler/distaler Metastasierung) eingeteilt [19]. In jüngster Zeit wird jedoch weitgehend auf modernere Klassifikationssysteme zurückgegriffen, die das klinische Bild und die Prognose besser abzubilden scheinen. Insbesondere das UCLA-(University of California Los Angeles)-System hat hier weitreichende Akzeptanz gefunden [20].

UCLA-Klassifikationssystem für Ästhesioneuroblastome

- T1 Tumor betrifft Nasenhaupthöhle und/oder Nasennebenhöhlen (außer Keilbeinhöhle und oberste Siebbeinzellen)
- T2 Tumor betrifft Nasenhaupthöhle und/oder Nasennebenhöhlen und erreicht/infiltriert die Lamina cribrosa
- T3 Tumorausdehnung in die Orbita oder die vordere Schädelgrube
- T4 Tumorf infiltration von Hirngewebe

Symptome

Die Tumoren bleiben lange Zeit symptomlos, da das Hohlraumsystem von innerer Nase und Nasennebenhöhlen ein erhebliches Tumorstadium gestattet, bevor subjektive Beeinträchtigungen und offensichtliche Befunde auftreten. Mitunter kann das klinische Bild selbst in fortgeschrittenen Tumorstadien noch vergleichsweise geringfügig ausfallen und das tatsächliche Ausmaß der Tumorerkrankung erst in der bildgebenden Diagnostik klar werden. Selbst bei stark fortgeschrittener Erkrankung findet sich nur bei 40–60 % der betroffenen Patienten eine klassische, wegweisende Triade aus erworbener Gesichtasymmetrie, tastbarem/sichtbarem Tumor in der Mundhöhle sowie einem sichtbaren intranasalen Tumor [21]. Daher sollten auch Patienten, für die nur ein geringes Verdachtsmoment in Hinblick auf ein sinusales Malignom besteht, einer weiterführenden, spezialisierten HNO-ärztlichen Abklärung zugeführt werden.

Die spezifische Symptomatik – wie bereits erwähnt mehrheitlich bei Spätmanifestationen auftretend – lässt sich entsprechend der Tumorlokalisation bzw. -ausbreitung folgenden Schädelstrukturen zuordnen:

Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen

Behinderung der Nasenatmung (ein- oder beidseitige Obstruktion), Rhinorrhö (serös-schleimig, eitrig-fötide, blutig), Rhino-Liquorrhö (intrakranielle Beteiligung), rezidivierendes Nasenbluten (eventuell Hinweis auf vaskuläre Tumoren), Verlegung des Naseneingangs. Entsprechend vorliegende Symptome sollten (insbesondere bei Einseitigkeit oder Vorliegen weiterer Beschwerden wie im Folgenden aufgeführt) immer eine spezialisierte HNO-ärztliche Abklärung nach sich ziehen.

Orbita/Augen

Abhängig von der Destruktion der knöchernen Wandungen sowie der Verdrängung oder Infiltration des Orbita-Inhalts kommt es zu: periorbitaler Schwellung/Ödem (Lymph- oder Venenabflussstörung), Bulbushochstand, Protrusio bulbi, Motilitätsstörungen, Ophthalmoplegie, Doppelbildsehen, Tränenabflussstörung, retrobulbären Schmerzen, Gesichtsfeldausfällen sowie Visusminderung/-verlust.

Mundhöhle/Kiefer

Zahnlockerung, persistierende Zahnschmerzen im Oberkiefer auch nach Extraktion, therapieresistente Mund-Antrum-Verbindungen, Auftreibungen von Gaumendach- und/oder Alveolarfortsatz (gingivovestibulär), eventuell mit Ulkusbildung, nicht mehr passende Teil- oder Vollprothesen, sinusitische Beschwerden und Schmerzen durch Verlegung der Abfluss-Ostien (gegebenenfalls Pansinusitis), Kieferklemme/Trismus infolge Infiltration der Pterygoid- und/oder Masseter-Muskulatur bzw. des Kiefergelenks.

Gesicht

Asymmetrie durch diffuse oder lokalisierte Schwellung der Wangenweichteile mit Verdrängung von Nasenflügeln/Nasensbasis, verstrichener Nasolabialfalte nach Durchbruch der fazialen Kieferhöhlenwand, Sensibilitätsstörungen und/oder Reizerscheinungen bzw. Schmerzen durch Beteiligung des N. infraorbitalis und/oder weiterer N.-maxillaris-Äste bei dorsokranieller Tumorextension.

Schädelbasis/Nasopharynx

Hyposmie, Anosmie, Sensibilitätsstörungen im Ausbreitungsgebiet des N. maxillaris und N. mandibularis, Schmerzen durch Knocheninfiltration/Tubenfunktionsstörungen (ein- oder beidseitig) Paukenerguss, Schallleitungsstörung, Rhinophonia clausa.

Schädelgruben/Kranium

Kopfschmerzen, Rhino-Liquorrhö, Beteiligung der Hirnnerven in vorderer und mittlerer Schädelgrube (z. B. Abduzensparese), Ophthalmoplegie, Visusminderung/-verlust.

Diagnostik*Klinische Diagnostik*

Zur einer umfassenden klinischen Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen eines sinunasalen Malignoms gehören:

- Anamnese, einschließlich Berufs- und Familienanamnese (Exposition bzw. Disposition)
- Inspektion: Gesichtasymmetrien, Weichteilschwellungen, Hautrötung, -infiltration
- Palpation: Haut, Weichteile und skeletale Unterlage von Mittelgesicht und Stirn, Parotis, Kiefergelenke, Halslymphknotenstationen (zu beachten: primäres Abflussgebiet des hinteren Nasengangs und der Nasennebenhöhlen sind retropharyngeale Lymphknotenstationen)
- Rhinoskopie/Endoskopie: innere Nase, Nasopharynx (Sekretstraßen, Blut, Polypen, Auftreibungen, Verlegung)
- Untersuchung der Mundhöhle inklusive intraorale Palpation: Kieferklemme?, Schleimhautveränderungen, Vorwölbungen und Auftreibungen an Gaumensegel bzw. Hartgaumen, Alveolarfortsätzen und im Oberkiefer vestibulum; Parotisausführungsgänge; Zahnstatus (Vitalitätsprobe und Lockerungsgrade)
- Untersuchung Periorbita/Orbita: Lidschwellung, Diskontinuität Knochenränder, Epiphora, Exophthalmus, ggf. spezialisierte ophthalmologische Untersuchung
- Otoskopie, Hörprüfung
- Hirnnervenstatus (Riechprüfung, Visus, Optomotorik, Trigeminus usw.)

Bildgebende Diagnostik

Die konventionelle Röntgendiagnostik (NNH-Aufnahme, seitliche Schädelaufnahme) hat allenfalls noch einen Stellenwert als initiales Screening-Verfahren.

Standard-Bildgebung

Multiplanare, kontrastmittelverstärkte CT- und NMR-Untersuchungen (axial, koronal, sagittal) gelten heute als Standard in der Differenzialdiagnostik von Tumoren des Naseninneren und der Nasennebenhöhlen. Arrosionen und/oder Destruktionen der Kompakta-Lamellen des Gesichtsschädels kommen in der CT problemlos zur Darstellung, während Weichteilprozesse (entzündlich vs. neoplastisch, Perineuralinvasion, Durainfiltration etc.) sich in der NMR mit unterschiedlicher Wichtung exakter analysieren lassen.

Lokalisation, Größe, Ausdehnung und anatomische Beziehungen eines Tumorprozesses sind durch Kombination beider Verfahren mit hoher Genauigkeit bestimmbar, zudem kann ein Halslymphknotenstatus erhoben werden. Allerdings können Metallartefakte durch Zahnfüllungen und -restaurationen die Aussagefähigkeit der beiden Bildgebungstechniken beeinträchtigen.

Zusätzliche Bildgebungsverfahren bei besonderen Fragestellungen

- Wichtige Zusatzinformationen bei inferiorer Tumorausdehnung können Panoramaschichtaufnahmen (Orthopantomogramm, OPG) liefern, die einen detaillierten Überblick dentaler Strukturen in Beziehung zu Gaumendach, Alveolarfortsätzen, Nasenboden und Kieferhöhlen ermöglichen.
- Zur Abklärung und Therapieplanung (z. B. Embolisation) bei v. a. vaskuläre oder stark vaskularisierte Tumoren besteht die Indikation zur klassischen Angiografie oder MR-Angiografie.
- Bei Beteiligung der A. carotis interna (Umscheidung > 180°, Infiltration) ist vor operativen Radikaleingriffen ein angiografisch kontrollierter Balloon-Okklusionstest durchzuführen, um die Wahrscheinlichkeit eines ischämischen Hirnsults bei Opferung des Gefäßes abschätzen zu können.

- Wangenregion, Parotis und Halslymphknotenstatus sind mithilfe der Sonografie einer dynamischen und hochauflösenden Schnittbilduntersuchung zugänglich, eventuell mit der Möglichkeit einer gesteuerten Grob-/Feinnadelbiopsie.
- Bei größeren Karzinomen, bei Tumoren mit bekannter Tendenz zur hämatogenen Metastasierung (Sarkome, Melanome, adenoidzystische Karzinome) sowie in Rezidivsituationen ist ein Ganzkörperstaging mittels kontrastmittelverstärktem CT des Thorax und Abdomens indiziert. Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen (anstelle der reinen CT-Bildgebungen) sind nach derzeitiger Datenlage vornehmlich zur Evaluation bei Verdacht auf rezidivierendes Tumorgeschehen sinnvoll.

Biopsie

Aufgrund der Diversität der potenziellen histopathologischen Diagnosen sowie der guten anatomischen Erreichbarkeit ist eine Gewebebiopsie anderen Zelldiagnoseverfahren (Feinnadelbiopsie, Zytologie aus sinuassaler Lavage) vorzuziehen. Die Durchführung der Biopsie aus dem Tumor sollte möglichst erst nach Abschluss der bildgebenden Diagnostik erfolgen, um Artefakte, z. B. durch Gewebeeinblutungen zu vermeiden. In der klinischen Realität ist dies häufig nicht möglich, da dieses Vorgehen zu inakzeptablen Verzögerungen des diagnostischen Prozesses führen würde.

Bei oberflächlichen/gut erreichbaren Befunden ohne Verdacht auf höhergradige Vaskularisation kann die Probeentnahme im ambulanten Rahmen nach lokaler Anästhesie erfolgen; andernfalls wird diese in Intubationsnarkose (ITN) durchgeführt. Der Zugangsweg zur Probeentnahme richtet sich nach der Lokalisation und somit der Erreichbarkeit des Tumors:

- endonasal: Tumoren der Nasenhaupthöhle
- transoral: Tumoren mit Beteiligung des Gaumens, des Alveolarkamms oder des Vestibulums
- endoskopisch/transmaxillär: weit lateral/dorsal gelegene Tumoren.

Therapie

Tumortyp und -grading, Lokalisation, dreidimensionale Ausdehnung, Tumorstadium, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie der Allgemeinzustand und die Lebenssituation eines Patienten gehören, wie bei allen Kopf-Hals-Tumoren, zu den relevanten Parametern bei Therapieentscheidungen.

Die individuellen Therapieoptionen und -modalitäten bedürfen einer interdisziplinären Abstimmung in einem Tumorboard. Hierbei sollte erwähnt sein, dass keine Daten aus randomisierten Studien vorliegen, die eine Therapieentscheidung steuern könnten. Die vorhandenen Daten entspringen vielmehr einzelnen Institutionen oder Beobachtungsreihen, was der Seltenheit der Erkrankung an sich sowie der Heterogenität von Histologie und Tumorlokalisation geschuldet ist.

Bei kurativer Zielsetzung erscheint nach aktueller Datenlage die radikale, chirurgische Resektion (teilweise mit Rekonstruktion) für die allermeisten histologischen Tumortypen (inklusive Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen, Ästhesioneuroblastomen) am aussichtsreichsten. Dabei sollte diese – abhängig von unterschiedlichen Faktoren wie Vollständigkeit der Resektion, Grading, Staging – ggf. mit einer adjuvanten, postoperativen Strahlen- oder Strahlenchemotherapie kombiniert werden [22]. Bei Irresektabilität, eingeschränkter OP-Fähigkeit, auf Patientenwunsch oder im Rahmen von Studien ist eine primäre Radiatio bzw. Radiochemotherapie mit kurativer Intention empfehlenswert. Ebenso indiziert ist die Strahlentherapie als Mittel der ersten Wahl bei einer Vielzahl an hämatolymphoiden Tumoren (z. B. den Non-Hodgkin Lymphomen inklusive Plamozytomen), während die Chemotherapie als primäre Therapie nur selten indiziert ist. Bei kindlichen Rhabdomyosarkomen hat die Chemotherapie in Kombination mit einer lokalen Strahlentherapie nach Studienlage jedoch eine deutliche Verbesserung der Prognose erbracht [3].

Zur Verbesserung einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik, Dekompression vitaler Strukturen oder Verringerung entstellender Tumormassen mit jeweilig palliativer Indikation kommen chirurgisches Tumordebülking, Radiatio, systemische Chemotherapie oder die photodynamische Therapie infrage.

Andere, moderne Therapieverfahren wie die intra-arterielle Chemotherapie oder die zielgerichtete molekulare Therapie (targeted molecular therapy) werden derzeit hinsichtlich ihrer klinischen Wertigkeit im Rahmen von Studien untersucht [22], finden aber in der klinischen Routine bisher keine Anwendung. Eine interessante, jedoch bisher weitgehend monozentrisch angewandte Form der lokalen Chemotherapie mit 5-FU nach Resektion von sinunasalen Adenokarzinomen lieferte erstaunliche Ergebnisse; diese müssen jedoch im Rahmen von randomisierten, multizentrischen Studien verifiziert werden [26].

Chirurgische Therapie

Ein radikales chirurgisches Vorgehen ist sinnvoll, solange eine vollständige topografische Resektabilität gegeben ist und die damit verbundene Morbidität akzeptabel erscheint. Diese Voraussetzungen sind gegeben, wenn der resultierende Resektionsdefekt eine für den Betroffenen in seinem familiären und sozialen Umfeld annehmbare funktionelle und ästhetische Rekonstruktion bzw. epithetische und prothetische Versorgung erlaubt und ohne oder mit zusätzlicher Radiotherapie bzw. Chemotherapie eine sinnvolle Lebensverlängerung oder Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann.

Limitierende Faktoren für ein chirurgisches Vorgehen sind unter anderem Fernmetastasen (mit einer Ausnahme für adenoidzystische Karzinome, für die jahrzehntelange Überlebenszeiten in Symbiose mit einer systemischen Filialisierung beschrieben sind). In der Vergangenheit galten auch eine Ausdehnung in die laterale Schädelbasis, nach intrakraniell sowie in den Sinus cavernosus als klassische Kontraindikationen für eine chirurgische Resektion. Durch den enormen Fortschritt in Hinblick auf Resektions- und Rekonstruktionsverfahren in den letzten Jahrzehnten muss eine Entscheidung pro oder kontra Resektion heutzutage jedoch eher von den zu erwartenden Ergebnissen hinsichtlich Überleben, Morbidität und Funktion und meist weniger aufgrund der chirurgischen Machbarkeit gefällt werden [2].

Operative Zugangswege

Die Resektion maligner sinuansaler Tumoren kann über mehrere Routen erfolgen. Prinzipiell zu differenzieren sind hier transfaziale Zugänge, bei denen der primäre Hautschnitt durch die Gesichtshaut gelegt wird, von transoralen und transnasalen Zugängen, bei denen die Resektion durch bereits präformierte Körperöffnungen erfolgt.

- Klassischer Vertreter der transfazialen Zugänge in diesem Zusammenhang ist die sogenannte laterale Rhinotomie, über die Pathologien der medialen Maxilla im Rahmen einer medialen Maxillektomie in toto entfernt werden können. Die Inzision geht hier von der gedachten Mitte zwischen medialem Kanthus und Nasion entlang der nasomaxillären Furche nach inferior. Kaudal erfolgt Auslösung des Nasenflügels und sodann Mobilisation der Gesichteweichteile (inklusive Orbitainhalt unter Durchtrennung der Ethmoidalgefäße) nach lateral sowie der knorpeligen Nase zur Gegenseite unter breiter Eröffnung der Nasenhaupthöhle. Nach Bedarf kann der Zugang nach kaudal unter Durchtrennung der Oberlippe in der Mittellinie (Zugang nach Weber-Ferguson) und/oder nach lateral unter Inzision im Unterlidbereich (Zugang nach Dieffenbach) sowie im Oberlidbereich (Zugang nach Lynch) erweitert werden. Hierdurch wird mitunter die gesamte Maxilla (z. B. für eine subtotale oder totale Maxillektomie) und der Orbitainhalt (z. B. für eine Exenteratio orbitae) für eine Resektion zugänglich.
- Aufgrund einer deutlich geringeren Morbidität durch Fehlen von Gesichtsschnitten bei gleichzeitig exzellenter Exposition der knöchernen Mittelgesichtsstrukturen hat in den vergangenen Jahrzehnten das sogenannte Midfacial Degloving deutlich an Popularität gewonnen und die o. g. Rhinotomie (inklusive deren Modifikationen) in weiten Teilen abgelöst. Hierbei erfolgt eine große Inzision im oberen gingivobuccalen Sulcus in Kombination mit einer nasalen Transfixions-Inzision und einer beidseitigen transkartilaginären Inzision. Durch Verbindung der Inzisionen und (meist) subperiostale Präparation kann der gesamte Weichteilmantel des Gesichtes bis auf Höhe der Augenwinkel nach kranial verlagert werden, wodurch die entsprechend erwähnten Strukturen zugänglich werden.
- Bei Notwendigkeit zur breiten Exposition der vorderen Schädelbasis (z. B. im Rahmen einer sogenannten kraniofazialen Resektion) kommt in der Regel die bikoronare Inzision (Zugang nach Unterberger) zum Einsatz, da hierbei erneut kosmetisch störende, direkte Gesichtsschnitte vermieden werden können. Hierbei wird der Skalp dorsal der Haaransatzlinie von Ohr zu Ohr bis auf den Knochen durchtrennt und es erfolgt subperiostale Präparation nach anterior, bis beide Supraorbitalränder sowie die Nasenpyramide exponiert sind. Im Rahmen dieses Zugangs kann auch ein anterior gestielter Periostlappen für die spätere Durarekonstruktion präpariert werden.
- In den vergangenen Jahrzehnten ist die Indikation für endoskopische, transnasale Zugänge ständig erweitert worden. Operationen über diese Zugänge gehen meist mit weniger Morbidität und geringeren Komplikationsraten als bei Verwendung der großen, transfazial-offenen Zugängen einher, allerdings fehlen direkte Vergleichsstudien sowie häufig Langzeitergebnisse. Operiert wird hier zumeist in Drei- oder Vierhandtechnik im interdisziplinären Team (HNO-Arzt und Neurochirurg). Nach der Pittsburger Schule [23] wurden die endoskopischen Zugangswege zu unterschiedlichen Pathologien vereinheitlicht und strukturiert. Bei den (häufigen) Pathologien, die eine Schädelbasisbeteiligung im Bereich der Lamina cribrosa, des Planum sphenoidale oder der Sellaregion aufweisen, läuft der Zugang („transcribriform approach“, „transplanum approach“, „transsellar approach“) beispielsweise nach folgendem Schema ab: Zunächst erfolgt eine Resektion der rechten mittleren Muschel (zum Platzgewinn) sowie die Hebung eines dorsal an der A. dorsalis septi gestielten, nasoseptalen Lappens für einen potenziellen späteren Verschluss eines Schädelbasisdefektes. Sodann wird eine maximale Sphenoidotomie sowie eine Resektion des dorsalen und teilweise auch kranialen Septums durchgeführt, und die Ethmoidalgefäße beidseits werden durch Koagulation kontrolliert. Der Zugang ist nun weit genug, um unter exzellenten Sichtverhältnissen Resektionen und Rekonstruktionen durchzuführen. Allerdings sind längst weitere endoskopische Zugangswege beschrieben, sodass prinzipiell Pathologien von der Stirnhöhle anterior bis zum Dens axis posterior („sagittal plane“) sowie auch jeweils weit nach lateral („coronal plane“) erreicht werden können.

- Die obig aufgelisteten Zugangswege sind nur die wichtigsten und die am häufigsten beschrittenen. Die Liste der weiteren, beschriebenen Zugangswege ist lang und erlaubt den Zugang bis weit in den neurochirurgischen Bereich. Tendenziell geht der chirurgische Trend weg von den großen Zugängen hin zu den eher minimalinvasiven, endoskopischen Techniken, was durch immer neue Innovationen in diesem Bereich unterstützt wird.

Resektionsverfahren

Nach Exposition über die unterschiedlichen, beschriebenen Zugangswege erfolgt die Resektion der Malignome mit ausreichendem Sicherheitsabstand en bloc (transfaziale Zugänge) oder in „piece meal“-Technik (endoskopische Zugänge), wobei letztere nicht mit schlechteren onkologischen Ergebnissen einherzugehen scheinen als erstere [22]. Dies erscheint darin begründet, dass wohl eher die Vollständigkeit der Tumorentfernung und nicht die Resektionsart für das Outcome der betroffenen Patienten bestimmend ist. Gerade dies ist jedoch offenbar aufgrund der komplexen Anatomie insgesamt schwierig; in einer größeren Studie lag die Rate von positiven Schnitträndern bei kraniofazialen Resektionen bei immerhin 30 % [24].

Partielle und komplette Maxillektomien

Bei den klassischen, transfazialen Zugängen kommen abhängig von der Tumorentität und Ausbreitung standardisierte, in Ihrer Ausprägung jedoch variierbare Resektionen im Oberkieferbereich zum Tragen. Im Wesentlichen sind dies folgende Prozeduren (auf die Rekonstruktion bzw. Rehabilitation wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen):

- **Inferiore Maxillektomie:** Transorale Resektion der unteren Maxillaetage bei Malignomen, die basal in der Kieferhöhle, im Hartgaumen oder Oberkieferalveolarfortsatz lokalisiert sind. Der Resektion sollte eine diagnostische Antrotomie vorausgehen, um sicherzustellen, dass der Tumor bei Anlage des transversalen Sägeschnitts auf dem Niveau des Nasenbodens mit adäquaten Absetzungsrändern entfernt werden kann.
- **Mediale Maxillektomie:** Sie wird in der Regel über laterale Rhinotomie durchgeführt und dient der Resektion lokal begrenzter Tumoren im

Bereich der lateralen Nasenwand bzw. der medialen Kieferhöhlenwand. Die untere und mittlere Nasenmuschel sowie die Siebbeinzellen und die Lamina papyracea werden in das Resektat eingeschlossen, gegebenenfalls auch die Tränenabflusswege zusammen mit der inferomedialen Orbitawandung und der Fossa lacrimalis. Das mediale Lidband wird abschließend am verbliebenen Nasenskelett refixiert.

- **Subtotale Maxillektomie:** Die Indikation dazu besteht bei Tumorbefall bis in die kranialen Kieferhöhlenabschnitte bzw. bei Überschreitung der Kieferhöhlengrenzen beispielsweise in Richtung Hartgaumen, den unteren Nasengang und die Wangenregion. Der Zugang lässt sich über ein Midfacial Degloving oder die Bildung eines Wangenlappens nach einer Dieffenbach-Weber-Ferguson-Inzision erreichen. Der transversale Sägeschnitt liegt knapp unterhalb des Foramen infraorbitale. Die vertikalen Knochenschnitte verlaufen anteromedial durch die Alveole des Eckzahns oder ersten Prämolaren bzw. die Fossa canina und laterodorsal durch die Fissura pterygomaxillaris. Das Gaumendach bzw. der Nasenboden werden von der Spina nasalis posterior aus paramedian durchtrennt und mit dem vorderen Vertikalschnitt verbunden. Nach Mobilisation werden die dorsalen Weichgewebsverbindungen gelöst, das Maxilla-Segment entfernt und dann unter Sicht die Blutungen aus der A. maxillaris und dem sphenopalatinalen Gefäßbündel gestoppt.
- **Totale Maxillektomie (= Oberkieferhalbseitenresektion):** Sie entspricht den anatomischen Grenzen der Maxilla und wird notwendig, wenn der Tumor das Kieferhöhlenlumen vollständig ausfüllt bzw. die Kieferhöhlenwände und Nachbarregionen infiltriert hat. Der operative Zugang erfordert eine laterale Rhinotomie mit Erweiterungen nach Dieffenbach und Weber-Ferguson. Die Periorbita über Orbitaboden und medialer Orbitawand wird abgelöst, um den Infraorbitalrand und die Facies orbitalis der Maxilla freizulegen. Die Sägeschnitte zur Monoblock-Resektion der Maxilla werden entlang ihrer suturalen Verbindungen zum übrigen Gesichtsskelett angelegt. Nach Möglichkeit wird jedoch versucht, die Prämaxilla und den anterioren Alveolarfortsatz auszuspüren. Die Trennlinie zum Jochbein entlang der Sutura zygomaticomaxillaris endet am Vorderrand der Fissura orbitalis inferior. Die Tränenabflusswege werden ober-

halb der Fossa lacrimalis abgesetzt. Das Gaumendach bzw. der Nasenboden wird paramedian durchtrennt. Nach Mobilisation und Absetzen der dorsalen Weichgewebsverbindungen erfolgt die Blutstillung durch Ligaturen und Elektrokoagulation. Von der nasoethmoidalen Resektionslinie aus ist eine Ausräumung der Siebbeinzellen einschließlich einer Entfernung der Lamina papyracea möglich. Bei dorsaler Tumorausdehnung in die Fossa pterygopalatina kann der Pterygoidfortsatz mitreseziert werden. Zur Vermeidung von Bulbus-Tiefstand, Enophthalmus und resultierender Diplopien erfolgt abschließend eine Rekonstruktion der Orbitawandungen mittels konturierbarer Titanmesh-Implantaten.

Orbitale Exenteration

Bei Bedarf können die subtotalen oder totalen Maxillektomien mit einer Ausräumung des orbitalen Weichgewebsinhalts (Exenteratio orbitae) kombiniert werden. Die Indikation hierzu ist streng zu stellen, da einerseits die mutilierende Einbuße von Augen stark emotional besetzt ist und andererseits die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Tumorausdehnungen, die aufgrund einer Orbitainvasion eine Exenteration erfahren, nach einer Metaanalyse bei nur 11–50 % liegt [25]. Die Indikation ist nur dann zu stellen, wenn Aussicht auf Kuration besteht, das kontralaterale Auge funktionsfähig und nicht vom Tumor betroffen ist, und das Tumorgehen nicht nur die periorbitalen Knochengrenzen arrodiert hat (und beispielsweise die Periorbita vor sich her schiebt), sondern eine definitive Invasion der Periorbita oder des Orbitainhalts vorliegt. Bei Resektion ist darauf zu achten, dass kein allzu großer Zug auf den Orbitainhalt ausgeübt wird, da dies durch Übertragung auf das Chiasma opticum zu einer beidseitigen Erblindung führen kann. Bei der Resektion ist weiterhin anzustreben, die Augenlider zu erhalten, da die Rekonstruktion dann kosmetisch ansprechender ausfallen kann.

Resektionen in der Fossa infratemporalis

Bei einer zusätzlichen, eher seltenen Tumorausbreitung in die Fossa infratemporalis können Resektionen in diesem Bereich entweder nach einer passageren medianen Durchtrennung des Unterkiefers und einem „mandibular swing“ oder nach ausgedehnter Lateralisation des Wangenlappens und einer tempo-

rären Resektion des Jochbogens durchgeführt werden.

Kraniofaziale Resektionen

In ausgewählten Fällen können bei sinusalen Tumoren mit Ausdehnung in die Lamina cribiformis und/oder anteriore und mittlere Schädelbasis kombinierte Resektionen des Viszero- und Neurokraniums vorgenommen werden. Diese sogenannten kraniofazialen Resektionen werden klassischerweise über eine bikoronare Inzision (siehe oben) erreicht. Obwohl prinzipiell Resektionen der Dura, des Frontallappens und des Sinus cavernosus möglich sind, entscheidet die Kurabilität im Verhältnis zur Morbidität über derartige Vorgehensweisen. Komplikationen, wie intrakranielle Infektionen durch eine Verbindung mit dem Aerodigestivtrakt, Pneumocephalus und Liquorfisteln, muss durch entsprechende Rekonstruktionsmaßnahmen begegnet werden. Bei gleichzeitiger Resektion von Gesichtshautpartien und einer Exenteratio orbitae entstehen ausgedehnte extra-/intrakranielle Defekte, die nur noch mithilfe eines voluminösen, vaskularisierten Gewebetransfers verschlossen werden können.

Endoskopische Resektionen

Aufgrund wachsender chirurgischer Erfahrungen sowie neuer technischer Entwicklungen (wie beispielsweise die Möglichkeit zum intraoperativen CT/MRT mit Einbindung in die Navigation) werden die Möglichkeiten und Indikationen für die endoskopischen Resektionstechniken laufend weitergesteckt. Die initial kritisierte Resektion in „piece meal“-Technik wird nun hinsichtlich der Ergebnisse als weitgehend gleichwertig zur En-bloc-Resektion betrachtet, ebenso kann den anfänglich wohl höheren Raten an postoperativen Liquorlecks durch Verwendung besserer Rekonstruktionsmethoden (siehe entsprechenden Abschnitt) entgegnet werden. Voraussetzung für eine entsprechende Chirurgie ist ein gut zusammenarbeitendes Team aus HNO und Neurochirurgie, sowie die gemeinsame, schrittweise Erweiterung des Erfahrungshorizonts.

Prinzipiell kontraindiziert sind rein endoskopische Resektionsmethoden bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Punkte:

- Neurale und/oder vaskuläre Strukturen liegen im direkten Weg (z. B. Nervus opticus)
- Vorliegen einer orbitalen Weichgewebsinvasion
- Beteiligung der Schädelbasis lateral der Mitte des Orbitadaches
- Mitbeteiligung der äußeren Haut
- Invasion der Stirnhöhlen-/Kieferhöhlenvorderwände.

Halslymphknotenausräumungen

Aufgrund der wohl geringen Rate an okkulten Metastasen sowie der Tatsache, dass ein Großteil der lymphatischen Drainage über die retropharyngealen Lymphknoten abläuft, diese jedoch im Rahmen der routinemäßigen, selektiven Halslymphknotenausräumung nicht inkludiert werden könnten, wird eine Neck Dissection im Allgemeinen nur bei manifesten Halslymphknotenmetastasen durchgeführt. Die Möglichkeiten einer Lymphknotenausräumung im Retropharyngealbereich bei regionaler Metastasierung in diesem Bereich sind a priori eingeschränkt; bei Vorliegen derartiger Befunde ist in der Regel eine Radio- oder Radiochemotherapie als Alternativbehandlung indiziert.

Rekonstruktion und Rehabilitation

Die Hauptziele nach Resektion sind es, durch gezielte Maßnahmen die Wundheilung zu unterstützen, die Gesichtskonturen zu erhalten bzw. wiederherzustellen, den oronasalen Abschluss wiederherzustellen sowie potenziell geschaffene Duradefekte zu verschließen und dem Hirngewebe ausreichend Abstützung zu geben. Den funktionellen Aspekten ist hier vor ästhetischen Aspekten der Vorzug zu gewähren. An der physischen und psychischen Rehabilitation der betroffenen Patienten sind logopädische BetreuerInnen, SozialarbeiterInnen, Psychologen/innen und Selbsthilfegruppen für Gesichtsversehrte maßgeblich mitbeteiligt.

Prothetische/epithetische Versorgung

Bei (sub)totalen Maxillektomien empfiehlt es sich, aufgrund der besseren Nachsorgbarkeit im Hinblick auf die Entdeckung von Frührezidiven zunächst eine prothetische Versorgung anzustreben, und erst sekundär rekonstruktive Techniken zum Verschluss

der orofazialen Fistel in Erwägung zu ziehen. Die zahnärztlich-prothetische Rehabilitation beginnt dabei bereits vor der Resektion mit einer Abdrucknahme von Ober- und Unterkiefer und der Herstellung von Gipsmodellen. Auf dem Oberkiefermodell wird präoperativ eine Gaumen-Verbandplatte angefertigt. Zur Stützung der Wangenpartie über dem Knochendefekt kann die Verbandplatte mit einem Kunststoffschild versehen werden.

Zur Reduktion von Narbenkontrakturen und Schrumpfung während des Wundheilungsprozesses wird die epithelfreie Innenfläche der Wange im Rahmen des Wundverschlusses mit einem Spalthauttransplantat ausgekleidet, der Knochendefekt mit einer Antibiotika-impregnierten Tamponade ausgestopft und die Verbandplatte eingegliedert. Dies ermöglicht unmittelbar postoperativ eine Nahrungsaufnahme per os und ein nur wenig beeinträchtigtes Sprechen. Auch ins vordere Velum reichende Defekte lassen sich so mithilfe dorsal extendierter Verbandplatten abschließen.

Etwa 10 Tage postoperativ werden Verbandplatte und Tamponaden erstmals entfernt und über einen Abdruck bzw. ein Modell der Defektsituation eine Obturator-Prothese zur Intermediärversorgung erstellt. Diese Obturator-Prothese muss während Wochen und Monaten immer wieder überprüft und wegen der fortschreitenden Granulation in der Resektionshöhle nachgebessert werden, damit keine Druckulzera entstehen.

Erst nach Abschluss der Re-Epithelialisierung sollte eine definitive Obturator-Prothese angepasst werden. Zur Verbesserung des Prothesenhalts können gegebenenfalls schon während der Primäroperation oder 4–6 Monate später dentale oder spezielle kraniofaziale Implantate (z. B. sogenannte Zygoma-Implantate) in den Restknochen inseriert werden. Die Fixierung der Prothese auf den osseo-integrierten Implantaten erfolgt über Metallstege oder Magnete.

In grundsätzlich gleicher Weise wie die Oberkieferdefekte lassen sich auch Gesichtsdefekte (Nase, Wange, Lider, einschließlich einer künstlichen Augenschale) mit Epithesen aus Silikonmaterialien versorgen. Neben implantatgetragenen Fixturen werden zur Befestigung der Epithesen sowie zur Camouflage auch Brillengestelle verwendet.

Rekonstruktive Verfahren

Nach offener kraniofazialer Resektion oder Schaffung eines Duradefekts im Rahmen einer transnasalen, endoskopischen Tumorresektion muss im Rahmen desselben Eingriffs ein suffizienter Verschluss des Defekts durch rekonstruktive Maßnahmen herbeigeführt werden, um intrakranielle Komplikationen zu vermeiden. Bei ausbleibendem Erfolg (z. B. Wiedereinsetzen eines nachweisbaren nasalen Liquorflusses in der postoperativen Phase) sollte ein erneuter operativer Verschluss innerhalb von 12–24 Stunden angestrebt werden.

Nach kraniofazialer Resektion bietet sich zum Verschluss des Duradefektes vornehmlich der bereits im Rahmen des Zugangs präparierbare Galea-Periostlappen an, der beispielsweise von einem gestielten Musculus-temporalis-Lappen unterstützt werden kann. Alternativ gelangen freie Lappentransplantate wie beispielsweise ein teilweise oder komplett deepithelialisierter, fasziokutaner Radialislappen zum Einsatz. Bei gleichzeitigem, größeren Gewebedefekt im Gesichtsbereich können ferner freie, anterolaterale Oberschenkelappen oder Latissimus dorsi Lappen verwendet werden, mit denen diese Defekte suffizient aufgefüllt werden können.

Zur Defektdeckung nach endoskopisch herbeigeführtem Duradefekt hat sich der (oben beschriebene) nasoseptale Lappen als sicheres „Workhorse“ etabliert, der häufig in Kombination mit weiteren rekonstruktiven Materialien im Rahmen einer sogenannten „Sandwich-Technik“ verwendet wird. Die Alternativen hierzu sind vielfältig, allerdings bietet wohl keine eine entsprechend hohe Erfolgsrate in Hinblick auf einen erfolgreichen Duraverschluss.

Die Auswahl von weiterer Rekonstruktionsmaßnahmen mit autologem Gewebe, die in aller Regel erst nach einem tumorfreien Intervall und sekundär vorgenommen werden, wird von der Lokalisation und vom Ausmaß des Resektionsdefektes bestimmt. Die rekonstruktive Stufenleiter beginnt mit lokalen Lappenplastiken, wie der Wangenrotation nach *Esser* oder dem Stirnlappen zum Verschluss von Gesichtshautdefekten, und führt über regionale Lappen, beispielsweise dem M. temporalis zur Abdeckung von Gaumen- bzw. Oberkieferdefekten bis hin zum freien revaskularisierten Gewebetransfer.

Große, durchgehende Defekte, z. B. nach totaler Maxillektomie in Kombination mit einer Exenteratio, können (ähnlich wie nach kraniofazialer Resektion in Kombination mit größeren Gesichtsdefekten) mit einem reanastomisierten, myokutanen Latissimus-dorsi-Lappen oder mit einem anterolateralen Oberschenkelappen gefüllt werden, wobei mindestens zwei durch den Muskel verbundene Hautinseln zum Verschluss des Gaumendefektes und zur externen Bedeckung der Augenhöhle verwendet werden. Die Auskleidung der Nasenhöhle wird in der Regel der sekundären Wundheilung überlassen; zur Prävention einer Obstruktion empfiehlt sich das Einbringen eines Platzhalters für einige Wochen. In weiteren Schritten kann dann – bei längerfristiger Tumorfreiheit – das Gesichtsskelett mit freien Calvaria-Transplantaten oder kortikospongiösen Knochenspänen vom Beckenkamm wieder aufgebaut werden, um Insertionsmöglichkeiten für dentale Implantate und eine kaufunktionelle Rehabilitation zu schaffen.

Zur Rekonstruktion der zahntragenden Maxilla bieten sich osteomyokutane, freie Lappentransplantate an. Jedoch muss hierfür das Weichgewebe über den rekonstruierten Alveolarfortsatz-Abschnitten klassischerweise oftmals mehrfach ausgedünnt werden, um eine Mukoperiost- bzw. Gingiva-ähnliche Adhärenz zu erreichen, die eine Voraussetzung für die prothetische Versorgung in den Knochen inserierter Implantate darstellt. Neuerdings können daher bei planbaren Rekonstruktionen Knochentransplantate vom lateralen Skapularand, der Fibula oder des Beckenkamms *in situ* vorbereitet werden, bevor einige Monate später der Transfer in die Empfangsregion stattfindet. Mit Übertragungsschablonen oder mit computerassistierten Navigationsverfahren wird die intraorale Defektsituation auf den Knochen übertragen, Osteotomielinien zur Transplantatkonturierung festgelegt, dentale Implantate eingesetzt und Spalthaut- oder Dermistransplantate aufgebracht. Die der Knochenoberfläche aufliegende Spalthaut bzw. Dermis wird mit einer GoreTex-Membran überzogen zur Einheilung gebracht. Zum Zeitpunkt des Transfers wird der Knochen segmentiert, die prothetische Suprakonstruktion auf den Implantaten fixiert und das präformierte Transplantat in den Oberkieferdefekt eingefügt und reanastomosiert. Mit der Präfabrikation lassen sich Transplantatbeschaffenheit und

-zusammensetzung der Defektsituation ideal anpassen und die Zahl weiterer Korrekturingriffe reduzieren.

Strahlentherapie

Tumoren der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen haben selbst nach kompletter Resektion eine hohe Inzidenz, Lokalrezidive zu entwickeln, wenn keine postoperative Bestrahlung erfolgt.

Obwohl es zur adjuvanten Radiotherapie keine randomisierten Studien gibt, hat sich ihr Nutzen hinsichtlich einer besseren lokalen Kontrolle zumindest in historischen Kollektiven immer wieder bestätigt [22].

Für Patienten, bei denen eine komplette Resektion möglich war, sind Bestrahlungsdosen von 60 Gy indiziert. Bei Patienten mit Resttumoren oder positiven Resektionsrändern ist eine Erhöhung der Gesamtdosis auf 66–70 Gy jeweils in Einzeldosen zu 2 Gy angezeigt.

Die Indikation zu einer definitiven bzw. primären Strahlentherapie von Nasennebenhöhlen-Tumoren ergibt sich nur bei nicht resektablen Tumoren und bei Patienten, die auf Grund von Komorbiditäten eine Operation nicht tolerieren.

Wegen der engen Nachbarschaft zu Risikoorganen ist mit Toxizitäten im Bereich des optischen und akustischen Apparates zu rechnen. Entscheidend für den Behandlungserfolg einer Bestrahlung ist deshalb die Verwendung moderner hochkonformaler Bestrahlungstechniken, wie sie erst in den letzten zehn Jahren zunehmend entwickelt wurden. Dies sind insbesondere die bildgestützte Radiotherapie (IGRT) und die intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit simultanem integriertem Boost. Hierdurch kann gleichzeitig die Dosis im Tumor erhöht und in den benachbarten Risikoorganen erniedrigt werden. Mit dieser Technik konnte die Zahl der therapiebedingten Sehverluste bei der Bestrahlung von NNH-Tumoren auf nur wenige Prozent reduziert werden [27], wurden (73 postoperativ und 11 wegen eines Lokalrezidivs bestrahlten Patienten), traten keine Fälle von Blindheit und nur ein Fall einer strahlenbedingten Grad-3-Retinopathie auf [28]. Das Überleben betrug 59 % bzw. 67 %. Diese Beobachtungen entsprechen auch anderen retrospektiven Studien.

Obwohl es für NNH-Tumoren keine randomisierten Studien zur Kombination von Strahlen- und Chemotherapie gibt, ist (zumindest bei Plattenepithelkarzinomen und wenig differenzierten Tumoren) in Analogie zu Kopf-Hals-Tumoren anderer Lokalisationen eine simultan zur Strahlentherapie durchgeführte, Cisplatin-basierte Chemotherapie bei makro- und mikroskopischen Tumorresten und positiven Lymphknotenmetastasen mit Kapselüberschreitung zu empfehlen. Im Falle einer definitiven Radiatio sollte –wenn möglich– immer eine simultane Radiochemotherapie erfolgen.

Zervikale Lymphknotenmetastasen sind mit 5 % bei Erstdiagnose und mit ca. 14 % im weiteren Verlauf über insgesamt 5 Jahre selten [29]. Eine prophylaktische Behandlung (OP oder Radiatio) bei N0-Status wird deshalb unterschiedlich diskutiert.

Das seltene Auftreten und der bisher nicht nachgewiesene Einfluss auf das Gesamtüberleben spricht eher gegen eine Therapie. Andererseits konnte von 36 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und wenig differenzierten Tumoren der NNH, die nicht prophylaktisch behandelt wurden, bei 13 Patienten, also einem Drittel, ein Lymphknotenrezidiv festgestellt werden, während bei 45 Patienten, die prophylaktisch behandelt wurden, nur 3 Patienten (7 %) ein Rezidiv bekamen [30]. Deshalb und auf Grund der akzeptablen Morbidität kann eine prophylaktische Behandlung (Neck Dissection oder elektive Bestrahlung) der ipsilateralen zervikalen Lymphabflusswege bei T3- und T4-Tumoren empfohlen werden. Bei nachgewiesener nodaler Metastasierung ist eine Kombination aus Operation und adjuvanter Strahlentherapie indiziert.

Insgesamt liegen die 5-Jahres-Überlebensraten in den verschiedenen Studien abhängig vom Anteil der verschiedenen Histologien [31, 32, 33, 34] bei ca. 50 %, wobei Adenokarzinome eine bessere Gesamtprognose als Plattenepithelkarzinome oder undifferenzierte Tumoren haben.

Bei adenoidzystischen Karzinomen, die in den kleinen Speicheldrüsen der NNH entstehen, findet man wegen einer stärkeren Knochendestruktion und eines Wachstums entlang der Perineuralscheiden höhere Lokalrezidivraten und ein höheres Fernmetastasierungsrisiko. Auf Grund ihrer langsamen Zellwachstumsgeschwindigkeit weisen sie eine deutlich höhere Resistenz gegenüber der konventionellen Strahlentherapie auf. Es ist deshalb im Falle

einer Bestrahlungsindikation eine Behandlung mit schweren Teilchen, z. B. mit Kohlenstoff-Ionen an der Teilchenbeschleunigeranlage des DKFZ Heidelberg oder mit schnellen Neutronen angezeigt.

Für die Behandlung von Tumoren des Vestibulum nasi (es handelt sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome) ist wegen der geringeren Verstümmelung und der besseren kosmetischen Langzeitergebnisse bei gleicher Wirksamkeit eine definitive Strahlentherapie meist der Operation vorzuziehen [35, 36]. Sie wird als perkutane Strahlentherapie häufig zusammen mit einer ergänzenden Brachytherapie von 20–25 Gy durchgeführt. Bei sehr kleinen T1-Tumoren ist auch eine Brachytherapie alleine ausreichend [37]. Fortgeschrittene Tumoren sollten wieder mittels kombinierter Konzepte aus Operation und Strahlentherapie behandelt werden. Dass die Prognose wesentlich vom lymphonodulären Befall beeinflusst wird, zeigt die DAHANCA-Studie an 174 Patienten, bei der ohne Lymphknotenbefall die lokale Kontrolle nach 5 Jahren bei 69 % lag, während mit Lymphknotenbefall kein Patient eine lokale Kontrolle von 5 Jahren erreichte [38].

Prognose

In den letzten 20 Jahren hat sich die ungünstigste Prognose der meisten Patienten mit sinusalen Malignomen trotz neuer Behandlungsvarianten nicht wesentlich verbessert.

Die Überlebenszeiten hängen dabei vom biologischen Verhalten und der Aggressivität der histologischen Tumorvarianten ab. Nebenbei ist auch der Differenzierungsgrad mit prognosebestimmend.

Die mittlere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wird mit etwa 60 % angegeben, wobei diese bei primärem Befall der Kieferhöhle mit 42 % deutlich niedriger liegt [39]. Für Adenokarzinome scheint die Prognose etwas schlechter zu sein; die 5-Jahres-Überlebensrate liegt offenbar bei etwa 55 % für T1/T2, bei 28 % für T3 und bei 25 % für T4 [40]. Adenoidzystische Karzinome liegen hinsichtlich ihrer 5-Jahres-Überlebensrate bei erfreulichen 60–85 %, allerdings ist die langfristige Prognose eher schlechter [41]. Die Prognose für SNUC ist klassischerweise sehr schlecht [3], während dieselbe für Ästhesioneuroblastome mit einem krankheitsfreien

Überleben von etwa 65 % nach 5 Jahren relativ günstig ausfällt [42]. Die Aufstellung zeigt, dass unterschiedliche histologische Subtypen durchaus unterschiedliche Prognosen aufweisen; die Aggressivität der jeweilig angestrebten Therapie sollte diesem Faktum Rechnung tragen.

Lokale Tumorresiduen und Lokalrezidive sind die übliche Ursache für ein Therapieversagen. Zum Tode führen lokoregionale Destruktion, pharyngeale Obstruktion, intrakranielle Tumorausbreitung und systemische Filialisierung.

Literatur

- 1 International Agency for Research on Cancer (2005) Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Press, Lyon: 9–80
- 2 Haines GK (2014) Pathology of head and neck neoplasms. UpToDate 2014, Topic 3375 (Version 10.0)
- 3 Zimmer LA, Carrau RL (2006) Neoplasms of the nose and the paranasal sinuses. In: Bailey BJ, Johnson JT (eds) Head & neck surgery – otolaryngology, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1483–1499
- 4 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2010) TNM Classification of malignant tumors, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford
- 5 Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (eds) Nasal cavity and paranasal sinuses. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer, New York, pp 69–78
- 6 Youlden DR, Cramb SM, Peters S et al (2013) International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. *Cancer Epidemiol* 37: 770–779
- 7 Turner JH, Reh DD (2012) Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck* 34: 877–885
- 8 Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (2007) Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications No 160, vol IX. Lyon, IARC
- 9 Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L et al (2012) Occupational burden in Great Britain. *Br J Cancer* 107(suppl 1): S3–7
- 10 World Health Organization (1995) Wood dust. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 62: 35–37
- 11 Mayr SI, Hafizovic K, Waldfahrer F et al (2010) Characterization of initial clinical symptoms and risk factors for sinonasal adenocarcinomas: results of a case-control study. *Int Arch Occup Environ Health* 83: 631–638
- 12 't Mannetje A, Kogevinas M, Luce D et al (1999) Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *Am J Ind Med* 36: 101–107

- 13 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (2002) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 83
- 14 Guan X, Wang X, Liu Y et al (2012) Lymph node metastasis in sinonasal squamous cell carcinoma treated with IMRT/3D-CRT. *Oral Oncol* 49: 60–65
- 15 Sébilleau P (1906) Les formes cliniques du carcinoma du sinus maxillaire. *Ann Mal Oreil Larynx* 32: 517
- 16 Öhngren LG (1933) Malignant tumors of maxillo-ethmoidal region. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 19: 1
- 17 Leivo I (2007) Update on sinonasal adenocarcinoma: classification and advances in immunophenotype and molecular genetic make-up. *Head Neck Pathol* 1: 38–43
- 18 Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L (1988) Olfactory neuroblastoma. In: Tumors of the upper respiratory tract and ear. Atlas of tumor pathology. Vol 25. Armed Forces Institute Press, Washington DC: 240–248
- 19 Kadish S, Goodman M, Wang CC (1976) Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37: 1571–1576
- 20 Dulguerov P, Calcaterra T (1992) Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope* 102: 843–849
- 21 Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG et al (eds) (1999) Comprehensive management of head and neck tumors, 2. Ausgabe. WB Saunders, Philadelphia
- 22 Robbins KT, Ferlito A, Silver CE et al (2011) Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck* 33: 1352–1365
- 23 Paluzzi A, Gardner P, Fernandez-Miranda JC et al (2012) The expanding role of endoscopic skull base surgery. *Br J Neurosurg* 26: 649–661
- 24 Ganly I, Patel SG, Singh B et al (2005) Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: report of an international collaborative study. *Head Neck* 27: 575
- 25 Carrau RL, Segas J, Nuss DW et al (1999) Squamous cell carcinoma of the sinonasal tract invading the orbit. *Laryngoscope* 109: 230–235
- 26 Kneigt PP, Ah-See KW, vd Velden LA et al (2001) Adenocarcinoma of the ethmoidal sinus complex: surgical debulking and topical fluorouracil may be the optimal treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 141–146
- 27 Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ et al (2007) Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting – the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 691
- 28 Madani I, Bonte K, Vakaet L et al (2009) Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 424
- 29 Cantù G, Bimbi G, Miceli R et al (2008) Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 170
- 30 Bristol IJ, Ahamad A, Garden AD et al (2007) Postoperative radiotherapy for maxillary sinus cancer: long-term outcomes and toxicities of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 719
- 31 Blanco AI, Chao KS, Ozyigit G et al (2004) Carcinoma of paranasal sinuses: long-term outcomes with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 51
- 32 Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS et al (2001) Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 92: 3012
- 33 Dirix P, Nuyts S, Geussens Y et al (2007) Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1042
- 34 Bhattacharyya N (2003) Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1016
- 35 Langendijk JA, Poorter R, Leemans CR et al (2004) Radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1419
- 36 Wallace A, Morris CG, Kirwan J et al (2007) Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Am J Clin Oncol* 30: 612
- 37 Evensen JF, Jacobsen AB, Tausjø JE (1996) Brachytherapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Acta Oncol* 35 (suppl 8): 87
- 38 Agger A, von Buchwald C, Madsen AR et al (2009) Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule 1993–2002: a nationwide retrospective study from DAHANCA. *Head Neck* 31: 1593
- 39 Barnes L, Brandwein M, Som PM (2001) Surgical pathology of the head & neck, 2nd edition. Marcel Dekker Inc, New York
- 40 Claus F, Boterberg T, Ost P et al (2002) Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1089–1094
- 41 Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD et al (2007) Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 110: 2726–2731
- 42 Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC (2001) Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2: 683–690

Malignome des Nasopharynx

S.J. Brockmeier, S. Ihrler, F. Zimmermann

Inzidenz, Risikofaktoren, Histologie und Tumorlokalisation

Etwa 90 % der Malignome des Nasopharynx sind Plattenepithelkarzinome. Seltener werden im Nasopharynx Lymphome, Adenokarzinome, juvenile Angiofibrome, Plasmozytome oder Sarkome aufgefunden. Da hinsichtlich geografischer Verteilung, EBV-Assoziation, genetischen Alterationen und Prognose keine wesentlichen Unterschiede bestehen, werden der frühere WHO-Typ 2 (nichtverhornend) und WHO-Typ 3 (undifferenziert) in der aktuellen Klassifikation in die Entität „nichtkeratinisierendes (bzw. nichtverhornendes) Plattenepithelkarzinom“ zusammengefasst. Histologisch unterschieden werden laut aktueller WHO-Klassifikation von 2005 [Chan et al. 2005] nur noch das nichtkeratinisierende Plattenepithelkarzinom (mit undifferenziertem und differenziertem Subtyp; zusammen 75 % in der westlichen Welt) und das verhornende (keratinisierende) Plattenepithelkarzi-

nom (25 % in der westlichen Welt) (Tabelle 1). Die zusätzliche Angabe der Subtypen „differenziert“ und „undifferenziert“ (analog zu den früheren WHO-Typen 2 und 3) ist fakultativ [Chan et al. 2005]. Das vorliegende Kapitel beschränkt sich auf die Diagnostik und die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Nasopharynx.

Das Plattenepithelkarzinom des Nasopharynx ist ein maligner Tumor mit einer weltweit sehr heterogenen Verteilung und Häufigkeit. Diese Tumoren treten in Zentraleuropa und in Nordamerika mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1 auf 100 000 Einwohner selten auf. Sie stellen in diesen Regionen weniger als 5 % aller bösartigen Kopf-Hals-Karzinome und damit nur circa 0,2 % aller Tumorerkrankungen. Dabei machen die verhornenden Plattenepithelkarzinome in diesen Regionen circa 25 % der Nasopharynxkarzinome aus [Vazquez et al. 2014]. Dagegen ist das Nasopharynxkarzinom in einigen Ländern Asiens, vor allem den südlichen Gebieten

Tabelle 1. Typisierung des Nasopharynxkarzinoms nach WHO, Inzidenz und Metastasierungsrate [Chan et al. 2005].

	Häufigkeit in westlicher Welt	Häufigkeit in Südchina
Verhornendes Plattenepithelkarzinom (EBV-negativ; geringere Metastasierungsrate; früher „WHO-Typ 1: Differentiated squamous cell carcinoma“)		
Typisches verhornendes Plattenepithelkarzinom (vergleichbar denen anderer Regionen des oberen Aerodigestivtraktes)	25 %	2 %
Nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom (EBV-positiv; höhere Metastasierungsrate)		
Nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom (früher „WHO-Typ 2: Nonkeratinizing carcinoma“)	12 %	3 %
Undifferenziertes Karzinom (früher „WHO-Typ 3: Undifferentiated carcinoma“)	63 %	95 %

Chinas einschließlich Honkong, sowie Teilen Nordafrikas endemisch und mit einer Inzidenz von bis zu 30 pro 100 000 eines der häufigsten Malignome. Im Vordergrund stehen hier die nichtverhormonenden Karzinome (undifferenzierte und differenzierte Subtypen), die gemeinsam mehr als 95 % der Malignome ausmachen [Tsao et al. 2014].

Die malignen Nasopharynx Tumoren sind bei Männern etwa doppelt so häufig wie bei Frauen anzutreffen. Sie treten in allen Altersgruppen auf mit einem Altersgipfel von der 4. bis zur 6. Lebensdekade. Im Vergleich zu anderen Karzinomen der Kopf-Hals-Region treten diese Tumoren jedoch auch bei jüngeren Patienten häufig auf; etwa 20 % der Patienten sind jünger als 30 Jahre.

Ätiologisch werden zwar drei dominante Faktoren für die Entstehung des endemischen Nasopharynxkarzinoms verantwortlich gemacht, jedoch vor allem in Hinblick auf deren Mechanismus sehr kontrovers diskutiert: die latente Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), eine Exposition von chemischen Umweltfaktoren (z. B. Verzehr von gesalzenem Trockenfisch bereits in der Kindheit) und genetische Prädispositionen (Assoziation mit HLA-A2, B17 und Bw46) [Chan et al. 2004; Tsao et al. 2014].

Epidemiologisch besteht ein sehr enger Zusammenhang zwischen dem nichtverhormonenden Nasopharynxkarzinom und einer EBV-Infektion. Bei 90–100 % der Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom werden positive IgA-Antikörpertiter gegen das EBV-VCA (Viruskapsidantigen) und erhöhte IgG-Antikörper gegen das EBV-EA (early antigen) nachgewiesen. Dabei zeigt die Höhe des Antikörpertiters eine Korrelation mit der Tumormasse, unabhängig von der ethnischen oder geografischen Herkunft der Patienten. Kopien der kreisförmigen EBV-DNA oder andere Nachweise des Virus sind in nahezu allen Tumorzellen differenzierter und undifferenzierter nichtverhormonender Karzinome nachweisbar. Auch in den dysplastischen Vorläuferzellen des Karzinoms kann EBV nachgewiesen werden. In den Tumorzellen finden sich zahlreiche genetische Veränderungen, allen voran Deletionen auf Chromosom 3p (95 %) bzw. 9p (85 %), die eine wesentliche Bedeutung für Tumorsuppressorgene beim Nasopharynxkarzinom besitzen [Chan et al. 2004; Tsao et al. 2014].

Im Gegensatz zur Ätiologie anderer Karzinome der Kopf-Hals-Region spielen exogene Risikofaktoren

wie regelmäßiger Tabak- und chronischer Alkoholkonsum eine geringere Rolle bei der Entstehung des nasopharyngealen Karzinoms. Auch industrielle Noxen, die bei der Hüttengießerei und Verarbeitung von Quarzen sowie bei Chemikararbeitern und Arbeiten mit Zementstaub und Teerprodukten anfallen, haben ätiologisch keine wesentliche Bedeutung [Lee, Tung, Chan et al. 2012; Lee, Ng, Chan, Sze et al. 2012].

Klinische Symptome und regionale Tumorausbreitung

Symptomatik durch den Primärtumor

Je nach Lage und Wachstumsverhalten der Tumoren können Blutungen aus der Nase durch Arrosion kleiner Gefäße der Schleimhaut sowie ein Serotyimpanon bei einer Verlegung der Tuba eustachii mit Schallleitungsstörung entstehen. In der Regel werden die Tumoren wegen ihrer anfänglich geringen Symptomatik erst im bereits fortgeschrittenen Tumorstadium erkannt. Zeichen eines lokal fortgeschrittenen Wachstums sind eine eingeschränkte Nasenatmung durch Verlegung des dorsalen Nasenrachenraums, eine Pharyngitis des Oropharynx durch direkte Tumordinfiltration, Störungen des Geruchsinns bei Befall der Rhinobasis, Schmerzen oder Lähmungen der Hirnnerven II–VI durch Infiltration der Schädelbasis, Ausfälle der Hirnnerven IX–XII bei Befall des lateralen Pharynx, Horner-Syndrom bzw. Sehstörungen und Exophthalmus durch Infiltration der hinteren Anteile der Orbita [Stasche et al. 2010].

Ausbreitung in zervikale Lymphknoten und Organmetastasen

Bei über 60 % der Patienten sind tast- oder sichtbare zervikale Lymphknotenmetastasen die erste erkennbare Manifestation der Tumorerkrankung [Lee et al. 2014]. Die häufigsten befallenen Lymphknoten sind die oberen und mittleren jugulären sowie jugulodigastrischen Stationen. Typisch ist der Befall nuchaler bzw. posterior zervikaler Lymphknotenstationen, die bei anderen Tumoren des Pharynx nur sehr selten betroffen sind. Regionale zervikale und supraclaviculäre Lymphknoten sind häufig beidseits von Metastasen befallen (in circa 50 % der Fälle). Solch ein Tumorbefall kann auch schon bei sehr kleinen Primärtumoren auftreten [Ho et al. 2012].

Auch bei einem initialen CUP-Syndrom im Bereich der oberen zervikalen oder nuchalen Lymphknoten wird bei extensiver Diagnostik und wiederholten Biopsien des Nasopharynx – selbst bei klinisch und radiologisch nicht erkennbarem Tumor – nicht selten ein maligner Tumor des Nasopharynx als Ursache diagnostiziert [Haas et al. 2002].

Eine hämatogene Metastasierung in Knochen, Lunge oder Leber tritt etwas häufiger und früher als bei anderen Kopf-Hals-Tumoren auf und hat wegen der Bedeutung für die weitere Therapie auch Relevanz für die initialen Staging-Verfahren.

Prätherapeutische Diagnostik

Nach der Erhebung der vollständigen Anamnese erfolgen die Inspektion von Nase, Mundhöhle und Pharynx sowie die Endoskopie des Nasenrachenraums mit starren oder flexiblen Endoskopen sowie eine Biopsie bei verdächtigen Läsionen oder multiple Biopsien bei fehlendem endoskopischem Befund. Darüber hinaus sollte eine Palpation der zervikalen, supraklavikulären und axillären Lymphknotenstationen und eine sorgfältige Untersuchung der Hirnnerven erfolgen. Zur weiterführenden Diagnostik gehört die Panendoskopie, die zum sicheren Ausschluss weiterer Tumormanifestationen des oberen Aerodigestivtraktes sowohl den gesamten Pharynx, den Larynx und den Tracheobronchialbaum ebenso wie die Speiseröhre erfasst.

Auch bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor sollte an ein unerkanntes Nasopharynxkarzinom gedacht und ausgiebige, auch tiefe Biopsien aus dem Nasopharynx genommen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Malignom auch submukös, ohne ausgedehnte Epithelläsion wachsen kann [Haas et al. 2002].

Zur weiteren Beurteilung der Ausdehnung des Tumors im Bereich der Schädelbasis und in die anderen Bereiche des Pharynx ebenso wie in die regionalen Lymphknotenstationen sollten MRT- bzw. CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Vor allem bei Verdacht auf eine Infiltration der Schädelbasis sollten beide radiologischen Untersuchungen vorgenommen werden. Die Infiltration des Knochens ist zuverlässiger durch eine CT-Untersuchung zu beurteilen. Die Charakterisierung der Weichgewebsinfiltration in Parapha-

ryngealraum, Muskeln, Nerven und Schädelbasis bis nach intrakraniell gelingt besser durch die MRT.

Eine sonografische Beurteilung des zervikalen Lymphabflusses kann ergänzend sinnvoll sein, wenn eine Infiltration in die regionalen Lymphknoten mit den anderen Schnittbildverfahren nicht zweifelsfrei geklärt werden konnte. Knochen, Leber und Lunge werden durch Skelettszintigrafie, Oberbauchsonografie und Röntgen-Thorax nach Fernmetastasen untersucht. Bei regional fortgeschrittenem Tumorleiden (vor allem bei ausgedehnter Metastasierung in die regionalen Lymphknoten) sollte zur Klärung eines Befalls der mediastinalen Lymphknoten und solider Organe wie Lunge und Skelett eine CT des Thorax oder eine FDG-PET-CT durchgeführt werden [NCCN Guidelines 2.2014] [Liu, Chang, Wang et al. 2006; Ng, Chan, Yen et al. 2009; Tang, Chen, Fan 2013; Ng, Yuen, Au et al. 2014].

Die Bedeutung der Bestimmung der EBV-Serologie wird kontrovers diskutiert. Vorstellbar wären die frühe Entdeckung in einer Bevölkerung mit hohem Durchseuchungsgrad oder die Navigation einer systemischen Therapie des metastasierenden Karzinoms in Abhängigkeit vom Verlauf der EBV-DNA im Blut [Chan, Hung, Woo et al. 2013; Lee, Lin, Ng et al. 2012; Tang, Chen, Fan 2013; Ma et al. 2006; Liu, Chang, Wang 2006]. Da die Höhe der Werte mit dem Überleben korreliert, kann EBV auch als prognostischer Marker verwendet werden, ohne dass dies jedoch therapeutische Relevanz besitzt [Leung et al. 2006; Ma et al. 2006].

Anatomie und TNM-Klassifikation

Bedeutsam für die Stadieneinteilung und für die lokale, radioonkologische Therapie des Nasopharynxkarzinoms ist die genaue Kenntnis der lokalen und regionalen Anatomie, da sich das Tumorstadium, die Gefahr einer regionalen, lymphonodulären Ausbreitung und die Prognose mit Verlassen des Nasopharynx und der unmittelbar angrenzenden Kopf-Hals-Regionen rasch verändern, z.B. bei Infiltration in den parapharyngealen Raum oder gar in die Schädelbasis.

Der Nasopharynx umfasst folgendes anatomisches Gebiet: Die Hinterwand beginnt auf der Höhe des weichen Gaumens. Das Dach wird von der Schädelbasis gebildet. Die Seitenwände schließen die

Rosenmüllerschen Gruben mit ein. Der Boden besteht aus der nasalen Fläche des weichen Gaumens. Die dorsalen Choanalränder sowie der hintere Septumabschluss zählen zur Nasenhöhle. Im Gegensatz zu anderen Regionen des Pharynx existiert beim Nasopharynx keine Unterteilung in mehrere Unterbezirke, da dies keine prognostische Bedeutung besitzt.

Die aktuelle TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) stammt aus dem Jahre 2010 und brachte wesentliche Änderungen mit sich (siehe auch Tabelle 2). Tumoren, die in der Klassifikation von 2002 als T2a eingruppiert wurden, werden jetzt als T1 bezeichnet und damit das Stadium IIA als Stadium I. Diese Adaptation

Tabelle 2. TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2010) [Wittekind et al. 2010].

T-Klassifikation	
Tx	Primärtumor kann nicht nachgewiesen werden
T1	Tumor auf den Nasopharynx begrenzt oder mit Ausbreitung auf Oropharynx und/oder Nasenhöhle ohne Beteiligung des parapharyngealen Raumes
T2	Tumor mit parapharyngealer Ausbreitung*
T3	Tumor infiltriert Knochenstrukturen und/oder Nasennebenhöhlen
T4	Tumor mit intrakranieller Ausbreitung und/oder Befall von Hirnnerv(en), Fossa infratemporalis, Hypopharynx, Augenhöhle, Spatium masticatorium
N-Klassifikation **	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Unilaterale Metastase(n) in Halslymphknoten oberhalb supraklavikulär und/oder uni- oder bilaterale Metastase(n) in retropharyngealen Lymphknoten 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten oberhalb der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten größer als 6 cm in größter Ausdehnung oder Ausdehnung in die Supraklavikulargrube
N3a	Lymphknotenmetastasen größer 6 cm oberhalb der Supraklavikulargrube
N3b	Ausdehnung in die Supraklavikulargrube
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
* Parapharyngeale Ausbreitung bedeutet die posterolaterale Infiltration jenseits der Fascia pharyngo-basilaris.	
** In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.	

Tabelle 3. Stadiengruppierung des Nasopharynxkarzinoms.

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	jedes T	N3	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

erfolgte, da die Prognose sich nicht wesentlich unterschied.

Die Einteilung von Lymphknotenmetastasen unterscheidet sich von der anderer Kopf-Hals-Tumoren: Sie richtet sich nach der Höhe der Metastasen am Hals, da weit kaudal z. B. supraklavikulär liegende Metastasen die Prognose wegen der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung verschlechtern (Stadium N3b) (Tabelle 2 und Tabelle 3) [Wittekind et al. 2010]. Auch betreffend der Klassifikation des lymphonodulären Befalls ist eine Anpassung erfolgt: Eine retropharyngeale Lymphknotenbeteiligung wird unabhängig davon, ob die Ausdehnung unilateral oder bilateral ist, als N1 klassifiziert.

Diese Anpassungen sind vor allem bei einer Bewertung der Publikationen klinischer Studien zu bedenken, um nicht prognostisch unterschiedliche Patientengruppen und deren Therapien aus verschiedenen Publikationen ohne Adaptation der Stadien zu vergleichen [Lee et al. 2012].

Therapeutische Verfahren

Die etablierte Therapie früher nasopharyngealer Karzinome (Stadium I–IIA) ist die alleinige, konventionell fraktionierte Radiotherapie [Baujat et al. 2006; Caponigro et al. 2010]. Lokal fortgeschrittene Karzinome (Stadium IIB–IVB) werden in der Regel – unter Beachtung der Risikofaktoren für den Einsatz der Chemotherapie – mittels simultaner Radiochemotherapie behandelt [We et al. 2012; Caponigro et al. 2010; Chen et al. 2014]. Ist solch eine kombinierte Therapie wegen vorliegender Risikofaktoren nicht möglich, sollte eine hyperfraktionierte akzelerierte perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden. Im Stadium IVC mit vorliegenden Fernmetastasen ist individuell über eine alleinige Chemo- oder eine kombinierte, palliativ ausgelegte Radiochemotherapie zu entscheiden [Xue et al. 2013; Yeh et al. 2006]. Eine operative Intervention gehört derzeit nicht zum Standardprozedere im Rahmen der Erstbehandlung.

Lokale Tumorrezidive sollten wenn möglich noch mittels kurativer, kombinierter konservativer Therapie angegangen werden. Erst wenn keine lokalen Maßnahmen mehr sinnvoll möglich sind, werden alleinige systemische Therapien zum Einsatz kom-

men [Au et al. 1994; Au et al. 1998; Chen et al. 2013; Chua et al. 2005].

Therapie des frühen Nasopharynxkarzinoms (cT1-2 N0-I; Stadium I-IIA)

In nahezu allen, und vor allem den aktuelleren randomisierten Studien, in denen eine alleinige Radio- mit einer kombinierten simultanen oder sequenziellen Radiochemotherapie verglichen wurde, wurden Patienten mit lokal begrenzten Tumoren des Nasopharynx ohne bzw. mit sehr begrenzter Metastasierung in die lokoregionären Lymphbahnen ausgeschlossen. Daher sind keine sicheren und abschließenden Aussagen zum Einsatz und Nutzen einer Chemotherapie für diese Tumorstadien möglich. Eine uneingeschränkte Empfehlung für eine kombinierte Radiochemotherapie ist jedoch in keinem Fall sinnvoll, da im jedem Fall mit einer Zunahme der Nebenwirkungen zu rechnen ist.

In der letzten Metaanalyse [Baujat et al. 2006], die sich auch mit der Therapie des frühen Nasopharynxkarzinoms befasste, zeigte sich für alle N0-Stadien ein besseres rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren, wenn eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Dies führte nicht zu einem Überlebensvorteil. Diese Ergebnisse sind jedoch sorgfältig gegenüber der erhöhten Toxizität einer simultanen Radiochemotherapie und den Entwicklungen innerhalb der Radioonkologie mit Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) abzuwägen. Allein durch die verbesserte Verteilung der Strahlendosis und die somit verträglich umsetzbare Dosisescalation wurden dauerhafte lokale Tumorkontrollraten von über 90 % für die frühen Tumorstadien erzielt. Die Anwendung einer alleinigen intensitätsmodulierten Strahlentherapie zeigte in einer retrospektiven Studie ein lokale Kontrolle von 100 % bei gering ausgeprägter Toxizität [Sheng-Fa et al. 2012]. Auch die lokoregionäre Tumorkontrolle, das tumorspezifische und das Gesamtüberleben liegen mit optimaler Bestrahlungstechnik bei über 90 %. Ein Nutzen einer zusätzlichen systemischen Therapie wird somit nur schwer nachweisbar sein (D’Cruz et al. 2013; He et al. 2012; Kam et al. 2007; Lee, Lin, Ng 2012; Lin et al. 2014).

Somit bleibt die primäre Behandlungsmodalität aller Patienten mit frühen Nasopharynxkarzinomen

ohne klinisch oder radiologisch manifeste Lymphknotenfiliae bzw. mit lediglich solitären Lymphknotenmetastasen der oberen zervikalen Level (cN1) die alleinige Strahlentherapie von Primärtumor und regionalen Lymphknotenstationen [Baujat et al. 2006; O'Meara et al. 2006].

Bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand ist die Durchführung einer simultanen Cisplatin-basierten Radiochemotherapie aufgrund des mutmaßlich besseren rezidivfreien Überlebens allerdings gerechtfertigt. Eine optimale supportive Therapie ist dann jedoch unbedingt erforderlich.

In das Zielvolumen der Strahlentherapie werden neben dem Nasopharynx alle beidseitigen zervikalen und nuchalen Lymphknoten – kaudal bis zu den supraklavikulären Lymphknoten – sowie die mesopharyngealen Lymphbahnen eingeschlossen. Es sollten Gesamtdosen von circa 70 Gy in konventioneller Fraktionierung appliziert werden. Die elektive Strahlenbehandlung der unauffälligen zervikalen Lymphbahnen wird bis zu Gesamtdosen von circa 54 Gy vorgenommen und basierend auf aktuellen Studien zur Optimierung der strahlentherapeutischen Zielvolumenfestlegung zumindest im Bereich des kaudalen zervikalen Lymphabflusses kleiner gehalten [D'Cruz et al. 2013; Li, Yuan, Zhang et al. 2013].

Ob und wann eine intrakavitäre Brachytherapie sinnvoll ist, wurde bislang nicht endgültig geklärt. Mit ihr ist eine vergleichsweise hohe lokale Strahlendosis applizierbar, wobei umgebende Strukturen (Hirnstamm, Rückenmark, Kiefergelenk) gut zu schonen sind. Allerdings werden zumeist auch nur oberflächliche Strukturen des Tumors erfasst, sodass ein brachytherapeutischer Dosisboost nur von erfahrenen Therapeuten und auch erst nach einer vorangegangenen perkutanen Radio- oder Radiochemotherapie eingesetzt werden sollte [Leung et al. 2005; Thiagarajan et al. 2006]. Zukünftige randomisierte Studien müssen jedoch vor einer endgültigen Empfehlung abgewartet werden. Bis dahin gilt Zurückhaltung gegenüber einer Brachytherapie in der initialen Behandlung.

Eine chirurgische Resektion auch eines kleinen Primärtumors ist wegen der häufigen submukösen Ausbreitung und der komplexen anatomischen Lage nicht sinnvoll. Auf eine diagnostische Neck Dissection kann und sollte verzichtet werden, da diese nur zu einer unnötigen Morbidität führt, ohne

die lokoregionäre Tumorkontrolle oder das Überleben zu verbessern. Ob sie bei isolierter Tumorpersistenz im Bereich des initial befallenen zervikalen Lymphknotens sinnvoll sein kann, ist nicht geprüft. Für diesen seltenen Fall mag eine individuelle Entscheidung zugunsten der Resektion ausfallen.

Therapie des lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms (cT3-4 cN0 bzw. cTX cN2-3; Stadium IIB-IVB)

Zahlreiche Studien zur Klärung der optimalen Sequenz einer kombinierten Radiochemotherapie in der Behandlung des lokoregionär fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms wurden bis 2014 durchgeführt – davon mehr als 100 in randomisierter Form, und die meisten im asiatischen Sprachraum. Die Studien wurden im Rahmen mehrerer Metaanalysen gemeinsam ausgewertet. Verglichen wurden alleinige Radiotherapien mit unterschiedlichsten Sequenzen einer Radiochemotherapie [Lee, Lin, Ng et al. 2012; Lee et al. 2011; Gu et al. 2013; Liang et al. 2012; Chen, Hong, Feng 2014; D'Cruz et al. 2013; Lee, Lin, Ng 2012; Liang et al. 2013; Twu et al. 2014]:

- Induktionstherapie, gefolgt von einer alleinigen Radiotherapie
- Simultane Radiochemotherapie
- Simultane Radiochemotherapie mit nachfolgender Chemotherapie
- Neoadjuvante Chemotherapie und nachfolgende Radiochemotherapie
- Sequenzielle Radio- und Chemotherapien, zum Teil alternierend.

In den meisten Fällen wurde eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (mit 5-FU, Leucovorin, Bleomycin, Epirubicin, Vincristin bzw. Methotrexat) durchgeführt, wobei die Kombination aus Strahlentherapie und simultaner Gabe von Cisplatin gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU mit Abstand am häufigsten eingesetzt war und in den USA und in Asien als Standard gilt [Chan et al. 2005]. Die Endpunkte der Studien waren unterschiedlich gewählt: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, krankheitsspezifisches Überleben bzw. lokale Tumorkontrolle, was einen direkten Vergleich erschwert.

Während die ersten Studien mit neoadjuvanten, simultanen bzw. adjuvanten Chemotherapien kaum

eine bessere lokale Tumorkontrolle und vor allem kein besseres Gesamtüberleben erzielen konnten, zeigen moderne klinische Untersuchungen für die meisten onkologischen Parameter eine Steigerung der Effektivität durch eine simultane Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie, nicht jedoch für zusätzliche Induktionstherapien oder adjuvante Chemotherapien [Chen et al. 2014; Liang et al. 2013]. Zusammenfassend darf man aber festhalten, dass durch eine moderne, kombinierte Radiochemotherapie – unabhängig von der Sequenz der Therapie – die lokale Tumorkontrolle und das rezidivfreie Überleben ebenso wie die Häufigkeit von hämatogenen Metastasen signifikant verbessert werden können. Das krankheitsfreie Überleben wird nach 5 Jahren auf über 70 %, die lokoregionäre Tumorkontrolle auf bis zu 90 % und das Gesamtüberleben auf bis zu 80 % gesteigert. Diese Daten sind deutlich besser als die noch vor 10 Jahren publizierten Ergebnisse, was ganz wesentlich an der besseren Applikation der Strahlentherapie liegen dürfte [Baujat et al. 2006; O'Meara et al. 2006; Chan et al. 2004; Lee, Lin, Ng et al. 2012; Lee et al. 2014].

Ob im Anschluss an eine simultane Radiochemotherapie noch eine weitere Chemotherapie erfolgen soll oder ob die herkömmliche konventionelle Fraktionierung durch aggressivere Formen ersetzt werden sollte, kann auf Basis der bislang durchgeführten Studien nicht abschließend beurteilt werden [Lee et al. 2011; Xiao et al. 2011]. Sicher ist nur, dass diese Sequenz der Therapie aufgrund der beträchtlichen kumulativen Toxizität lediglich bei circa 60 % der Patienten trotz optimaler supportiver Therapie wie geplant erfolgen konnte. Im Einzelfall – bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) und guter Verträglichkeit einer vorangegangenen Radiochemotherapie – wird man sich zur Durchführung von bis zu 3 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie entschließen. Von einer neoadjuvanten Chemotherapie ist hingegen dringend abzuraten, da nicht nur die Toxizität, sondern auch die therapiebedingte Mortalität signifikant zunimmt [Baujat et al. 2006; Chan et al. 2004; Lee et al. 2012], ohne dass ein positiver Einfluss auf die Überlebensrate zu erzielen ist.

Aktuell können folgende Schemata empfohlen werden [Caponigro 2010; Chen, Wang, An 2013; Lee, Lin, Ng 2012; D'Cruz et al. 2013]:

- IMRT 70–74 Gy, 5 x 2 Gy pro Woche; simultan Cisplatin 100 mg/m² Tag 1, 22, 43; danach bis zu 3 Zyklen Cisplatin 80 mg/m² Tag 1 und 5-FU 1000 mg/m² Tag 1–4
- IMRT 70–74 Gy, 5 x 2 Gy pro Woche; simultan Cisplatin 40 mg/m² Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36.

Die kumulativen Dosen gelten für den Primärtumor und pathologisch vergrößerte Lymphknoten. Subklinisch betroffene Lymphbahnen erhalten eine Dosis von 50–60 Gy. Eine präzise Therapieplanung und der Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie sind dabei obligat, eine engere Wahl der Sicherheitsabstände um den Tumor herum zumindest denkbar [Sun et al. 2014; Peng 2012; Lin et al. 2014]. Die Toleranzdosen der umliegenden Strukturen sind zu berücksichtigen (z. B. Hirnstamm, Sehbahnen, Rückenmark).

Neuere vergleichende Studien zu verschiedenen Kombinationen reiner Radiochemotherapien zeigen aber auch, dass neben dem Standard der cisplatinhaltigen, simultanen Radiochemotherapie andere Substanzen und andere Abfolgen der Therapie sinnvoll sein können [Gu et al. 2013; Chen et al. 2014]. Sollten beispielsweise Kontraindikationen gegen Cisplatin vorliegen, kann im Einzelfall auch auf Oxaliplatin (wöchentlich 70 mg/m²) zurückgegriffen werden, für das positive Daten vorliegen [Zhang et al. 2005].

Auch bei den lokal fortgeschrittenen nasopharyngealen Karzinomen kommt einer primären chirurgischen Therapie keine Bedeutung zu. Sowohl auf den Resektionsversuch des Primärtumors als auch eine initiale Neck Dissection sollte unbedingt verzichtet werden, da diese zu einer Verzögerung der simultanen Radiochemotherapie und einer Zunahme der Nebenwirkungen führen können. Der Stellenwert einer Resektion persistierender Lymphknoten nach Ende der Radiochemo- oder Radiotherapie ist ungesichert, kann jedoch möglicherweise zur Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle führen. Hier ist in der Regel ein weiteres konservatives therapeutisches Vorgehen angezeigt, sei es als fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie, als nochmalige kombinierte Radiochemotherapie oder als intrakavitäre Brachytherapie [Liu et al. 2013; Ren et al. 2013]. In jedem Fall besteht auch in dieser Situation die Chance auf eine dauerhafte Tumorkontrolle bei noch vertretbaren Nebenwirkungen.

Therapie des fernmetastasierten Nasopharynxkarzinoms (cTX cNX cM1, Stadium IVC)

Auch im Fall einer initialen hämatogenen Metastasierung – zumeist in den Knochen oder die Lunge – sollte eine perkutane Radiotherapie des Primärtumors und der befallenen zervikalen Lymphbahnen erwogen werden. Hierdurch lassen sich bessere lokale und regionäre Tumorkontrollen als mit einer ausschließlichen supportiven Therapie oder einer alleinigen Chemotherapie und ein vergleichsweise günstiges 1-Jahres-Überleben erzielen (48 % vs. 25 % bzw. 36 %) [Yeh et al. 2006]. Bei gutem Allgemeinzustand und jüngerem Alter des Patienten (< 65 Jahre) kann im Einzelfall auch eine simultane Radiochemotherapie empfohlen werden. Oberstes Ziel dieser in der Regel ausschließlich palliativen Behandlung sollte jedoch die Vermeidung schwerwiegender, vor allem lebensbedrohlicher Nebenwirkungen sein. Nur bei sehr ausgedehnter Metastasierung wird eine alleinige Chemotherapie empfohlen, mit der Option, im Falle einer symptomatischen lokalen Progression noch eine Radiotherapie durchzuführen.

Eine etablierte und durch randomisierte Studien belegte Standardtherapie existiert nicht. Typische Schemata zur Behandlung des metastasierten Karzinoms in erster und zweiter Linie sind:

- Cisplatin 33 mg/m² Tag 1–3 und 5-FU 1000 mg/m² Tag 1–5; alle 3 Wochen [Au und Ang 1994]
- Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h Tag 1; alle 3 Wochen [Au et al. 1998]
- Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h Tag 1, Carboplatin AUC 6 über 1 h Tag 1; alle 3 Wochen [Tan et al. 1999]
- Paclitaxel 70 mg/m² Tag 1 und 8, Gemcitabin 1000 mg/m² Tag 1 und 8, Carboplatin AUC 5 Tag 1; alle 3 Wochen [Leong et al. 2005]
- Docetaxel 60 mg/m² Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² Tag 1; alle 3 Wochen [Chua, Sham, Au et al. 2005]
- Paclitaxel 135 mg/m² Tag 1, Cisplatin 25 mg/m² Tag 1–3, 5-FU kont. 750 mg/m² Tag 1–5; alle 3 Wochen [Chen et al. 2013]
- Capecitabin 2 x 1000 mg/m² Tag 1–14, Nedaplatin 80 mg/m² Tag 1; alle 3 Wochen [Peng et al. 2013]

Die Auswahl der Substanzen und Dosierungen sollte sich an Allgemeinzustand, Alter und Begleiterkrankungen des betroffenen Patienten ebenso ori-

entieren wie an der Ausdehnung der Tumorerkrankung und den realistisch erreichbaren Zielen. Im Zweifelsfall ist eher eine Monotherapie oder Zweierkombination zu wählen, vor allem in Hinblick auf die potenziellen Nebenwirkungen. Der Einsatz neuer Substanzen (z. B. Sorafenib) [Xue et al. 2013] ist bei fehlendem Nachweis einer Überlegenheit gegenüber den durch Phase-II-Studien belegten klassischen Chemokombinationen aufgrund von deutlich höheren Kosten außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt.

Bei gutem Allgemeinzustand der Patienten sind mit den gängigen Schemata mediane Überlebensraten von bis zu 20 Monaten erzielbar [Chen et al. 2013].

Chirurgische Therapie von Primärtumor und regionalen Lymphknoten

Aufgrund der schwer zugänglichen Lokalisation sowie der bei Diagnosestellung bereits häufig bestehenden Infiltration der angrenzenden Strukturen mag eine operative Resektion nur in Einzelfällen und in Kombination mit einer Radiotherapie Erfolg versprechen, ebenso bei einem Lokalrezidiv ohne andere Therapieoptionen. Es bleibt abzuwarten, ob die neuen Entwicklungen in der robotergestützten Operationstechnik neue Optionen eröffnen.

Daher beschränkt sich ein operatives Vorgehen im Bereich des Primärtumors in der Regel auf die Entnahme von ausreichendem Gewebe für eine histopathologische Klärung der Erkrankung.

Eine Neck Dissection ist dann sinnvoll, wenn es nach einer Radio- oder Radiochemotherapie zu keiner kompletten Remission kommt. Die Radikalität der Lymphknotendissection (radikale, modifiziert radikale oder elektive Neck Dissection) und der ideale Zeitpunkt für den operativen Eingriff sind nicht geklärt. Es erscheint gerechtfertigt, eine Remission im Bereich des Lymphabflusses bis mindestens 6 Wochen nach Ende der konservativen Therapie abzuwarten, bevor die Indikation zur Dissection residueller Lymphknoten gestellt wird (salvage surgery). Ob im Einzelfall bei kleinem Primärtumor und ausgedehnter Metastasierung in die regionären Lymphknoten (> 3 cm Durchmesser) eine Neck Dissection auch vor der Strahlentherapie vorgenommen werden sollte, ist bislang nicht geklärt. Da Tumoren des Nasopharynx in der Regel jedoch sehr radio- und chemosensitiv sind – mit kompletten Remissionen

auch bei großen Raumforderungen – und es infolge der Resektionen zu Wundheilungsstörungen und einer Verzögerung der Radiochemotherapie kommen kann, ist ein primär operatives Vorgehen auch in dieser Situation nicht empfehlenswert.

Nebenwirkungen während und nach Radio- und Radiochemotherapie

Die akuten Nebenwirkungen (Mukositis, Dermatitis, Heiserkeit, Dysphagie, Serotympanon und Odynophagie) sind aufgrund des ausgedehnten Bestrahlungsvolumens auch bei frühen Tumorstadien oft sehr ausgeprägt und nur selten mit einer ambulanten supportiven Therapie (vor allem Sicherung der Ernährung) beherrschbar. Eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin scheint dieses Risiko nicht wesentlich zu beeinflussen, gefährdet den Patienten jedoch durch eine teilweise schwere Leukozytopenie. Hierdurch wird das von der schweren Mukositis (> 50 % Grad III–IV) ausgehende Infektionsrisiko verstärkt. Da schwere Panzytopenien in dieser Situation auch durch Wachstumsfaktoren kaum beeinflusst werden können, sollten eine Agranulozytose bzw. Leukozytopenien < 500/µl in jedem Fall vermieden werden. Eine akute, zumeist dann auch persistierende Xerostomie, verbunden mit den Risiken für eine Osteonekrose vor allem des Unterkiefers, und Geschmacksstörungen sind durch den ausschließlichen Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie zurückgegangen.

Als späte Nebenwirkung kommt es selten zu einem Trismus, sodass die frühe Einleitung einer logopädischen Übungsbehandlung und der lokale Einsatz von Übungsgeräten, wie z. B. von Therabite®, sinnvoll sind. Auf Hörverluste, die nach einer Radiochemotherapie mit Cisplatin signifikant häufiger als nach einer alleinigen Radiotherapie zu erwarten sind, ist der Patient frühzeitig hinzuweisen. Bei Bedarf steht eine Versorgung mit Hörgeräten zur Verfügung [Low et al. 2006]. Die Art und Dauer der durch Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen hängt entscheidend von der Wahl und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums ab – in der Regel Cisplatin – und wird ausführlich im entsprechenden Kapitel beschrieben.

Die Spätfolgen der intensitätsmodulierten Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms sind deutlich geringer ausgeprägt als zu den Zeiten der 2-D- oder

3-D-Planung. Die Erholung der Speicheldrüsen verläuft besser, was zu geringerer Xerostomie und einer verbesserten Lebensqualität führt [Pow et al. 2006; Fang FM, Tsai WL, Lee TF et al. 2010]. Jedoch werden Temporallappennekrosen in ca. 4 % beobachtet, wenn herkömmliche Fraktionierungsschemata verwendet werden. Höhere Einzeldosen sind unbedingt zu vermeiden [NG et al. 2011; Lee, Lin, NG et al. 2012].

Rezidivkarzinome

Auch im Fall eines lokalen oder regionären Tumorrezidivs nach früherer Radiochemotherapie bestehen Therapieoptionen, mit denen eine erneute Remission und im Einzelfall auch eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle und somit Heilung erzielt werden können. Die Behandlung von Rezidiv- oder Residualkarzinomen kann durch Strahlentherapie, Brachytherapie (mit interstitieller oder intrakavitärer Lokalisation der Applikatoren), interstitielle Lasertherapie oder Chemotherapie erfolgen [Chen et al. 2011]. Insbesondere bei Lymphknotenrezidiven sollte eine chirurgische Therapie mit Neck Dissection erwogen werden. Vor allem bei einem Abstand von mehr als 12 Monaten zur früheren Therapie ist eine nochmalige Radiochemotherapie mit hohen kumulativen Strahlendosen möglich. Vor der Therapie von Rezidivkarzinomen sollte nach Fernmetastasen gesucht werden. Bei positivem Nachweis sollte die Behandlung eine Chemotherapie einschließen. Die interstitielle Lasertherapie eignet sich zur Behandlung kleiner Lokalrezidive und ist wiederholt möglich [Ganly und Kaye 2000]. Erscheinen konservative Therapieverfahren nicht mehr sinnvoll, kommen im Einzelfall operative Eingriffe infrage, wenn damit eine Sicherung der Lebensqualität denkbar erscheint. Hierdurch kann bei einem Teil der Patienten eine weitgehende Resektion des Rezidivtumors bei vergleichsweise gutem Erhalt der Lebensqualität möglich sein [NG und Wei 2006].

Nachsorge

Aufgrund der Verbesserungen der multimodalen Therapie, allen voran der modernen Techniken der perkutanen Strahlentherapie, kommt es in weniger als 20 % der Patienten zu lokoregionären Rezidiven,

selbst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Diese Rezidive treten zumeist in den ersten 2 Jahren nach Therapie auf. Aufgrund der guten Ergebnisse der Rezidivtherapien erscheint beim Nasopharynxkarzinom daher eine sorgfältige und engmaschige Nachsorge nach Abschluss der Therapie sinnvoll, auch wenn ihr Nutzen nicht durch Studien belegt ist [Chua et al. 2005; Sham et al. 1992; Twu et al. 2014].

Die Empfehlungen zur Art und Intensität der Kontrolluntersuchungen gehen allerdings weltweit weit auseinander. Wir empfehlen entsprechend den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft [Stasche und Schmieder 2010] Verlaufskontrollen, die eine regelmäßige Erhebung der Anamnese, eine Endoskopie des Pharynx und die Palpation und Ultraschalluntersuchung des Halses zur Klärung des Lymphknotenstatus beinhalten (Tabelle 4). Bei positivem Nachweis der serologischen EBV-DNA sind weitere endoskopische und bildgebende Untersuchungen gerechtfertigt.

Aufgrund der verbesserten lokalen Kontrolle sehen wir als zunehmende Todesursachen neben den lokalen Rezidiven und den Fernmetastasen Zweitkarzinome und die Folgen der Therapie bzw. Begleiterkrankungen, auch wenn diese beim Nasopharynxkarzinom wegen der selteneren Noxen (Nikotin, Alkohol) eine geringere Rolle spielen als bei anderen Kopf-Hals-Karzinomen [Baxi et al. 2014].

Wegen des oft sehr langsamen Wachstums der Tumoren sollte sich der Nachsorgezeitraum über mehr als 5 Jahre erstrecken, auch wenn die überwiegende Mehrheit der Rezidive in den ersten zwei

Jahren auftritt. Im Rahmen der Nachsorge ist auch auf mögliche späte Effekte der Therapie zu achten (Xerostomie, Trismus) und bei Bedarf die supportive Therapie zu intensivieren. Da sich die betroffenen Patienten in der Regel in ihrer Lebensführung, sozialen Einbindung und den Konsequenzen der Therapie von denen der anderen, an Kopf-Hals-Tumoren leidenden Patienten unterscheiden und selten stigmatisiert sind, kann auf integrative Maßnahmen üblicherweise verzichtet werden.

Prognose

Die tumorspezifischen Überlebensraten liegen im Durchschnitt bei ca. 85 % nach 5 Jahren. Die Heilungsraten sind aber abhängig vom Tumorstadium: In den frühen Stadien (T1-2 N0-1) liegt die lokale Tumorkontrolle bei über 90 %, in den lokal fortgeschrittenen Stadien (T3-4 bzw. N2-3) bei knapp über 80 % [Lee et al. 2014; Sun et al. 2014]. Selbst bei einem Befall der regionalen Lymphknoten werden weniger als 10 % regionale Rezidive gesehen. Aus diesen guten lokoregionären Kontrollen resultieren dann krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 95 % im Stadium I bis zu knapp 80 % im Stadium IVA. Lediglich bei vorliegenden Fernmetastasen fällt die 5-Jahres-Überlebensrate auf unter 40 % [Lee et al. 2014; Sun et al. 2014; Baxi et al. 2014]. Ein erhöhter EBV-Titer nach abgeschlossener onkologischer Therapie könnte ein Risikofaktor sein, sodass engmaschigere Kontrollen sinnvoll sind und auch eine frühzeitige Rezidivtherapie überdacht werden kann.

Tabelle 4. Folgende Nachuntersuchungen werden vorgenommen, wobei auf die frühzeitige Erkennung noch behandelbarer Tumorrezidive und Zweitkarzinome ebenso wie auf die Verträglichkeit der Therapie und Möglichkeiten der Rehabilitation und Integration geachtet werden sollte (Intervalle für die ersten 3 Jahre nach Therapie).

Intervalle	3	6	9	12	18	24	30	36
Anamnese, lokale Untersuchung mit Inspektion und Palpation des Halses	x	x	x	x	x	x	x	x
Ultraschall	x	x	x	x	x	x	x	x
Endoskopie des Nasopharynx	x	x	x	x	x	x	x	x
EBV-Titer (falls initial positiv)	x	x	x	x	x	x	x	x
MRT Kopf-Hals*	x	x	x	x	x	x	x	x
FDG-PET mit CT (nur im Einzelfall bei unklaren Befunden)	x	x	x	x	x	x	x	x

* Alternativ zur MRT kann eine CT durchgeführt werden.

Literatur

- Au E, Ang PT (1994) A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatin in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 5: 87–89
- Au E, Tan EH, Ang PT (1998) Activity of paclitaxel by three-hour infusion in Asian patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol* 9: 327–329
- Baujart B, Audry H, Bourhis J et al on behalf of the MAC-NPC Collaborative Group (2006) Chemotherapy on locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 47–56
- Baxi SS, Pinheiro LC; Patil SM et al (2014) Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 120: 1507–1513
- Caponigro F, Longo F, Ionna F et al (2010) Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review. *Anticancer Drugs* 21: 471–477
- Chan ATC, Teo PML, Huang DP (2004) Pathogenesis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Semin Oncol* 31: 794–801
- Chan JKC, Bray F, McCarron P et al (2005) Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L et al (eds) *Pathology genetics: head and neck tumours*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press Lyon: 8597
- Chan KC1, Hung EC, Woo JK et al (2013) Early detection of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA analysis in a surveillance program. *Cancer* 119: 1838–1844
- Chen AM, Farwell DG, Luu G et al (2011) Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80: 669–676
- Chen C, Wang FH, An Y et al (2013) Triplet combination with paclitaxel, cisplatin and 5-FU is effective in metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 71: 371–378
- Chen X, Hong Y, Feng J et al (2014) Concurrent chemoradiotherapy comparison of taxanes and platinum versus 5-fluorouracil and platinum in nasopharyngeal carcinoma treatment. *Chin Med J* 127: 142–149
- Chua DT, Sham JS, Au GK (2005) A phase II study of docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 41: 589–595
- Chua DTT, Sham JST, Leung LHT et al (2005) Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 77: 290–294
- D’Cruz A, Lin T, Anand AK et al (2013) Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: A review of international guidelines. *Oral Oncol* 49: 872–877
- Fang FM, Tsai WL, Lee TF et al (2010) Multivariate analysis of quality of life outcome for nasopharyngeal carcinoma patients after treatment. *Radiother Oncol* 97: 263–269
- Ganly I, Kaye SB (2000) Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: overview of current therapy and future prospects. *Ann Oncol* 11: 11–16
- Gu MF, Liu LZ, He LJ et al (2013) Sequential chemoradiotherapy with gemcitabine and cisplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 132: 215–223
- Haas IK, Hoffmann TK, Engers R et al (2002) Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259: 325–333
- He X, Ye M, Guo X et al (2012) Treatment outcome of patients with stages I–II nasopharyngeal carcinoma after late course accelerated hyperfractionation radiotherapy alone. *Oral Oncol* 48: 1058–1063
- Ho FC, Tham IW, Earnest A et al (2012) Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 21: 98. Doi: 10.1186/1471-2407-12-98
- Kam MK, Leung SF, Zee B et al (2007) Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 25: 4873–4876
- Kwong DL, Sham JS, Leung IH et al (2006) Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 274–381
- Lee AWM, Lin JC, Ng WT (2012) Current management of nasopharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 22: 233–244
- Lee AWM, Ng WT, Chan LLK et al (2014) Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer – success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 110: 377–384
- Lee AW, Ng WT, Chan OS et al (2012) The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement. *Oral Oncol* 48: 1007–1013
- Lee AWM, Ng WT, Chan YH et al (2012) The battle against nasopharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 104: 272–278
- Lee AWM, Tung SY, Chan ATC et al (2011) A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 98: 15–22
- Lee NY, Zhang Q, Pfister DG et al (2012) Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 13: 172–180
- Leung SF, Chan AT, Ma BB et al (2006) Plasma Epstein-Barr viral desoxyriboonucleic acid and quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 5414–5418

- Leung TW, Tung SY, Wong VYW et al (2005) Nasopharyngeal Intracavitary Brachytherapy. *Cancer* 104: 1648–1655
- Leong SS, Wee J, Tay MH et al (2005) Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II trial using a triplet combination. *Cancer* 103: 569–575
- Li, Yuan, Zhang et al (2013) A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment with node-negative nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 119: 3170–3176
- Liang ZG, Zhu XD, Tan AH et al (2013) Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of 1096 patients from 11 randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 14: 515–521
- Liang ZG, Zhu XD, Zhou ZR et al (2012) Comparison of concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 793 patients from 5 randomized controlled trials. *Asian Pacific J Cancer Prev* 13: 5747–5752
- Lin S, Pan J, Han L et al (2014) Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin. *Radiation Oncol* 110: 385–389
- Liu FY, Chang JT, Wang HM et al (2006) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol* 24: 599–604
- Liu F, Xiao JP, Xu GZ et al (2013) Fractionated stereotactic radiotherapy for 136 patients with locally residual nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 8: 157
- Low WK, Toh ST, Wee J et al (2006) Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol* 24: 1904–1909
- Ma BB, King A, Lo YM et al (2006): Relationship between pretreatment level of plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor burden, and metabolic activity in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 714–200
- Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H et al (2014) Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncol* 110: 9–15
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. V 1.2012
- Ng SH, Chan SC, Yen Tc et al (2009) Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 12–22
- Ng WT, Lee MC, Hung WM et al (2011) Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 420–428
- Ng RW, Wei WI (2006) Quality of life of patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with nasopharyngectomy using the maxillary swing approach. *Arch Otolaryngol Head Neck* 132: 309–316
- Ng, Yuen, Au et al (2014) Staging of nasopharyngeal carcinoma – the past, the present and the future. *Oral Oncol* 50: 549–554
- O’Meara WP, Lee N (2006) Advances in nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol* 17: 225–230
- Pan XB, Zhu XD (2012) Role of chemotherapy in stage IIb nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer* 31: 573–578
- Peng G, Wang T, Yang KY et al (2012) A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncol* 104: 286–293
- Peng PJ, Ou XQ, Chen ZB et al (2013) Multicenter phase II study of capecitabine combined with nedaplatin for recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma patients after failure of cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 72: 323–328
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AX et al (2006) Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 981–991
- Ren YF, Cao XP, Xu J et al (2013) 3D-image-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 8: 165
- Rosenblatt E, Abel-wahab M, El-Gantiry M et al (2014) Brachytherapy boost in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiat Oncol* 9: 67–77
- Sham JS, Choy D, Wei WI et al (1992) Value of clinical follow-up for local nasopharyngeal carcinoma relapse. *Head Neck* 14: 208–217
- Sheng-Fa S, Fei H, Chong Z et al (2012) Long-term outcomes of early stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Phys* 82: 327–333
- Stasche N, Schmieder A (2010) Kopf-Hals-Karzinome. In: Dornhoff W, Hagemann FG, Preiß J, Schmieder A (Hrsg) Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011. Zuckschwerdt, München, 137–144
- Stoker SD, van Diessen JN, de Boer JP et al (2013) Current treatment options for local residual nasopharyngeal carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 14: 475–491

- Sun Y, Su S, Chen C et al (2014) Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 110: 398–403
- Tan EH, Khoo KS, Wee J et al (1999) Phase II trial of a paclitaxel and carboplatin combination in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 10: 235–237
- Tang LQ1, Chen QY, Fan W et al (2013). Prospective study of tailoring whole-body dual-modality [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with plasma Epstein-Barr virus DNA for detecting distant metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol* 31: 2861–2869
- Tang LL, Sun Y, Mao YP et al (2014) Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 110: 404–408
- Thiagarajan A, Lin K, Tiong CE et al (2006) Sequential external beam radiotherapy and high-dose-rate intracavitary brachytherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma: an evaluation of long-term outcome. *Laryngoscope* 116: 938–943
- Tsao SW, Yip YL, Tsang CM et al (2014) Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 50: 330–338
- Twu CW, Wang WY, Chen CC et al (2014) Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89: 21–29
- Vazquez A, Khan MN, Govindaraj S et al (2014) Nasopharyngeal squamous cell carcinoma: a comparative analysis of keratinizing and nonkeratinizing subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol* 10.1002/alr. 21332
- We J (2012) Nasopharyngeal cancer: a promising future. *Lancet Oncol* 13: 116–117
- Wittekind C, Klimpfnger M, Sobin LH (2010) TNM Klassifikation maligner Tumore (7. Auflage) Wiley, Bensheim oder AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York. Springer, 41–56
- Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al (2013) Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 24: 2131–2136
- Xiao WW, Huang SM, Han F, et al (2011) Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy. *Cancer* 117: 1874–1883
- Xue C, Huang Y, Huang PY et al (2013) Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 24: 1055–1061
- Yeh SA, Tang Y, Lui CC et al (2006) Treatment outcomes of patients with AJCC stage IVc nasopharyngeal carcinoma: benefits of primary radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 36: 132–136
- Zhang L, Zhao C, Peng PJ et al (2005) Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *J Clin Oncol* 23: 8461–8468

Tumoren der Mundhöhle und Lippen

S. Pigorsch, M. Panzer, F. Zimmermann, A. Kolk

Seit 2012 liegt für Tumoren der Mundhöhle und der Lippen eine S3-Leitlinie vor.

Epidemiologie und Ätiologie

Die Karzinome der Mundhöhle liegen mit 6 % weltweit an sechster Stelle aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz von Mundhöhlentumoren schwankt regional sehr stark. Für Deutschland liegt die Inzidenz bei ca. 16,7 pro 100 000 für Männer und 2,4 pro 100 000 für Frauen. Die Häufigkeit des Auftretens von Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens (es liegen nur Daten zur Erfassung beider Tumorentitäten gemeinsam vor) wird für Deutschland für Männer in den Jahren 2006 mit 7930, für 2008 mit 9520 und für 2010 mit 9340 Neuerkrankten angegeben. 2006 erkrankten 2930 Frauen an einem Mundhöhlen- oder Rachenkarzinom, in den Jahren 2008 und 2010 war die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen mit jeweils 3490 Patientinnen stabil [Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Berlin 2013]. Mundhöhlentumoren treten gehäuft nach dem 50. Lebensjahr mit einem Gipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auf [GEKID].

Lippenkarzinome treten seltener (Inzidenz ca. 2 pro 100 000 pro Jahr in Westeuropa) auf. Der Anteil dieser Tumorentität macht für Männer ca. 4–5 % und für Frauen ca. 1 % aller Krebserkrankungen aus.

Eine Analyse zur Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren aus Dänemark von *Blomberg et al.* 2011 publiziert, wies eine Zunahme der Inzidenzen im Zeitraum von 1978 bis 2007 für Tumoren der Mundhöhle um 2,2 % pro Jahr nach. Im Gegensatz

dazu kam es im betrachteten Zeitraum zur Abnahme der Inzidenz der Lippenkarzinome bei Männern um 5 % pro Jahr. HPV-assoziierte Tumoren zeigten vor allem bei Patienten unter 60 Jahren ein neuerdings gehäuftes Auftreten [Blomberg et al. 2011].

Die definitive Pathogenese ist noch unklar. Karzinome der Mundhöhle und der Lippen sind prinzipiell Risikofaktoren-assoziierte Tumoren. Als Kofaktoren der Tumorentstehung kommen neben Tabak und Alkohol virale Infektionen (HPV 16 und 18), kanzerogene Chemikalien, UV-Strahlen, radioaktive Strahlen, ein geschwächtes Immunsystem (HIV), schlechte Mundhygiene und chronische Traumata (z. B. durch schlecht passende Prothesen, scharfkantige Füllungen) in Frage.

Anatomie der Mundhöhle

Die Mundhöhle umfasst die Lippen, den Mundboden, die vorderen zwei Drittel der Zunge bis zu den Papillae vallatae, die Wange, die obere und untere Gingiva (Alveolarkämme), den harten Gaumen mit dem vorderen Gaumenbogen und den Kieferwinkel (Retromolarregion).

Pathologie der Mundhöhle

Präkanzerosen

Als Präkanzerosen der Lippen und der Mundhöhle werden vor allem Leukoplakien, die Erythroplasie Queyrat, M. Bowen (Plattenepithelkarzinom in situ) und die Melanosis circumscripta praecancerosa eingestuft. Leukoplakien entsprechen Hyperkeratosen (vermehrte Verhornung und Verdickung des Epithels) im hautnahen Schleimhautbereich.

Klinisch fallen weiße, nicht abwischbare Beläge auf, welche als flache weißliche Erhebung, aber auch papillomatös exophytisch imponieren. Leukoplakien treten mit einer Frequenz von ca. 5 % auf und finden sich am häufigsten auf der Wangenschleimhaut und im Mundwinkel. Die Erythroplasie Queyrat ist eine dem M. Bowen ähnliche intraepidermale Proliferation dysplastischer Zellen (Carcinoma in situ) im Bereich der Schleimhäute und Übergangsschleimhäute mit möglichem Übergang in ein invasives Karzinom. Die Erythroplasie-Herde kommen zumeist isoliert vor. Auffällig ist die scharfe Begrenzung. Die Herde können exsudativ bis erosiv sein sowie hochrot und extrem vulnerabel. Die Präkanzerosen sollten engmaschig kontrolliert werden und, wenn möglich, mittels Exzision oder Kryotherapie entfernt werden. Die Röntgenweichstrahlentherapie kann ebenfalls zur Behandlung eingesetzt werden.

Invasive Tumoren der Mundhöhle und Zunge

Fast 90 % aller Tumoren der Mundhöhle sind Plattenepithelkarzinome. Des Weiteren kommen adenozystische Karzinome und Adenokarzinome (insbesondere im Bereich des harten Gaumens, vor allem aus den kleinen Speicheldrüsen hervorgehend), muko-epidermoide Karzinome, maligne Melanome, maligne Lymphome und Weichteilsarkome vor. Bei Mundhöhlenkarzinomen unterscheidet man die endophytisch wachsenden von einer exophytisch wachsenden Form. Die endophytische Form erscheint als induriertes Ulkus, während die exophytische Form verrukös aussieht. Übergänge und Zwischenformen sind möglich.

Invasive Tumoren der Lippe

Die Malignome der Unterlippe sind zu 95 % Plattenepithelkarzinome. An den Oberlippen finden sich häufig Basaliome. Plattenepithelkarzinome der Lippen entstehen typischerweise bei älteren Männern (80 % der Lippenkarzinome). Diese treten zumeist im Bereich der Unterlippe auf (ca. 90 %). Diese Tumoren werden häufig bereits mit einer Größe von ca. 1 cm erstmals diagnostiziert. Die Lippenkarzinome breiten sich zunächst oberflächlich und erst später infiltrierend aus. Im Allgemeinen bildet sich der Tumor an der Lippenrotgrenze in Form eines Ulkus aus. Die lymphogene Metastasierung erfolgt

spät. Initial werden lediglich in 5–15 % der Fälle der Unterlippenkarzinome regionäre Lymphknotenmetastasen submandibulär oder submental gefunden [Wang 2000]. Bei Tumoren der Oberlippe ist zu beachten, dass diese submandibulär und u. U. in die periaurikulären Lymphknoten drainiert werden [Fietkau 2009].

Mundhöhle

Die Lokalisation des Mundhöhlenkarzinoms ist therapierelevant, da durch den zu wählenden Sicherheitsabstand wesentliche Funktionen der Mundhöhle beeinträchtigt sein können. Über 80 % der Mundhöhlenkarzinome entstehen unterhalb der Kauebene im Bereich der Zunge und des Mundbodens, etwa 5 % im Bereich des Oberkiefers, der Rest im übrigen Bereich (Gaumenbogen, Planum buccale, Weichgaumen). Der Mundboden ist in circa 36 % betroffen, gefolgt von der Zunge zu ca. 22 % (bei fortgeschrittenem Tumor Mundboden und Zunge häufig gemeinsam) und der übrigen Mundschleimhaut (ca. 15 %), bei etwa 10 % der Tumoren ist der Ausgangspunkt des Tumors nicht eindeutig zu identifizieren.

1. Mundschleimhaut
 - a) Schleimhaut der Ober- und Unterlippe (C00.3.4)
 - b) Wangenschleimhaut (C06.0)
 - c) Retromolargegend (C06.2)
 - d) Sulcus buccomandibularis und -maxillaris (C06.1)
2. Oberer Alveolarfortsatz und Gingiva (C03.0)
3. Unterer Alveolarfortsatz und Gingiva (C03.1)
4. Harter Gaumen (C05.0)
5. Zunge
 - a) Zungenrücken und Zungenrand vor den Papillae vallatae (vordere zwei Drittel) (C02.0,1)
 - b) Zungenunterseite (C02.2)
6. Mundboden (C04)

T-Klassifikation (UICC 2010)

- T0: Kein Anhalt für Primärtumor
 Tis: Carcinoma in situ
 T1: Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
 T2: Tumor mehr als 2 cm, aber nicht größer als 4 cm in der Ausdehnung
 T3: Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
 T4: Tumor infiltriert in Nachbarstrukturen

- T4a: Lippe: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen, den N. alveolaris inferior, in Mundhöhlenboden oder in Haut (Kinn oder Nase)
- T4a: Mundhöhle: Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
- T4b: Lippe und Mundhöhle: Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna.

Lymphabflusswege

Lippen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die meisten Lippenkarzinome lokal begrenzt. Eine lymphogene Metastasierung der Karzinome der Lippen tritt selten auf (5–15 % initial klinisch bzw. radiologisch). Der Befall der regionären Lymphknoten ist von der T-Kategorie und der Infiltrationstiefe des Tumors abhängig. Ab einer Infiltrationstiefe von 5–6 mm werden vermehrt Lymphknotenmetastasen beschrieben. Die Lymphe der Unterlippe drainiert zuerst in die submentalen, submandibulären und sekundär in die subdigastrischen Lymphknoten, im weiteren Krankheitsverlauf in die mittleren jugulären und selten in die tiefen jugulären Stationen. Die Karzinome der Oberlippe verhalten sich oft aggressiver als die Tumoren der Unterlippe und metastasieren früher lymphogen, hauptsächlich in die bukkalen, perifazialen, parotidealen, submandibulären und die subdigastrischen und oberen tiefen jugulären Lymphknoten [Fietkau 2009].

Mundhöhle

Zu beachten ist, dass sich die Lymphbahnen der Zunge und des Mundbodens kreuzen. Im posterioren Mundbodenbereich erfolgt der Abfluss primär zumeist in die oberen internen jugulären Lymphknoten. Differenzialdiagnostisch sind Lymphknotenmetastasen von entzündlich geschwollenen Lymphknoten abzugrenzen. Primäre Tumormanifestationen sind ebenfalls auszuschließen (Lymphome). Die Tumoren der Mundhöhle und der vorderen zwei Drittel der Zunge metastasieren in die submandibulären, die oberen (subdigastrischen) und mittleren jugulären, seltener in die submentalen oder tiefer am Hals gelegenen Lymphknoten. Die Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung steigt mit dem Tumorstadium und der Infiltrationstiefe des Primärtumors (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Mit einem bilateralen Halslymphknotenbefall ist bei Zungentumoren in 15–20 % zu rechnen. Bei Mundbodenkarzinomen muss in 20 % der Fälle bei fortgeschrittenen Tumoren von einem bilateralen Halslymphknotenbefall ausgegangen werden. Die Abhängigkeit der Prognose vom Stadium des Zungenkarzinoms zeigt Tabelle 3.

Tumoren der Gingiva und der Wangenschleimhaut weisen bei Diagnosestellung in einem größeren Prozentsatz bereits Metastasen in den regionären Lymphknoten auf (T1–2: 10–20 % und T3–4: ≥ 60 %). Im Vergleich zu Mundboden- und Zungenkarzinomen handelt es sich vorrangig um einen ipsilateralen Halslymphknotenbefall. Wangenkarzinome drainieren vor allem in die submandibulären und subdigastrischen Lymphknotenstationen. Für Gingivatumoren muss zwischen buccalem (Drainage in die submandibulären, submentalen und subdigastrischen

Tabelle 1. Wahrscheinlichkeit des zervikalen Lymphknotenbefalls in Abhängigkeit vom Tumorstadium [Hicks et al. 1998].

Zunge (T)	T1	T2	T3	T4
Wahrscheinlichkeit Lymphknotenbefall	6 %	36 %	50 %	67 %

Tabelle 2. Wahrscheinlichkeit des zervikalen Lymphknotenbefalls in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe des Primärtumors [Yuen et al. 1998].

Zunge (Infiltrationstiefe)	0–3 mm	3–9 mm	> 9 mm	Autor
Wahrscheinlichkeit Lymphknotenbefall	10 %	50 %	65 %	Yuen (2000)
Zunge (Infiltrationstiefe)	< 5 mm	6–10 mm	> 11 mm	Autor
Wahrscheinlichkeit Lymphknotenbefall	30 %	40 %	50 %	Yamazaki (1998)

Tabelle 3. 5-Jahres-Überleben für Zungenkarzinome in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Zungenkarzinome	5-Jahres-Überleben
Stadium I und II	64–95 %
Stadium III	40–70 %
Stadium IV	16–25 %

schen Lymphknoten) und lingualem Primärtumorsitz (Drainage in die subdiagnostischen, die tiefen oberen jugulären und vor allem in die retropharyngealen Lymphknoten) unterschieden werden. Für alle Tumorlokalisationen des Kopf-Hals-Bereiches gilt, dass der Nachweis einer lokoregionären Metastasierung in die Halslymphknoten die klinische Prognose exponentiell verschlechtert. Dabei bringt ein extranodales Tumorwachstum eine weitere Verschlechterung der Prognose mit sich [Wang 2000].

Fernmetastasen, Zweit-, Mehrfachkarzinome

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen ca. 5 % der Patienten Fernmetastasen auf. Im Verlauf der Erkrankung ist mit einer Zunahme der Fernmetastasenrate auf 15–20 % zu rechnen. Häufigste Lokalisationen sind die Lunge (66 %), Knochen (22 %) und Leber (10 %). Im weiteren Erkrankungsverlauf muss mit dem Auftreten von Zweitkarzinomen vor allem in Pharynx, Lunge und Ösophagus gerechnet werden. Bei über 10 % aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom treten synchrone oder metachrone Zweit- bzw. Mehrfachkarzinome auf.

Symptome und Diagnostik

Mundhöhle und Lippen

Tumoren der Mundhöhle und der Lippen wachsen initial zumeist völlig symptomlos. Sie werden oft als nicht abheilendes Ulkus oder fortbestehende Gewebeveränderung bemerkt, aber oft nicht ernst genommen. Erst nach fortgeschrittenem Tumorwachstum treten Symptome, wie Sensibilitätsstörungen, Schmerzen, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit, Zahnlockerungen, Schwellungen und Schluckbeschwerden auf. Oft werden Mundschleimhautveränderungen von Patienten selbst bemerkt. Trotzdem vergehen bis zur Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms im Durchschnitt 6 Monate. Die eingehende Anamnese bezüglich Ess-, Trink- und Rauchgewohnheiten ist obligatorisch.

In die klinische Untersuchung müssen Inspektion und Palpation (bimanuell) eingeschlossen sein. Die Inspektion der Mundhöhle schließt die Erfassung des Dentalstatus sowie dessen Behandlung mit ein. Die S3-Leitlinie empfiehlt explizit „Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden.“.

Tumorgröße und Ausbreitung des Tumors werden im Rahmen des Tumor-Stagings dokumentiert. Dieses beinhaltet neben der klinischen Untersuchung den Einsatz bildgebender Untersuchungen (CT oder MRT – bei zu erwartenden Metallartefakten wird die MRT empfohlen).

Zum Ausschluss von Lungenmetastasen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist eine CT-Thoraxuntersuchung indiziert (vgl. S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinome).

Die obligatorische histologische Diagnosesicherung erfolgt durch Probeexzision oder Probebiopsie. Jede verdächtige Mundschleimhautveränderung, die trotz Behandlung noch 14 Tage nach ihrer Feststellung besteht, sollte biopsiert werden.

Apparative Diagnostik

Unabhängig vom Ergebnis der klinischen Untersuchung sollte eine Schnittbilddiagnostik des Primärtumors und der lokoregionären Lymphbahnen durchgeführt werden. Alternativ können eine Computertomografie oder eine Kernspintomografie mit einer Schichtdicke von höchstens 5 mm (am besten 3 mm) vorgenommen werden. Der Vorteil der Kernspintomografie liegt im guten Weichgewebekontrast. Bei Vorliegen von Metallfüllungen oder Implantaten kommt es im CT zu ausgeprägten Artefaktbildungen. Daher ist es dringend empfehlenswert, in diesen Fällen eine MRT durchzuführen. Dies ist vor allem bei Tumoren der Zunge und des Mundbodens hilfreich (zusätzlich koronare und

sagittale Darstellung empfohlen). Soll die Infiltration des Knochens geklärt werden, werden klassisch die Skelettszintigrafie oder die Computertomografie im Knochenfenster eingesetzt. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass derzeit die höchste Sensitivität mit einer SPECT- (single photon emission computer tomography) und die höchste Spezifität mit einer CT- oder MR-Untersuchung zu erreichen ist. Ideal, aber leider nicht ubiquitär verfügbar, ist das Matching dieser Untersuchungsverfahren. Mit der Sonografie lassen sich die Infiltration von Mundboden und Zunge sowie der Befall der zervikalen Lymphknoten exzellent darstellen. Die Präzision und Reproduzierbarkeit reicht allerdings nicht an die anderen radiologischen Schnittbildverfahren heran, sodass in der Regel eine Computer- oder Kernspintomografie – je nach Verfügbarkeit – sinnvoll ist. Im Falle lokaler fortgeschrittener Tumorerkrankungen (ab T3 bzw. N+) sollte eine hämatogene Metastasierung in die Lunge (CT-Thorax), Leber (Sonografie oder CT-Oberbauch), Nebennieren (Sonografie oder CT-Oberbauch) und das Skelettsystem (Skelettszintigrafie) ausgeschlossen werden. Empfehlenswert ist die Durchführung einer Computertomografie von Hals, Thorax und Oberbauch, da in einer Untersuchung alle wesentlichen Organsysteme mit Ausnahme des Skelettsystems erfasst werden, in denen Metastasen oder synchrone Zweitumoren typischerweise auftreten können. Die Durchführung einer Positronenemissionstomografie (PET) zählt noch nicht zu den geforderten diagnostischen Schritten.

Die S3-Leitlinie empfiehlt, eine Panorama-Schichtaufnahme zur zahnärztlichen Basisdiagnostik. Diese sollte vor Beginn der spezifischen Tumorthherapie vorliegen, vor allem auch im Hinblick auf eine Strahlentherapie.

Therapie von Karzinomen der Mundhöhle und der Lippen

Die relativ beste Prognose für Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle und der Lippen besteht nach vollständiger chirurgischer Tumoresektion (R0-Resektion) in Verbindung mit einer chirurgischen Behandlung der lokoregionalen Lymphknoten. Bei resektablen Tumoren und operationsfähigem Allgemeinzustand ist bei kurativer Indikation die Therapie der Wahl die chirurgische Behandlung,

die bei Bedarf durch adjuvante Behandlungen wie Radiotherapie oder Radiochemotherapie ergänzt wird. Beim aus lokalen oder allgemeinen Gründen inoperablen Mundhöhlenkarzinom stehen nichtchirurgische Behandlungsmethoden im Vordergrund, vor allem Radiotherapie kombiniert mit Chemotherapie.

Chirurgische Therapie bei kurativer Zielsetzung

Voraussetzung für eine chirurgische Tumorthherapie ist die Operationsfähigkeit der Patienten. Zur Beurteilung der Operationsfähigkeit sind eine klinisch-chemische Laboruntersuchung, ein EKG, gegebenenfalls eine Lungenfunktionsprüfung und ein anästhesiologisches und internistisches Konsil erforderlich. Das Ziel der chirurgischen Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist die vollständige Entfernung des Primärtumors unter Wahrung eines dreidimensionalen Sicherheitsabstandes von mindestens 1 cm (radikale Tumoresektion). Intraoperativ wird die vollständige Tumorentfernung durch Schnellschnittuntersuchungen kontrolliert.

Zusätzlich zur chirurgischen Behandlung des Primärtumors kann eine operative Behandlung der lokoregionalen Lymphknoten im Sinne von Halslymphknotenausräumungen (Neck Dissection) indiziert sein. Lymphadenektomien werden durchgeführt, um im Rahmen des Tumor-Stagings nachgewiesene Lymphknotenmetastasen zu resezieren. Darüber hinaus sollen okkulte, klinische und in bildgebenden Untersuchungen nicht diagnostizierbare Mikrometastasen entfernt werden, die insbesondere bei Patienten mit Karzinomen der unteren Mundhöhlenetage bei bis zu 40 % der Patienten nachgewiesen werden können. Karzinome im Bereich des Oberkiefers und der Lippen metastasieren statistisch seltener und später. Es muss jedoch betont werden, dass prinzipiell jedes invasive Karzinom unabhängig von der Größe des Primärtumors prinzipiell zu jedem Zeitpunkt der Tumorerkrankung metastasieren kann.

Halslymphknotenausräumungen können in verschiedenen anatomischen Ebenen (levels) einseitig oder beidseitig durchgeführt werden. Bei konservativen Neck Dissections wird nur das die Lymphbahnen enthaltende Binde- und Fettgewebe des Halses entfernt, während bei der radikalen Neck Dissection alle die Lymphbahnen umgebenden, nicht

lebenswichtigen Halsweichteile entfernt werden. Zwischenformen sind möglich. Heute werden zumeist konservative Halslymphknotenausräumungen (selektive Neck Dissection, funktionelle Neck Dissection, modifiziert radikale Neck Dissection) durchgeführt, da gezeigt werden konnte, dass im statistischen Mittel radikale Lymphknotenausräumungen nicht zu einer Prognoseverbesserung der Tumorerkrankung führen.

Zur Wiederherstellung der durch die Tumoresektion beeinträchtigten Funktionen (Sprechen, Kaufunktion, Schlucken, Zungenbeweglichkeit etc.) sind zumeist plastisch-rekonstruktive Maßnahmen erforderlich. Entfernte Gewebe können durch lokale Gewebeverschiebungen (lokale Lappenplastiken) oder, insbesondere wenn die Defekte größer sind, durch Gewebetransplantation ersetzt werden. Bei der Gewebetransplantation werden die Verfahren der freien Transplantation, der gestielten Transplantation und mikrochirurgische Verfahren eingesetzt. Die Auswahl des Rekonstruktionsverfahrens orientiert sich an der Größe und Lokalisation des Defekts, der Art der verloren gegangenen Gewebe (Weichgewebe, Knochen) und nicht zuletzt am Allgemeinzustand und den Wünschen des Patienten.

Die plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen können simultan mit der Tumoresektion (einzeitig) oder sekundär (zweizeitig) erfolgen, auch ein stufenweises Vorgehen ist möglich (z. B. einzeitige Weichgeweberekonstruktion und zweizeitige Wiederherstellung des Knochens).

Kombinationsbehandlungen

Insbesondere bei unvollständiger Tumorentfernung (R1-Resektion), bei großen Primärtumoren und bei Nachweis lokoregionaler Beteiligung ist der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte indiziert. Dies bedeutet, dass sich an die chirurgische Tumorbehandlung eine Radiotherapie oder simultane Radiochemotherapie anschließt. In Ausnahmefällen werden bei fortgeschrittenen Tumorstadien neoadjuvante Radio(chemo)therapien mit dem Ziel eingesetzt, die Tumoren zu verkleinern und vor der chirurgischen Tumorentfernung soweit wie möglich zu devitalisieren. Vor Beginn einer Radio- oder Radiochemotherapie eines Malignoms der Mundhöhle muss das Gebiss saniert werden, da sonst das Risiko für die Entstehung von Osteoradionekrosen signifikant erhöht ist. Aktuell liegen keine überzeu-

genden Daten zum Einsatz einer neoadjuvanten Therapie – weder als Induktionstherapie noch als neoadjuvante Radio(chemo)therapie – vor.

Palliative Tumorbehandlung

Eine palliative Tumorbehandlung hat nicht die Tumorheilung, sondern die Linderung der mit der Tumorerkrankung einhergehenden Beschwerden und Funktionsbehinderungen (Verlegung der Atemwege, Tumorarrosionsblutungen, Verlegung der Speisewege, Schmerzen etc.) zum Ziel. In palliativer Intention kann die chirurgische Therapie im Sinne einer Tumorverkleinerung („Debulking“ entweder durch konventionelle Chirurgie, Kältetherapie = Kryotherapie oder Laserabtragung), eine Radiotherapie oder alleinige Chemotherapie eingesetzt werden.

Funktionelle Rehabilitation

Trotz großer Fortschritte im Bereich der Gewebetransplantation, insbesondere der mikrochirurgischen Transplantationen, ist es zumeist nicht möglich, die durch die Tumoresektion verlorene Gewebe in gleicher Weise wie vor der Tumorbehandlung wieder herzustellen. Zu den anatomischen Veränderungen kommen funktionelle Beeinträchtigungen hinzu, die sich aus der Resektion von Gewebe, insbesondere auch von sensiblen und motorischen Nerven, dem Verlust von Zähnen und aus den Therapiefolgen, wie beispielsweise Narbenbildungen sowie Mundtrockenheit und Geschmacksverlust nach Radiotherapie, ergeben. Darüber hinaus entstehen im Zuge einer Tumorerkrankung zumeist auch psychische Belastungen und Probleme im sozialen Umfeld. Zur Verbesserung des posttherapeutischen Zustands der Patienten können zusätzliche Maßnahmen erforderlich werden. Diese können je nach Ausgangssituation und Problem beispielsweise logopädische und krankengymnastische Behandlungen, ein Schlucktraining oder die Anfertigung eines funktionellen Zahnersatzes beinhalten.

Strahlentherapie

Lippe

Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Lippen können in frühen Stadien initial radioonkologisch oder chirurgisch mit gleichen Ergeb-

nissen (cT1–cT3) behandelt werden. Im Stadium cT1–cT2 kommen eine alleinige interstitielle Therapie (HDR oder LDR/PDR; ca. 60–75 Gy) [Mazeron et al. 2002] oder eine perkutane Radiotherapie (z. B. mit Elektronen [6–9 MeV] oder Orthovoltgeräten [200–300 kV]) infrage. Die perkutane Strahlenbehandlung wird vergleichbar der Therapie von Hauttumoren hypofraktioniert (Einzeldosis von 2,5–4,0 Gy) bis zu Gesamtdosen von 48–55 Gy durchgeführt. In beiden Fällen werden lokale Tumorkontrollen von ca. 95 % nach 5 Jahren erreicht. Die kosmetischen Ergebnisse sind gut. Die regionären Lymphbahnen werden nicht erfasst, da eine initiale Metastasierung selten auftritt (5–10 %). Eine Salvage-Therapie kann auch dort im Falle eines Tumorrezidivs ausgezeichnete Tumorkontrollen erreichen [Altinyollar et al. 2002]. Allerdings werden in Deutschland Lippenkarzinome, die kleiner als 2 cm im Durchmesser sind im Allgemeinen überwiegend reseziert.

Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3–4) sollten in Abhängigkeit von ihrer Lage und Infiltration entweder initial operiert und postoperativ bestrahlt oder kombiniert interstitiell-perkutan bestrahlt werden. Da die lokalen Tumorkontrollen und das Überleben in beiden Fällen vergleichbar sind, sollten bei der therapeutischen Entscheidung das funktionelle und das kosmetische Ergebnis im Vordergrund stehen. Eine lokale Tumorkontrolle kann mit einer alleinigen Radiotherapie bei maximal 80 % der Patienten erreicht werden.

Eine postoperative Radiotherapie sollte bei incompletter Tumorresektion und fehlenden Möglichkeiten einer Nachresektion, perineuraler Tumorinvasion und Lymphknotenfiliae sowie generell in den UICC-Stadien III und IV durchgeführt werden. Im Fall operierter und histologisch positiver Lymphknoten werden außer der primären Tumorloge auch die beidseitigen zervikalen (submandibulär, periaurikulär, parotideal, subdigastrisch) Lymphbahnen behandelt, auf deren Bestrahlung sonst zumeist verzichtet werden kann.

Bei nicht operierten Lymphabflusswegen erfolgt die elektive Bestrahlung nach Abschätzung des lymphogenen Metastasierungsrisikos. Bereits bei cT2-Tumoren ist mit einer 20%igen Befallswahrscheinlichkeit des zervikalen Lymphabflusses zu rechnen. Eine Strahlenbehandlung der supraklavikulären Station ist dabei nur erforderlich, wenn

diese klinisch oder histopathologisch gesichert befallen ist. Ein subklinischer Befall ist äußerst selten, wenn die Lymphknotenlevel 3 und 4 frei sind [Wang 2000]. Da der Großteil der Lippenkarzinome in gut differenziertem und frühem Stadium diagnostiziert wird, sind die Ergebnisse mit einer adäquaten Therapie gut. Die lokale Tumorkontrolle liegt zwischen 99 % und 77,8 % in Abhängigkeit vom initialen Tumorstadium (lokale Rezidivrate: T1 < 4 %, T2 < 20 %). Tumorrezidive in regionären Lymphknoten werden bei 3,7–27,0 % der Patienten gesehen [Veness et al. 2001].

In Abhängigkeit von der initialen Therapie ist oft noch eine Salvage-Therapie (Operation oder/und Radiotherapie) möglich, mit der eine gute lokoregionäre Tumorkontrolle erreicht werden kann. Die lokale Tumorkontrolle unter Einschluss der Salvage-Therapie sinkt für alle Tumorstadien gemeinsam auf unter 5 % [De Visscher et al. 1999]. Gleichzeitig sind auch gute funktionelle und kosmetische Ergebnisse möglich.

Das tumorspezifische Überleben aller Patienten mit Lippenkarzinomen unter Einschluss der Salvage-Therapien liegt nach 5 Jahren bei ca. 85 %. Als allgemeine Empfehlung kann gelten, dass die primäre Resektion dann durchgeführt werden sollte, wenn kosmetisch und funktionell ein gutes Ergebnis (Sprache, Schlucken) erzielt werden kann. Außerdem sollte eine primäre Resektion erfolgen, wenn lokal ein fortgeschrittener, aber resektabler Tumor existiert. Zum Erreichen einer dauerhaften Tumorkontrolle ist dann eine postoperative Strahlentherapie indiziert.

Mundhöhle

Bei der Strahlenbehandlung von Tumoren der Mundhöhle werden konzeptionell hinsichtlich der Wahl des Zielvolumens und der radiotherapeutischen Techniken die Tumoren des harten Gaumens von denen der Zunge und des Mundbodens unterschieden.

Tumoren des harten Gaumens

In den meisten Fällen liegen bei Tumoren des harten Gaumens Plattenepithelkarzinome vor, seltener hingegen kleine Speicheldrüsentumoren, die aus der Schleimhautauskleidung des harten Gaumens hervorgehen.

In frühen Stadien (cT1–2c N0) kann eine alleinige perkutane Radiotherapie (gegebenenfalls mit enoralem Elektronenboost) mit Gesamtdosen zwischen 60 Gy und 66 Gy eine dauerhafte Tumorkontrolle bei ca. 80 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen erreichen [Yorozu et al. 2001]. Eine Erfassung der regionären Lymphbahnen ist bei unauffälligen Schnittbilduntersuchungen nicht erforderlich, da die Gefahr einer Metastasierung lediglich bei ca. 15 % liegt [Wang 2000]. Häufig infiltrieren jedoch die Tumoren des harten Gaumens bereits frühzeitig den Knochen (pT4a), sodass ein multimodales Therapiekonzept aus Operation und Strahlenbehandlung notwendig wird. In Abhängigkeit vom Resektionsstatus werden postoperativ Strahlendosen von 60–66 Gy appliziert. Dennoch treten häufig Lokalrezidive auf (ca. 75 %) [Yorozu et al. 2001]. Das 5-Jahres-Überleben liegt für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des harten Gaumens zwischen 38 % und 55 % [Yorozu et al. 2001]. Wenn ein funktionell gutes Ergebnis (Schluckvorgang und Sprechen) nach Operation erreichbar erscheint, sollte primär die Tumorsektion erfolgen. Falls der histopathologische Befund eine inkomplette Tumorsektion nachweist, sollte das Tumoreal nachreseziert werden. Für den Einsatz bestimmter Resektionstechniken wie auch für Rekonstruktionsverfahren liegen keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor. Die Auswahl der Resektions- wie auch der Rekonstruktionstechnik obliegt dem Können und der Erfahrung des Operateurs.

Tumoren der Zunge

Kleinere Tumoren der mobilen Zunge (T1–2) können mit geringen Rezidivraten und gutem funktionellen Ergebnis sowohl primär strahlentherapiert als auch operiert werden [Wang 2000]. In Deutschland werden diese Zungentumoren vor allem operativ entfernt. Die Strahlentherapie kann mit sehr gutem Ergebnis interstitiell durchgeführt werden. Die lokalen Kontrollraten sind bei Funktionserhalt den operativ erreichten lokalen Kontrollraten gleichwertig (Tabelle 4).

Die Indikation zur postoperativen adjuvanten Strahlentherapie sollte beim Vorliegen der folgenden Faktoren gestellt werden:

- fortgeschrittene T-Kategorie (T3/T4)
- Gefäßinvasion (L1, V1)
- R1-Situation oder close margin Resektion, d.h. Sicherheitsabstand der Resektion in sano < 10 mm
- Perineurale Infiltration [Hicks et al. 1998; Kirita et al. 1994; Yuen et al. 1998]
- Lymphknotenmetastasen

Die adjuvante Strahlentherapie kann als externe perkutane Strahlentherapie oder als interstitielle Brachytherapie (iBRT) sowie als Kombination beider radiotherapeutischer Verfahren erfolgen. Für die iBRT werden sowohl die HDR-BRT (High-dose-rate-Verfahren, ¹⁹²Iridium, 60 Gy Gesamtdosis bei 6–7 Gy Einzeldosis in 5–7 Tagen) als auch die LDR-BRT (Low-dose-rate-Verfahren, ¹³⁷Cäsium, Gesamtdosis 70 Gy in 4–9 Tagen) eingesetzt. Die klinischen Ergebnisse unterscheiden sich nicht [Inoue et al. 2001]. Von *Chao* et al [1996] konnte gezeigt werden, dass die interstitielle Brachytherapie im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie in der adjuvanten Situation das Lokalrezidivrisiko nach R1-Resektion deutlich senken kann. Dieses Ergebnis konnte von verschiedenen Autoren unterstützt werden (Tabelle 5). Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der radioonkologischen Techniken festhalten, dass ihre Auswahl von der Ausdehnung des Tumors und der Erfahrung des Therapeuten abhängig gemacht werden sollte. Ein Vorteil einer Technik vor allem bei kleinen Tumoren ist nicht belegt.

Vor Durchführung einer Brachytherapie muss ein exaktes Staging des Lymphabflusses durchgeführt werden. Danach sollte festgelegt werden, wie ein eventuell befallener Halslymphknoten behandelt werden soll. Bei schlecht differenzierten Tumoren ist immer an das Risiko einer lokalen Tumorausbreitung und ein erhöhtes Metastasierungspotenzial zu denken. Bei kleinen Primärtumoren bis 3 cm Durchmesser sollte, wenn möglich, eine interstitielle Brachytherapie durchgeführt werden. Damit ist

Tabelle 4. Lokale Tumorkontrollraten nach alleiniger Operation oder alleiniger Strahlentherapie von Zungenkarzinomen.

T1–2, alleinige Therapie	OP	Interstitielle Brachytherapie
Lokale Kontrollrate	75–90 %	75–87 %

Tabelle 5. Vergleich der lokalen Tumorkontrollraten nach externer Strahlentherapie (EBRT) und interstitieller Brachytherapie (iBRT) in der adjuvanten Strahlentherapie von T1–2-Zungenkarzinomen. Die Daten von Fietkau, Strnad und Grabenbauer entstammen derselben Arbeitsgruppe.

T1–2, adjuvante RTx	Lokalkontrolle	Autor
EBRT R1 oder knapp R0	50–62 %	<i>Zeleftsky</i> (1993)
EBRT EBRT + iBRT	81 % 82 % (prozentual mehr R1-Fälle)	<i>Chao</i> (1996)
iBRT R1 Sicherheitsabstand < 5 mm	88–92 %	<i>Breitler</i> (1998) <i>Grabenbauer</i> (2001) <i>Strnad</i> (2000) <i>Lapeyre</i> (2000) <i>Fietkau</i> (1991)

eine optimale Schonung von Speicheldrüsen und Mandibula gegeben. Die Behandlung der Lymphabflussbahnen kann dann sowohl operativ als auch strahlentherapeutisch erfolgen.

Für T1–2-Zungenkarzinome konnte gezeigt werden, dass bei Nichtbehandlung des zervikalen Lymphabflusses die lokoregionäre Rezidivrate auch bei cN0 zwischen 25 % und 30 % lag. Bei Tumoren von weniger als 3 mm Infiltrationstiefe kann möglicherweise auf eine elektive Neck Dissection verzichtet werden, wenn keine Hinweise auf eine lokale Lymphangiomas bestehen und es sich nicht um einen entdifferenzierten Tumor handelt.

Die postoperative Strahlentherapie bei pT2 pN0 G3 Zungentumoren nach Neck Dissection sollte das resezierte Primärtumorbett erfassen. Dabei ist die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie streng zu prüfen, da alleinig die G3-Differenzierung des Primärtumors nicht zur Indikationsstellung genügt. Eine lokale adjuvante Strahlentherapie der Primärtumorregion sollte nach R1-Situation erfolgen, wenn in der Neck Dissection ein pN0-Status nachgewiesen wurde. Ab dem Nachweis von pN1 muss die Behandlung den gesamten zervikalen Lymphabstrom umfassen. Postoperativ sollte bei Verzicht auf eine Neck Dissection eine Strahlentherapie des zervikalen Lymphabflusses unter Einschluss der submandibulären, subdiagnostischen und jugulären Lymphknoten der Level 1 bis 3 erfolgen (für cN0 50 Gy, makroskopischer Befall 66–70 Gy).

Bei kleinen Tumoren umfasst das Zielvolumen des oberen zervikalen Lymphabflusses mindestens die Level 1–3. Bei ventral gelegenen Tumoren muss das submentale Level 1a miterfasst werden. Bei

fortgeschrittenen Tumoren wird der komplette zervikale Lymphabfluss der Level 1 bis 5 erfasst. Zur adjuvanten Strahlentherapie der initialen Primärtumorregion nach Resektion werden 60–66 Gy appliziert. Die Region der resezierten intrakapsulär befallenen Lymphknoten erhält mindestens eine Gesamtdosis von 56 Gy, Lymphknoten mit extrakapsulärem Befall werden wie der Primärtumor bis ca. 64–66 Gy bestrahlt. Die nicht befallenen Lymphknotenregionen erhalten eine Gesamtdosis von 50 Gy. Für den Fall einer primären Strahlentherapie muss der gesamte zervikale Lymphabfluss (Level 1–5) bestrahlt werden, da in diesem Fall lediglich eine vermutete cN0-Situation vorliegt.

Die Therapie lokal fortgeschrittener Zungentumoren sollte aus einem multimodalen Behandlungskonzept bestehen. Dabei folgt der Operation eine adjuvante Radio(chemo)therapie (konventionell fraktioniert) (Tabelle 6). Eine definitive simultane Radiochemotherapie erfolgt bei Inoperabilität oder auf Wunsch des Patienten. Ist eine simultane Chemotherapie kontraindiziert, wird eine hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie in der definitiven Behandlungssituation empfohlen [Budach et al. 2006]. In verschiedenen Studien konnte demonstriert werden, dass der Einsatz der hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle deutlich verbessern kann. Bei T3–4-Tumoren muss die Gesamtdosis am Primärtumor 70–75 Gy betragen, wobei makroskopisch befallene Lymphknoten bis zur Maximaldosis bestrahlt werden sollten. Auf Grund der hohen Empfindlichkeit des Mundbodens und der Mandibula für eine Strahlentherapie sollte der in den letzten Jahren zunehmende Einsatz eines simultan inte-

grierten Boosts bei Tumoren der Mundhöhle unterbleiben.

Tumoren des Mundbodens

Frühe Tumorstadien des Mundbodens (T1–2), vor allem mit geringer Infiltrationstiefe, können mit guten funktionellen Ergebnissen und geringer Rezidivrate primär strahlentherapiert werden [Wang 2000]. Gut differenzierte T1-Tumoren werden alleinig interstitiell (58–80 Gy), mit einem enoralen Tubus oder mit einer perkutanen Radiotherapie (65–70 Gy) behandelt. Die lokale Kontrollrate liegt für cT1 cN0-Tumoren bei 93,5 % und für cT2 cN0-Tumoren werden mit interstitieller Brachytherapie lokale Kontrollraten von 61,5 % erreicht. Die Durchführung der Brachytherapie ist von der Lagebeziehung des Tumors zu den ossären Strukturen abhängig. Dem Knochen anliegende Tumoren sollten zur Vermeidung einer Osteonekrose nicht interstitiell behandelt werden. Ab einem Tumordurchmesser von 3 cm sinkt die lokale Kontrollrate bei einer alleinigen interstitiellen Brachytherapie. Im Low-dose-rate-Verfahren beträgt die Gesamtdosis ca. 50–60 Gy, appliziert in einer Woche. Für die High-dose-rate-Brachytherapie werden 60 Gy Gesamtdosis in zehn Fraktionen über 6–7 Tage verteilt empfohlen.

Lokal etwas weiter fortgeschrittene Tumoren (T2 bzw. T1 G3) können kombiniert interstitiell-perkutan bestrahlt werden (Gesamtdosis > 70 Gy), sofern der Tumor nicht dicht an der Mandibula lokalisiert ist. Aus diesem Grunde sollen dicht an der Mandibula befindliche Mundbodenkarzinome reseziert werden. Für cT1 cN0-Tumoren wird die Bestrahlung des zervikalen Lymphabflusses kontrovers diskutiert. Durch eine elektive Neck Dissection konnten *Dias et al.* [2001] eine Zunahme des krankheitsspezifischen Überlebens um 23 % zeigen. Die meisten Autoren empfehlen eine Strahlentherapie des zervikalen Lymphabflussgebiets ab cT2. In einer Analyse zum Lymphknotenbefall von Mundbodenkarzinomen aus dem MD Anderson Hospital

wurde gezeigt, dass bei einem cT2-Tumor in rund 70 % ein cN0, in rund 18 % ein cN1 und in 10 % ein cN2 oder sogar eine cN3-Situation vorliegt [Ozygit et al. 2005]. Dabei werden die zervikalen Lymphbahnen der Level 1–3 bis zu einer Gesamtdosis von 50–56 Gy für den Fall cN0 eingeschlossen. Die Bestrahlung des kontralateralen Lymphabflussgebiets wird kontrovers diskutiert. Bei Tumoren mit Lokalisation auf der Mittellinie sollten beide submandibulären Lymphabflussgebiete bestrahlt werden, da hierbei das relative Risiko eines kontralateralen Lymphknotenbefalls auf das 12-Fache steigt [Kowalski 1998].

Lokal fortgeschrittene Mundbodenkarzinome sollten kombiniert operativ-radioonkologisch behandelt werden (Tabelle 6).

Indikationen zur postoperativen Radiotherapie sind: pT3 und pT4, zervikaler Lymphknotenbefall, perineurale Infiltration (Pn1), Lymph- oder Blutgefäßbefall (L1, V1), positiver Resektionsrand. Der kontralaterale Lymphabfluss sollte bei Stadium III und IV und Mittellinienüberschreitung sowie Entfernung des Tumors weniger als 1 cm von der Mittellinie mitbestrahlt werden. Im Fall eines pN0 sollten 50 Gy appliziert werden, bei intrakapsulärem Tumorbefall 56 Gy. Bei extranodalem Lymphknotenbefall muss das betroffene Lymphknotenlevel wie der Primärtumorsitz behandelt werden (64–66 Gy). Die Indikation einer adjuvanten Radiotherapie im Stadium pT1–2 pN0 G1–2 ist unklar. Aufgrund der guten Ergebnisse nach alleiniger kompletter Resektion wird zur Vermeidung von Spättoxizitäten in den meisten Fällen auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet. Die Primärtumorlokalisierung ist nach plastischer Rekonstruktion oftmals nicht mehr reproduzierbar, sodass mitunter nach individueller Risikoabschätzung bereits bei pT2 G2-Tumoren eine adjuvante Strahlentherapie indiziert erscheint. Für die Zielvolumendefinition erscheint es hilfreich, das Transplantat zu konturieren, um sich in etwa an den Resektionsgrenzen zu

Tabelle 6. 5-Jahres-Kontrollraten (lokal) in Abhängigkeit vom Therapieverfahren für lokal fortgeschrittene Mundbodenkarzinome [Fietkau 2009].

cT3–4	Lokale 5-Jahres-Kontrollrate
Alleinige Strahlentherapie	20–50 %
Alleinige Operation	52 %
Operation + adjuvante Strahlentherapie	74 %

orientieren, zumal in vielen adjuvanten Situationen eine prätherapeutische Bildgebung mit Artefakten und damit eingeschränkter Beurteilbarkeit vorliegt.

Trotz der empfohlenen Therapie werden lokale Tumorrezidive bei ca. 20 % der Patienten und ein krankheitsspezifisches Überleben von lediglich ca. 60 % erzielt [Wang 2000]. Grund für die schlechten Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens sind nicht nur die lokalen und regionären Tumorrezidive, sondern die zahlreichen Zweitkarzinome (bis zu 30 % in 5 Jahren nach Therapie, wobei ca. 50 % der Patienten am Zweittumor versterben).

Weitere Tumoren der Mundhöhle: Alveolarfortsatz, Gingiva, Wangenschleimhaut, Retromolargegend

Die Ergebnisse der Strahlentherapie früher Tumorstadien dieser Lokalisationen sind vergleichbar denen des Mundbodens. Kleine, sehr gut differenzierte Wangenkarzinome sollten exzidiert werden. Ab cT2 (in Abhängigkeit von der Lokalisation) und Infiltration der vorderen Kommissur ist eine primäre Radiotherapie aufgrund der besseren kosmetischen Ergebnisse ratsam. Frühe Tumoren der Wange, der Retromolarregion und des Alveolarfortsatzes (T1–2) werden mit einer perkutanen Radiotherapie (60–65 Gy), gegebenenfalls unter Einschluss eines enoralen Dosisboosts, erfolgreich behandelt: 70–85 % lokale Tumorkontrolle und 65–85 % 5-Jahres-Überleben [Wang 2000] werden erzielt. Ein Einschluss zumindest der ipsilateralen regionären Lymphbahnen wird ab T2-Tumoren empfohlen (Gesamtdosis 50–56 Gy). Bei Verzicht auf die Bestrahlung der ipsilateralen Lymphbahnen ist mit ca. 22 % lokoregionären Rezidive zu rechnen. Lokal fortgeschrittene Karzinome werden multimodal chirurgisch-radioonkologisch behandelt. Alternativ ist eine definitive Radio(chemo)therapie platinbasiert durchzuführen. Bei Kontraindikationen zur simultanen Chemotherapie ist der Einsatz einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie sinnvoll (lokale Tumorkontrolle 64 % vs. 37 % mit konventionell fraktionierter Radiotherapie). Primär den Knochen infiltrierende Tumoren sollten zuerst operiert werden, um eine erhöhtes Osteonekrosrisiko bei alleiniger Strahlentherapie zu vermeiden.

Frühe Tumoren des Alveolarfortsatzes werden trotz der guten Ergebnisse der alleinigen Radiotherapie zumeist rein operativ behandelt. Grund ist die befürchtete Osteonekrose der Mandibula, sodass

eine Strahlentherapie zumeist lediglich postoperativ bei lokal oder regionär fortgeschrittenen Tumoren durchgeführt wird (T2 G3, T3–4, N1–3, nach inkompletter Tumorresektion). Bei Tumoren der oberen Gingiva sind unbedingt Karzinome des Sinus maxillaris auszuschließen. Bei der Bestrahlung des Lymphabflussgebietes ist daran zu denken, dass lingual sitzende Gingivatumoren auch in den Retropharyngealraum drainieren. Die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls steigt mit der Tumorgöße, einer schlechteren Differenzierung und einer Knocheninfiltration. Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie von Gingivatumoren ist ab pT3, R1 oder befallenen Lymphknoten gegeben.

Akute und chronische Toxizität nach Strahlentherapie von Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen

Zu den akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie zählen die Mukositis, eine Radiodermatitis unterschiedlicher Ausprägung und eine relativ früh einsetzende Xerostomie sowie eine Störung des Geschmacksempfindens bei fast allen Patienten während und nach perkutaner Radiotherapie. Die subkutane Fibrose, Hautatrophie mit Teleangiektasien infolge einer Veränderung des Kapillargefäßbettes und allen voran die persistierende Xerostomie gehören zu den Spättoxizitäten. Seit dem Einsatz der intensitätsmodulierten Strahlentherapie konnte unter Beachtung der Speicheldrüsen (Gl. parotis) in der Bestrahlungsplanung eine Reduktion der Xerostomieausprägung erreicht werden. Das Risiko einer Osteonekrose muss im Aufklärungsgespräch mit dem Patienten ausführlich erörtert werden, damit der Patient die Notwendigkeit einer dezidierten Zahnsanierung und weiteren Zahnpflege nachvollziehen kann. Frühestens 6 Monate nach Abheilung der akuten Strahlenreaktion kann die Anpassung eines Zahnersatzes eingeleitet werden. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, dass jede spätere Zahnextraktion gegebenenfalls unter einer adäquaten Antibiotikaprophylaxe erfolgen sollte.

Prognose und Nachsorge

Trotz kontinuierlicher Bemühungen, die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms zu verbessern, konnte die ungewichtete 5-Jahres-Überlebensrate in den letzten Jahrzehnten nur unwesentlich verbessert werden und beträgt etwa 60 %. Patienten mit Lip-

penkarzinomen haben insgesamt verglichen mit Patienten aus der Gruppe der Mundhöhlenkarzinome eine bessere Prognose, da Lippenkarzinome sofort auffallen und die betroffenen Patienten infolgedessen früher zur Behandlung kommen. Verbunden damit ist eine geringere lokoregionale Metastasierungsrate.

Um mögliche Tumorrezidive, Lymphknotenmetastasen oder Zweitmetastasen so früh wie möglich zu entdecken, wird empfohlen, die Patienten in ein risikoadaptiertes Tumornachsorgeprogramm aufzunehmen. Die Tumornachsorge wird anfänglich in engeren Abständen durchgeführt, je größer die rezidivfreie Zeit nach der primären Tumortherapie wird, desto größer können die Abstände zwischen den Kontrollen werden. Die meisten Tumornachsorgeprogramme umfassen einen Zeitraum von 5 Jahren nach Auftreten des Primärtumors oder des letzten Rezidivs, da in diesem Zeitraum die überwiegende Anzahl der Rezidive oder Metastasen auftreten. Die Patienten müssen jedoch darüber aufgeklärt werden, dass in seltenen Fällen Rezidive und Metastasen auch deutlich später auftreten können. Neben professioneller Nachsorge ist eine Selbstbeobachtung der Patienten von großer Wichtigkeit.

Die Tumornachsorge umfasst klinische und bildgebende Untersuchungen, wobei die Tumornachkontrolle für jeden Patienten individuell organisiert werden sollte. Die Auswahl und Frequenz der bildgebenden Untersuchungen hängt dabei vom Sitz und der Ausdehnung des Primärtumors und vom Stadium der Tumorerkrankung ab. Verlässliche Tumormarker zur Früherkennung oder Kontrolle eines Mundhöhlenkarzinoms sind bisher nicht bekannt.

Literatur

- Altinyollar H, Bulut H, Berberoglu U (2002) Is suprahypoid dissection a diagnostic operation in lower lip carcinoma? *J Exp Clin Cancer Res* 21: 29–30
- Blomberg M, Nielsen A, Munk C et al (2011) Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 129: 733–741
- Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6: 28
- Chao KS, Emami B, Akhileswaran R et al (1996) The impact of surgical margin status and the use of an interstitial implant of T1, T2 oral tongue cancers after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (5): 1039–1043
- De Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA et al (1999) A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck* 21: 526–530
- Dias FL, Kligerman J, Matos de Sa G et al (2001) Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125(1): 23–29
- Fietkau R (2009) Lippen und Mundhöhle. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.) *Radioonkologie Band 2*. Zuckschwerdt, München: 137–163
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (GEKID) www.gekid.de
- Hicks WL jr, North JH jr, Loree TR (1998) Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am J Otolaryngol* 19(1): 24–28
- Inoue T, Inoue T, Yoshida K et al (2001) Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 171–175
- Kirita T, Okabe S, Izumo T (1994) Risk factors for the postoperative recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 52: 149–154
- Kowalski LP, Medina JE et al (1998) Nodal metastasis: predictive factors. *Otolaryngol Clin North Am* 31: 621–637
- Mazoner JJ, Noel G, Simon JM (2002) Head and neck brachytherapy. *Sem Radiat Oncol* 12: 95–108
- Ozygit G, Selekt U (2005) Oral cavity. In: *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg.) (2013) *Krebs in Deutschland 2009/2010*, 9. Ausgabe. Berlin
- S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom (2012). www.leitlinienprogramm-onkologie.de
- TNM-Atlas, 7. Auflage (2010). Springer, Heidelberg
- Veness MJ, Ong C, Cakir B et al (2001) Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience, 1980–1997. *Austral Radiol* 45: 195–199
- Wang CC (2000) Cancers of the head and neck. In: Wang CC (ed.) *Clinical radiation oncology: indications, techniques, and results*. Wiley-Liss: 103–132
- Yorozu A, Sykes AJ, Slevin NJ (2001) Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. *Oral Oncol* 37: 493–497
- Yuen AP, Wei WI, Wong SH et al (1998) *Ear Nose Throat J* 77(3): 181–184

Oropharynx Tumoren

P. Zengel, S. Ihrler, M. Mollenhauer, P. Baumeister, M. Panzer

Oropharynxmalignome bestehen zu über 90 % aus Plattenepithelkarzinomen. Wesentlich seltener sind Adenokarzinome und andere, von den kleinen Speicheldrüsen abgeleitete Malignome. Malignome außerhalb des Formenkreises der Karzinome findet man in circa 2–3 % der Fälle. Von diesen nehmen die Non-Hodgkin-Lymphome, insbesondere im Bereich des Waldeyer'schen Rachenringes, den größten Anteil ein. Die restlichen 1–2 % der Malignome verteilen sich über eine Vielzahl verschiedener Entitäten, die von den vielfältigen Ursprungsgeweben in diesem Bereich abgeleitet werden (unter anderem verschiedenste Sarkome, neuroepitheliale Tumoren etc.).

Ätiologie und Epidemiologie

Wie bei der Mehrzahl der Plattenepithelkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt spielen der Tabakkonsum sowie chronischer Alkoholgenuss in etwa 40–60 % aller Oropharynxkarzinome die wesentliche Rolle. Beide Noxen wirken synergistisch und erhöhen das Risiko bei einem häufig anzutreffenden Tabakkonsum von circa 20 Packungsjahren und einem Alkoholkonsum von 80 g pro Tag etwa 30-fach. Darüber hinaus ist bei Oropharynxkarzinomen eine Kumulation von genetischen Risikofaktoren nachgewiesen worden, wie beispielsweise Genvariationen im Entgiftungsstoffwechsel der Glutathion-S-Transferase und im Cytochrom-P-450-Enzymkomplex sowie individuelle Unterschiede in der DNA-Reparatur. Weitere ätiologische Faktoren sind Immunsuppression, Vitamin-E-Mangel und chronischer Eisenmangel sowie eine schlechte Mundhygiene und Zahnpflege.

Daneben ist der Oropharynx der klassische Sitz der neuen Entität des HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinoms. Etwa 40 % (z. B. in Deutschland) bis 70 % (z. B. USA, Skandinavien) aller Plattenepithelkarzinome der Gaumentonsillen und des Zungengrunds sind kausal verursacht durch eine onkogene Infektion mit high-risk HPV-Typen (in etwa 90 % Typ 16) mit maligner Transformation. Charakteristika der HPV-assoziierten Karzinome (im Gegensatz zu den konventionellen Plattenepithelkarzinomen) sind eine Entwicklung aus dem retikulierten („lymphoepithelialen“) Kryptenepithel der beiden genannten Organe, dadurch eine oft tiefe, submuköse Lokalisation (klinisch okkult), eine häufige primäre lymphogene Metastasierung und – in der Folge – eine häufige Manifestation als zervikales CUP [1].

Circa 15 % der oropharyngealen Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus dem Oberflächenepithel außerhalb der Gaumentonsillen und des Zungengrunds und sind entsprechend nur selten (ca. 20 %) mit high-risk HPV assoziiert. Epidemiologisch wird für die Mehrzahl ein genito-oraler Übertragungsweg postuliert und weltweit ein deutlicher Anstieg der Inzidenz berichtet (bei Rückgang der nicht HPV-assoziierten Karzinome). Die meist atypische (nichtverhornende) histologische Differenzierung steht in Zusammenhang mit dem lymphoepithelialen Ausgangsepithel der Krypten und ist diagnostisch bedeutsam. Die optimale HPV-Nachweismethode ist umstritten, die Immunhistologie mit p16 wird von vielen in bestimmten Konstellationen als ausreichend erachtet, manche fordern weiterhin grundsätzlich einen molekularen Nachweis (PCR oder In-situ-Hybridisierung) [2].

Der Oropharynx wird nach der WHO-Klassifikation in vier Unterbereiche eingeteilt (HPV-assoziierte Karzinome manifestieren sich in den Unterbezirken 1 und 2):

1. Vorderwand: Hierzu zählen der Zungengrund und das hintere Drittel der Zunge (C01.9) sowie die Vallecula (C10.0)
2. Seitenwand (C10.2): Hierzu gehören die Tonsillen (C09.9), die Tonsillarfurche und die Gaumenbögen sowie die Glossotonsillarfurche (C09.1)
3. Rachenhinterwand (C10.3)
4. Obere Wand, womit die vordere Fläche des weichen Gaumens (C05.1) und die Uvula (C05.2) gemeint sind [3].

Die Oropharynxkarzinome stellen etwa 10 % der Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich dar und sind mit einer Inzidenz von circa 2 pro 100 000 anzutreffen, wobei Männer zwei- bis dreimal häufiger erkranken als Frauen. Tonsillenkarzinome bilden mit etwa 60 % die häufigste Malignomlokalisierung im Oropharynx. Sie wachsen per continuitatem in die Umgebung ein und infiltrieren Zungengrund und Gaumen. Tonsillen- und Zungengrundkarzinome haben ein sehr hohes lymphogenes Metastasierungspotenzial. In circa 70–80 % der Fälle sind bereits bei Erstdiagnose Lymphknoten insbesondere im Bereich der jugulo-digastrischen Region befallen (beim Zungengrundkarzinom häufig beidseitig). Karzinome im Bereich des Gaumens und der Uvula weisen eine günstigere Prognose auf. Sie metastasieren deutlich seltener, können allerdings in retropharyngeale Lymphknoten streuen, die operativ äußerst schwer zugänglich sind, bei einer Strahlentherapie aber mit einbezogen werden müssen.

Symptomatik

Oropharynxkarzinome (vor allem der Tonsillen und des Zungengrunds) bleiben typischerweise lange Zeit klinisch stumm. Deshalb ist in 40–50 % der Fälle eine regionale Halslymphknotenmetastase (bei HPV-assoziierten Karzinomen häufig zystisch) meist in Level I, II oder III, das erste klinische Zeichen (zunächst entsprechend zervikales CUP). Erst bei fortgeschrittenem Wachstum verursachen sie lokale Schmerzen, Schluckbeschwerden bzw. Schmerzen beim Schlucken (Odynophagie) oder in die Ohren ausstrahlende Schmerzen. Insbesondere

bei einem Malignom im Bereich des weichen Gaumens kann es zu einem Kloßgefühl oder geschlossenem Naseln (Rhinophonia clausa) kommen. Zungengrundkarzinome können aber auch bereits bei Diagnosesstellung eine erhebliche Ausdehnung aufweisen, sodass hier auch Atemwegsprobleme bei der Erstdiagnose angetroffen werden können. Tonsillenkarzinome können bei einer Infiltration der pterygoidalen Muskulatur bereits eine Kieferklemme (Trismus) hervorrufen.

Diagnose

Ein Teil der Tumoren im Bereich des weichen Gaumens und der Tonsillen sind bei der einfachen Spiegeluntersuchung leicht zu erkennen. In dieser Region können jedoch kleine und tief submukös gelegene Tumoren auch der laryngoskopischen Inspektion entgehen. Ein weiterer Teil der schwieriger einsehbaren Tumoren im Bereich des Zungengrunds und der Vallecula ist durch die ergänzende palpatorische Untersuchung zu diagnostizieren. Eine Narkoseuntersuchung des gesamten oberen Aerodigestivtrakts (Panendoskopie), ggf. mit diagnostischer Tonsillektomie und sorgfältigen Biopsien im Zungengrund (mit sog. Mapping; bei größeren Tumoren auch zur exakten Bestimmung der Tumorausdehnung und zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms) ist bei Malignomerkrankungen dieser Region immer erforderlich.

Bei klinischer Konstellation eines zervikalen CUP erlaubt der Nachweis einer HPV-Assoziation an der Lymphknotenmetastase durch die Pathologie eine hochwahrscheinliche Festlegung des okkulten Primärkarzinoms auf Gaumentonsille oder Zungengrund. Durch die gezielte bioptische Tumorsuche in Kombination mit akribischer Aufarbeitung des Materials in der Pathologie kann heute ein Großteil dieser okkulten Karzinome detektiert werden. Damit sollte eine starke Reduktion der Fälle eines „permanenten CUP“ zu erreichen sein und damit auch eine gezieltere, ggf. hinsichtlich des Zielvolumens reduzierte Strahlentherapie.

Bildgebende Diagnostik

Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) stellen heute die Standarddiagnostik für Tumoren im Bereich des Oropharynx dar.

Wie auch bei anderen Lokalisationen liegt die besondere Stärke der CT in der Abgrenzung der tumorösen Prozesse vor allem in Bezug auf knöcherne Begrenzungen (hier insbesondere zur Frage der Infiltration von Unterkiefer, Maxilla oder Schädelbasis). Die Stärke der Kernspintomografie liegt in der Darstellung der Tumorausdehnung im Weichteilgewebe (hier insbesondere bei der Ausdehnung von Tumoren im Bereich des Zungengrunds und Zungenkörpers). Auch die retropharyngealen Lymphknoten sowie eine exakte Tumorausdehnung im Bereich der prävertebralen Faszie werden in der MRT gut dargestellt. Die Beurteilung von Halslymphknotenmetastasen ist sowohl mit der CT als auch mit der MRT möglich. Erfahrene Untersucher können mithilfe der Sonografie eine den beiden genannten Schnittbildverfahren gleichwertige Sicherheit oder sogar Überlegenheit bei der Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen erzielen.

Hämatogene Metastasen

Die Inzidenz von hämatogenen Metastasen liegt bei Oropharynxkarzinomen unter 10 %, wobei hier die Lunge am häufigsten betroffen ist. Deshalb kann die Notwendigkeit für ein komplettes Staging, welches sowohl eine Oberbauchsonografie als auch ein Thorax-CT sowie eine Ganzkörperskelettszintigrafie beinhaltet, kritisch hinterfragt werden. Eine Röntgenthoraxuntersuchung ist allein aufgrund der Narkosevorbereitung ohnehin meistens erforderlich. Eine Computertomografie der Lunge sollte bei allen höheren Tumorstadien durchgeführt werden, insbesondere zur Planung der oft aggressiv durchzuführenden Operation, welche zum Teil zu deutlichen funktionellen postoperativen Defiziten des Patienten führen kann – diese wäre bei einer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits vorliegenden hämatogenen Metastasierung oft nicht sinnvoll.

Chirurgische Therapie

Bei Vorliegen eines kleinen Oropharynxkarzinoms (T1, T2) ist heute die transorale mikroendoskopische Laserchirurgie mit dem CO₂-Laser oder mit dem Radiofrequenz-Gerät eine schonende Methode [2]. Die bei dieser Resektion entstandenen Defekte heilen in der Regel ohne größere Rekonstruktionsmaßnahmen. Dies gilt nicht für größere Resektio-

nen im Bereich des weichen Gaumens, da es hier häufiger zu einer rhinopharyngealen Insuffizienz kommt. In diesen Fällen ist häufig eine rekonstruktive Maßnahme, meist mit einem freien Radialislappen, erforderlich, um die Funktion wiederherzustellen. Größere Tumoren, insbesondere im Bereich der Tonsillen, können alternativ zu den konventionellen chirurgischen Techniken ebenfalls mit dem CO₂-Laser transoral reseziert werden. Allerdings ist hier eine mehrfache Durchtrennung des Tumors mit dem Laser erforderlich, um eine ausreichende Kontrolle über die Tiefenausdehnung des Tumors zu erhalten. Hierin begründet sich die berechtigte Kritik an dieser Verfahrensweise. Häufig müssen hierbei Gefäße, wie die A. pharyngea ascendens oder die A. lingualis, ligiert werden.

Ist eine ausreichende Übersicht auf transoralem Wege nicht zu erzielen, kommen andere Verfahren, wie die laterale Pharyngotomie oder in Einzelfällen auch die temporäre Spaltung des Unterkiefers, als Zugangsweg infrage.

Tumoren im Bereich des Zungengrunds sind durch die transorale Laserchirurgie besonders schwierig zu erreichen, da hier die Exposition problematisch ist. Gelingt diese, so lässt sich der Operationsdefekt bei der transoralen Laserchirurgie des Zungengrunds aufgrund der guten Differenzierung zwischen Tumorgewebe und umliegendem gesunden Gewebe häufig minimal halten, sodass postoperative Schluckbeschwerden vielfach deutlich geringer ausfallen als bei konventionellen chirurgischen Techniken. Dies ist insbesondere bedeutsam, wenn größere Teile des Zungengrunds, eventuell mit einem Anteil der Epiglottis, entfernt werden müssen, da hierbei der Transport des Speisebolus deutlich erschwert sein kann, was dann zu dauerhaftem Überschlucken führt. Für diese Fälle gibt es operative Verfahren, die teilweise den Einsatz eines mikrovaskulären freien Gewebetransfers erforderlich machen. Da nach solchen Resektionen vor allem bei älteren und morbidem Patienten ein erhebliches Risiko von Aspirationspneumonien besteht, sollte bei ausgedehnten Oropharynxkarzinomen die Durchführung einer primären simultanen Radiochemotherapie oder alleinigen Radiotherapie (bei Kontraindikationen gegen eine simultane Chemotherapie) überlegt werden [5].

Insbesondere bei ausgedehnten Tumoren des Zungenkörpers kommen rekonstruktive Verfahren wie

der Radialislapen oder der anterolaterale Oberschenkellappen (ALT-Lappen) infrage. Durch die primäre Rekonstruktion des Defekts können postoperative funktionelle Defizite häufiger minimiert werden und lässt sich die Lebensqualität der Patienten verbessern. Bei der Mehrzahl der ausgedehnten Oropharynxtumoren ist eine temporäre Tracheotomie indiziert.

Operative Therapie der Halslymphknoten

Da Oropharynxkarzinome ein hohes lymphogenes Metastasierungspotenzial aufweisen, sollte auch bei einem cN0 Hals eine elektive Neck Dissection, durchgeführt werden. Generell gilt die Empfehlung, ab einer Metastasierungswahrscheinlichkeit von 15 % auch beim cN0 Hals eine Neck Dissection durchzuführen. Bei Oropharynxkarzinomen ist diese deshalb auch bei kleinen Tonsillenkarzinomen ipsilateral indiziert. Bei Zungengrundkarzinomen sollte diese beidseits durchgeführt werden. Die Indikation für eine modifiziert radikale oder radikale Neck Dissection – definiert je nach der Notwendigkeit einer Resektion von V. jugularis interna, N. accessorius und M. sternocleidomastoideus – sollte nur bei einer Infiltration dieser Strukturen durch kapselüberschreitende Halslymphknotenmetastasen getroffen werden. Bei der Abwägung sollte berücksichtigt werden, dass es bei beidseitiger Neck Dissection in Kombination mit einer postoperativen Radiotherapie prinzipiell zu einer höheren additiven Morbidität bezüglich chronischer Lymphabflussstörung und Fibrosierung kommen kann.

Strahlentherapie – Indikationsstellung

Die Radiotherapie stellt die zweite Säule der kurativen Behandlung des Oropharynxkarzinoms dar. Die frühen Stadien (T1-2, N0-1, Lymphknotenbefall ohne Risikofaktoren, siehe unten) können alternativ zur Resektion mittels Radiotherapie bei ähnlich hohen Heilungschancen behandelt werden (Leitlinie der AHMO, DGHNO, DGMKG und DÖSAK von 2009, US-amerikanische NCCN-Leitlinie 2014). Bei den mittleren Stadien (T3-4a N0-1) werden von einer Kombination aus R0-Resektion und postoperativer Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie die besten langfristigen Kontrollchancen erwartet. Inoperable Tumoren und lokoregionär

fortgeschrittene Tumoren (T4b oder mit einem Lymphknotenbefall N2-3) haben durch eine simultane Radiochemotherapie oder bei Kontraindikation gegen eine Chemotherapie durch Radiotherapie in hyperfraktioniert-akzelerierter Form eine kurative Perspektive.

In einem interdisziplinär besetzten Tumorboard und im gemeinsamen Gespräch der Fachdisziplinen mit dem Patienten sollte die individuell beste Behandlungsmodalität bzw. Kombination gewählt werden.

Wird bei einem frühen Stadium eines Oropharynxkarzinoms eine Radiotherapie anstatt einer Resektion erwogen, müssen die nebenwirkungs- und therapieassoziierten Risiken und das Therapieoutcome miteinander verglichen werden. Nach einer Strahlentherapie, auch bei partieller Schonung der großen Speicheldrüsen, ist mit einer Einschränkung des Speichelflusses und in der Folge durch Veränderung der Mundflora mit einem erhöhten Kariesrisiko zu rechnen.

Zielvolumen bei frühen Stadien (Abklärung der Tumorausbreitung mittels Endoskopie und MRT oder CT): Primärtumor sog. GTV (gross tumor volume) mit Sicherheitssaum von circa 2 cm, addiert für CTV (clinical tumor volume) und PTV (planning tumor volume). Die Einbeziehung der zervikalen Lymphabflusswege in das elektiv zu bestrahlende Volumen erfolgt in Abschätzung des lymphogenen Metastasierungsrisikos für die einzelnen Halslymphknotenlevel [6]. Eine Alternative zur perkutanen, großvolumigen Radiotherapie stellt die interstitielle Radiotherapie ausschließlich des Primärtumors (Brachytherapie) dar, die in hochspezialisierten Abteilungen mit hohen lokalen Sanierungsraten durchgeführt wird. In Abhängigkeit vom Lymphknotenbefallsrisiko sollte diese durch eine Neck Dissection ergänzt werden.

Wenn mittlere und lokal fortgeschrittene Stadien ausschließlich operiert werden, kommt es in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren (kapselüberschreitender Lymphknotenbefall, L1, mehr als zwei befallene Lymphknoten, V1, Pn1, und speziell beim Oropharynxkarzinom Befall von Level IV und V) häufig zu lokoregionären Rezidiven. Eine postoperative Radio(chemo)therapie reduziert die Rezidivrate (wobei eine randomisierte Studie OP ± Radiotherapie nie durchgeführt wurde und mittlerweile aus ethischen Gründen nicht mehr durchführbar ist). Noch etwas großzügiger, bereits ab einem

befallenen Lymphknoten, kann die Indikation zur postoperativen Radiotherapie bei Uvula- und Gaumenkarzinomen pT2-4 und allen pN+ erwogen werden angesichts des hohen Risikos eines kontralateralen Lymphknotenbefalls. Unabhängig vom T-Stadium des Primärtumors wird nach den Ergebnissen – verbesserte lokoregionäre Kontrolle sowie tumorspezifisches Überleben nach Radiochemotherapie – in der Metaanalyse von *Bernier et al.* sowie in der MACH-NC-Metaanalyse (2011) bei kapselüberschreitendem Lymphknotenbefall und R1-Resektion eine simultane platinbasierte adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt [7].

Technische Aspekte der Strahlentherapie

Sowohl bei der primären Radio(chemo)therapie als auch bei der postoperativen Radiotherapie kann die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) mittlerweile als neuer Therapiestandard betrachtet werden (siehe Methoden-Kapitel). Bei Tumoren des Oropharynx erlaubt diese Technik eine partielle Schonung vor allem der kontralateralen Glandula parotis. Da das Ausmaß einer postradiogenen Dysphagie korreliert mit der Dosis im superiores, medialen und inferioren M. constrictor pharyngis, sowie im glottischen und supraglottischen Larynx und dem oberen Ösophagus, aber auch in der Mundhöhle, wird angestrebt, hohe Dosen über 50 Gy nur auf Areale mit makroskopischem Tumorbefall zu begrenzen [8].

Diese differenzierte Vorgehensweise birgt jedoch das Risiko der lokalen Unterdosierung und setzt daher genaue Kenntnisse des Tumorbefalls beim individuellen Patienten (Bildgebung mittels MRT, 18-F-FDG-PET-CT/MRT, Panendoskopiebefund) und des anzunehmenden Lymphabflusses voraus. Das höchste Risiko für einen Lymphknotenbefall besteht für Oropharynx Tumoren in Level II und III ipsilateral, aber auch kontralateral, geringer in Level I und V ipsilateral. Bei Tumoren der Pharynxwand und des weichen Gaumens ist ein Befall der retropharyngealen Lymphknoten (die bei Neck Dissection nicht erfasst werden) häufiger als bei Tonsillenkarzinomen. Auf der (ipsilateralen) Halsseite mit pN+ oder cN+ Befall müssen der Lymphabfluss einschließlich Level II b sowie die (lateralen) retropharyngealen Lymphknoten mit einbezogen werden. Bei Befall im Level II soll Level IB in

das elektive Lymphabfluss-Zielvolumen eingeschlossen werden. Kann kontralateral von einem nur subklinischen Befall ausgegangen werden, ist es ausreichend, den Lymphabfluss bis einschließlich der digastrischen Lymphknoten zu bestrahlen, was eine bessere Schonung der benachbarten Parotis ermöglicht.

Die Toleranzdosen der Risikoorgane (Rückenmark, Larynx, Speicheldrüsen, Innenohr, Zähne, Pharynxmuskulatur) sind zu beachten, wenngleich die Schonung eines Risikoorgans gegenüber einer vollständigen Erfassung des Zielvolumens abgewogen werden muss. Es gelten die Dosiskonzepte wie in den Methodenkapiteln ausgeführt:

Postoperative Radio(chemo)therapie: ehemaliger Tumorsitz: 60–64 Gy, bei R1-Resektion bis 66 Gy, Region des ehemals befallenen Lymphabflusses: 56–60 Gy und adjuvant zu bestrahlender Lymphabfluss 50 Gy (Gesamtdosisangaben für Normfraktionierung, d. h. bei Einzeldosen von 1,8–2,0 Gy). Bei niedrigeren Einzeldosen von < 1,8 Gy sind etwas höhere Gesamtdosen von 54–56 Gy anzustreben [9].

Bei primär definitiver Radio(chemo)therapie sollten im makroskopischen Tumorbefall einschließlich Randsaum für okkulte Tumorinvasion Dosen von 70–72 Gy angestrebt werden. Wenn die lokale Dosiserhöhung mittels simultan integriertem Boost (SIB) erfolgt, ergeben sich unterschiedlich hohe Einzeldosen, typischerweise 1,6–1,8 Gy im größervolumigen, adjuvant zu bestrahlenden Dosisbereich und bis ca. 2,1–2,2 Gy im kleinvolumigen Boostareal auf den makroskopischen Tumor. Ab Dosen von 2,15 Gy sind höhere Toxizitäten beobachtet worden, wenn das SIB-Volumen bei kaudaler Tumorausdehnung bis zum Larynx selbigen erfasst. Ein SIB sollte, bei einer Einzeldosis von > 2,15 Gy, ebenfalls nicht die Mandibula erfassen. Bei der Zielvolumendefinition eines Oropharynx Tumors ist auch zu berücksichtigen, dass sich der Tumor aufgrund von Schluckakten während der Bestrahlung bewegt. Es kann daher ein größerer Sicherheitsraum vom klinischen Zielvolumen (CTV) auf das Planungszielvolumen (PTV) erforderlich sein. Bei voluminösen, beidseitigem Tumorbefall und entsprechend großen Planungszielvolumina kann auch bei moderner IMRT das Erreichen der Dosisvorgaben schwierig sein. Die Wahrscheinlichkeit einer permanenten lokoregionären Kontrolle ist unter

anderem abhängig vom Tumorgesamtvolumen (Primärtumor plus makroskopisch befallene Lymphknoten), darüber hinaus steigt mit zunehmendem Lymphknotenbefall das Risiko einer Fernmetastasierung an [10]. Prognostisch günstig beim Oropharynxkarzinom gegenüber Hypopharynxkarzinomen ist dabei die Tatsache, dass weiter distal gelegene Lymphknotenlevel III, IV und V seltener befallen sind und damit bei geringerem Fernmetastasierungsrisiko eine lokoregionäre Tumorkontrolle in einer Heilung resultieren wird. In die zahlreichen randomisierten Studien, die den Nutzen der simultanen Chemotherapie oder der akzelerierten Fraktionierung nachwiesen, wurden Oropharynx Tumoren neben Tumoren der Mundhöhle, des Hypopharynx und des Larynx aufgenommen (siehe entsprechende Kapitel), wobei allerdings kaum Subkollektive gemäß Tumorlokalisation ausgewertet wurden.

Obschon bei der IMRT von Oropharynxkarzinomen die Mitbestrahlung einiger Mukosaabschnitte gegenüber früheren Techniken geringer ausfällt, so ist doch gegen Ende der Radiotherapieserie mit höhergradiger Mukositis im Oropharynx zu rechnen, die eine orale Nahrungsaufnahme erschwert. Bei lokal eher begrenzter Mukositis, wie im Gegensatz zu früheren Bestrahlungstechniken häufig unter IMRT beobachtet, tritt anfangs subjektiv stärker der (passagere) Geschmacksverlust in den Vordergrund und kann auch zu deutlichem Gewichtsverlust führen. Eine ausführliche Besprechung der Möglichkeiten zur Vermeidung eines stärkeren Gewichtsverlusts findet sich im Kapitel Ernährungstherapie.

Eine toxizitätsbedingte Unterbrechung der Strahlentherapieserie führt nachweislich zu schlechterer Tumorkontrolle und sollte vermieden werden.

Die Therapieergebnisse sind für einige Patienten verbesserbar, wenn nach maximaler Tumorrückbildung (6 Wochen nach Radiotherapieende) bei kompletter Remission des Primärtumors die Indikation zur Neck Dissection der vormals befallenen Lymphknotenregionen geprüft wird. Bei inkomplettem Ansprechen in der Bildgebung sollte die Neck Dissection (ND) in einem Zeitfenster 6–12 Wochen nach Radiotherapieende durchgeführt werden. Bei ehemals ausgeprägtem Lymphknotenbefall fanden sich trotz beeindruckender Rückbildung in der Bildgebung (Daten aus der Prä-FDG-PET-Ära) im ND-Präparat noch öfters vitale

Tumorzellen. Mit dieser Strategie einer primären definitiven Strahlentherapie, gefolgt von ND, wurden in einer retrospektiven Analyse der Universität von Florida (Patienten behandelt in den Jahren 1970–2000) ähnlich gute Ergebnisse erzielt wie mit primärer Tumorresektion und ND, gefolgt von postoperativer Radiotherapie. Für Oropharynx Tumoren, lokalisiert im Zungengrund (T4-Tumoren in beiden Therapiekollektiven 13 %, mehr Stadium IV im Kollektiv mit Radiotherapie/ND) lag die lokoregionäre Kontrolle bei Patienten mit Radiotherapie/ND bei 69 %, nach Resektion/postoperativer Radiotherapie bei 60 % ($p = 0,009$), das Überleben war gleich. Auch im Kollektiv der Tonsillenkarzinome waren mehr ungünstige Tumoren mit Stadium IV unter den Radiotherapie-ND-Patienten. Dennoch unterschieden sich die lokoregionäre Kontrolle und das tumorspezifische Überleben gegenüber den mit Resektion/postoperativer Radiotherapie Behandelten nicht. Es wurden aber mehr Komplikationen beobachtet, wenn zunächst operiert wurde. Persistiert nach perkutaner Radio(chemo)therapie ein residueller Primärtumor, kann anlässlich des Re-Stagings 6 Wochen nach Therapie die Möglichkeit der (Laser)resektion oder aber der Dosiserhöhung mittels interstitieller Bestrahlung geprüft werden. Prinzipiell sind Oropharynx Tumoren für dieses Verfahren gut zugänglich. Um Toxizitäten höheren Grades (Knochen- und Weichteilnekrosen) zu vermeiden, wird eine hochspezialisierte, erfahrene Abteilung für Brachytherapie die Indikation im individuellen Fall jeweils sehr kritisch prüfen.

Prognose

Prognostisch besonders bedeutsam ist, dass HPV-assoziierte Karzinome – trotz oft fortgeschrittener Stadien wegen sehr häufiger primärer lymphogener Metastasierung – eine deutlich bessere Prognose aufweisen als klassische Noxen-assoziierte Karzinome.

Die Daten einer großen randomisierten Radiochemotherapiestudie wurden nachträglich gemäß dem HPV-Status ausgewertet. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Oropharynx Tumoren mit HPV-Nachweis betrug 82 % versus 57 % bei Patienten ohne HPV-Nachweis, wobei Rauchen ein Faktor war, der die Prognose auch von Patienten mit HPV-positiven Tumoren verschlechterte [11].

Mittlerweile bestätigen weitere Daten die deutlich bessere Prognose einer Radio(chemo)therapie bei HPV-positivem Oropharynxkarzinom, während dieser Effekt bei anderen Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, bei denen HPV seltener vorkommt, nicht nachweisbar ist. Nach ausführlichen Diskussionen wird derzeit keine Dosisreduktion der Strahlentherapie oder eine Bevorzugung der Radiotherapie gegenüber dem chirurgischen Vorgehen empfohlen. In einer Metaanalyse, in der die bislang durchgeführten fünf randomisierten Studien berücksichtigt wurden, die die 2-D-Technik mit der IMRT verglichen (neben Nasopharynxkarzinomen auch ein kleinerer Anteil Oropharynxkarzinome) waren Tumorkontrolle und Überleben identisch, jedoch die Speicheldrüsentoxizität nach IMRT geringer [12]. In beiden Studienarmen galt jeweils das gleiche Dosiskonzept, nur in einer Studie wurde der Primärtumor im IMRT-Arm mit einer geringeren Dosis bestrahlt. Damit kann die IMRT mit ihren methodischen Herausforderungen als nicht unterlegen angesehen werden.

Die retrospektiven Ergebnisse von 776 Oropharynxkarzinom-Patienten (93 % Stadium III/IV), die ab dem Jahr 2000 mittels IMRT in einer großen amerikanischen Klinik behandelt wurden (die Hälfte der Patienten erhielt eine Form von simultaner Systemtherapie, variierende Dosiskonzepte ähnlich wie oben angegeben) zeichnen ein optimistisches Bild. Die lokoregionäre 5-Jahres-Tumorkontrollrate wird für alle Tumoren mit 90 % angegeben, das 5-Jahres-Überleben für die Stadien I bis IV A mit 84–89 %, für Stadium IV B mit 56 %. Das 5-Jahres-Überleben war bei Tumoren des Zungenmunds und der Tonsille besser als bei Oropharynx-tumoren anderer Lokalisationen (86 % versus 55 %). Fortgesetztes Rauchen erwies sich als prognostisch ungünstig (66 % versus 88 % bei ehemaligen Rauchern und 93 % bei Nichtrauchern) [13].

Literatur

- 1 Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M et al (2012) Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV-positivity. *Virchows Arch* 461(3): 283–290
- 2 Mollenhauer M, Assmann G, Zengel P et al (2014) HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome. Aktueller Stand und Verhältnis zum Karzinom unbekannter Herkunft. *Der Pathologe* 35: 127–142
- 3 TNM-Atlas, 4. Auflage (1998) Springer, Heidelberg
- 4 Steiner W, Ambrosch P (2000) Endoscopic Laser Surgery of the upper aerodigestive tract. Thieme, Stuttgart
- 5 Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP et al (1998) Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 16: 3556–3562
- 6 Gregoire V, Coche E, Cosnard G et al (2004) Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal and intensity-modulated radiation therapy. In: Gregoire V, Scalliet P, Ang KK (eds) *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy, a clinical guide to cancer treatment*. Springer, Heidelberg
- 7 Bernier J, Cooper JS et al (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27: 843–850
- 8 Eisbruch A, Kim HM et al (2011) Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(3): e93–e99
- 9 Peters LJ, Goepfert H, Ang KK et al (1993) Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 3–11
- 10 Eisbruch A, Marsh LH et al (2004) Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 28–42
- 11 Ang KK, Harris J (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24–35
- 12 Marta GN, Silva V et al (2014) Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 110 (1): 9–15
- 13 Garden AS, Dong L et al (2013) Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(4): 941–947

Malignome des Hypopharynx und oberen Ösophagus

G. J. Ledderose, S. Pigorsch

Ätiologie

Die Inzidenz des Hypopharynxkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten etwas verringert und wird aktuell mit 0,7 pro 100 000 angegeben. Hypopharynxkarzinome machen etwa 3–5 % aller Plattenepithelkarzinome im HNO-Gebiet aus und haben damit einen Anteil von 5–10 % an allen bösartigen Kopf-Hals-Tumoren. Die Erkrankung tritt signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen in einem Verhältnis von 5 : 1 auf. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 75 Jahren. Der wichtigste ätiologische Faktor ist gleichzeitiger Alkohol- und Nikotinabusus. Die betroffenen Patienten weisen signifikant häufiger zusätzliche Komorbiditäten auf [Cooper JS et al. 2009; Hall SF J et al. 2008; Takes R et al. 2012]. Eine primäre Lokalisation des Karzinoms im zervikalen Ösophagus ist selten, jedoch dehnen sich Hypopharynxkarzinome im Bereich des Fundus des Sinus piriformis oft bis dorthin aus. In der Ätiopathogenese des zervikalen Ösophaguskarzinoms gibt es keine wesentlichen Unterschiede zur Genese des Hypopharynxkarzinoms. Die Karzinome des zervikalen Ösophagus nehmen unter den Ösophaguskarzinomen eine Sonderstellung ein, weil ihr Metastasierungsweg überwiegend nach kranial ausgerichtet ist.

Die lokoregionäre Metastasierung und Fernmetastasen sind vergleichsweise häufig. Im weiteren Krankheitsverlauf treten bei 6–19 % der betroffenen Patienten aufgrund der oben genannten Risikofaktoren weitere Tumoren des Aerodigestivtraktes auf, die als Zweitkarzinome sowohl hinsichtlich der Therapie als auch der Prognose von Organmetastasen bzw. lokoregionären Rezidiven des Hypopharynxkarzinoms unterschieden werden müssen. Obwohl die anatomische Lokalisation ähnlich ist,

haben Karzinome des Hypopharynx verglichen mit Tumoren des Kehlkopfs eine schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt über alle Tumorstadien bei etwa 25 % [Gupta T et al. 2009; Kuo P et al. 2014; Newman JR et al. 2014; Sewnaik A et al. 2005].

Histologie, Tumorlokalisierung, Klassifikation und Stadieneinteilung

Sowohl beim Hypopharynxkarzinom als auch beim zervikalen Ösophaguskarzinom handelt es sich in der weit überwiegenden Zahl der Fälle um Plattenepithelkarzinome (> 95 %). Subgruppen des Plattenepithelkarzinoms, wie basaloide oder adenosquämöse Karzinome, Siegelringzellkarzinome und verruköse Karzinome, sind ebenso selten wie Adenokarzinome, Lymphome und Sarkome.

Tumorlokalisierung

Karzinome des Sinus piriformis

Sinus piriformis ist die häufigste Lokalisation der Hypopharynxkarzinome (> 65 %). Aufgrund der geringen Symptomatik werden Tumoren besonders dieser Region oft erst in einem späten Stadium entdeckt [Kuo P et al. 2014; Newman JR et al. 2014], wenn es bereits zu einer Infiltration nach lateral in den Hals und Parapharyngealraum, in den Schildknorpel oder nach medial in den paraglottischen Raum gekommen ist. Häufig ist auch die Lymphknotenmetastase das erste Krankheitssymptom [Cooper JS et al. 2009; Hall SF J et al. 2008]. Eine oberflächliche und submuköse Ausbreitung in andere Regionen des Hypopharynx und des zervi-

kalen Ösophagus ist möglich, eine submuköse Ausdehnung zwischen 5–20 mm über die sichtbaren Grenzen des Tumors hinaus ist keine Seltenheit [Takes R et al. 2012].

Karzinome der Hypopharynx-Hinterwand

Diese Karzinome verhalten sich unterschiedlich. Initial wachsen sie exophytisch und infiltrieren erst später in die darunterliegende prävertebrale Faszie und Muskulatur. Auch hier gibt es submuköse Wachstumsformen, die die sichtbaren Tumorgrenzen weit überschreiten können.

Karzinome der Postkrikoidregion

Postkrikoidale Karzinome neigen zu einer oberflächlichen Ausbreitung in Richtung des zervikalen Ösophagus bzw. als Sinus piriformis. Eine Tiefeninfiltration in den Ringknorpel erfolgt relativ spät. Diese Tumoren machen weniger als 10 % der Hypopharynxkarzinome aus.

Tumorbefallene Lymphknoten dieser Region haben beim zervikalen Ösophaguskarzinom und beim Hypopharynxkarzinom als Fernmetastasen zu gelten.

Regionäre Metastasen

Aufgrund der reichen Lymphgefäßversorgung metastasieren Hypopharynxkarzinome schnell, multipel und oft auf beide Seiten des Halses. Bis zu 80 % aller Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine lokoregionäre Metastasierung auf. Kontralaterale Lymphknotenmetastasen werden in ca. 40 % aller Fälle gefunden [Buckley JG 2000]. Vorwiegend befallen sind die Lymphknotenlevel Iia, III, IV und V nach Robbins sowie retropharyngeale Lymphknoten. Tiefsitzende Hypopharynxkarzinome metastasieren häufig in paratracheale Lymphknoten und in Lymphknoten des oberen Mediastinums. Auch die Karzinome des zervikalen Ösophagus metastasieren nach kranial in den Hals. Häufig sind bereits initial paraösophageale und auch paratracheale Lymphknoten befallen. Lymphknoten des unteren Mediastinums und der perigastri-schen Region sind hingegen im Gegensatz zu Karzinomen des mittleren oder unteren Drittels nur sehr selten primär befallen (< 5 %).

Fernmetastasen

Eine Fernmetastasierung ist deutlich häufiger als bei anderen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs und wird bei Diagnosestellung in 10–30 % festgestellt. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es in bis zu 60 % aller Fälle zu einer Fernmetastasierung [Buckley JG 2000]. Am häufigsten befinden sich die Metastasen wie bei den Larynxkarzinomen in der Lunge und müssen zur Festlegung des optimalen therapeutischen Konzeptes von einem möglichen Zweitumor (Bronchialkarzinom) abgegrenzt werden; seltener finden sich Metastasen in Leber, Knochen und Nebennieren sowie den Lymphknoten des unteren Mediastinums und Abdomens [Kotwall C et al. 1987]. In 10–20 % der Fälle treten bei Hypopharynxkarzinomen simultan oder metachron Zweittumoren im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes auf (Oropharynx, Larynx, Ösophagus, Bronchialsystem). Sie haben eine entscheidende prognostische und therapeutische Bedeutung und sollten auch im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen mithilfe gezielter Anamnese, klinischer Untersuchung und CT-Kontrolluntersuchungen bedacht werden. Die Klassifikation entspricht den UICC-Richtlinien, aktuell entsprechend der Auflage von 2010. Eine übersichtliche Kurzfassung der T-Klassifikation des Hypopharynxkarzinoms zeigt Abbildung 1. Anhand der lokalen Tumorausdehnung (T-Kategorie, siehe unten), des Befalls der regionären Lymphknoten (N-Kategorie) und der Fernmeta-

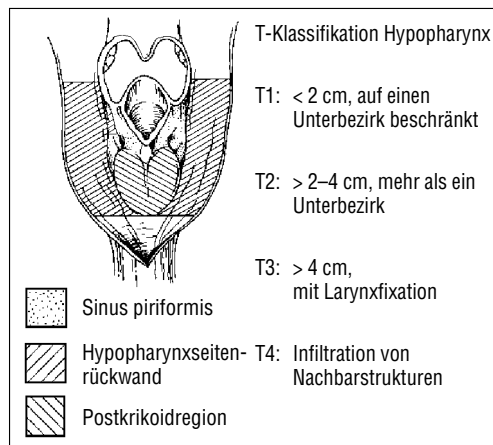


Abbildung 1. Hypopharynx: Bezirke und Unterbezirke, Klassifikation.

Tabelle 1. UICC-Stadiengruppierungen des Hypopharynxkarzinoms (2010).

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	N0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

stasierung (M-Kategorie) ergibt sich nach UICC die in Tabelle 1 dargestellte Stadieneinteilung.

Anatomische Unterbezirke des Hypopharynx

- Sinus piriformis (C12.9)
- Postkrikoid-Region (pharyngo-ösophageale Grenze) (C13.0)
- Aryepiglottische Falte (C 13.1)
- Hypopharynxhinterwand (C13.2)
- Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend (C13.8)

T-Klassifikation des Hypopharynxkarzinoms

- Tis: Karzinoma in situ
- T1: Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- T2: Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, *ohne* Fixation des Hemilarynx
- T3: Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor *mit* Fixation des Hemilarynx
- T4a: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, z.B. Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses
- T4b: Tumor infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt die A. carotis interna oder infiltriert Strukturen des Mediastinum

Klassifikation des zervikalen Ösophaguskarzinoms (2010)

Der zervikale Ösophagus (C15.0) ist definiert vom unteren Rand des Krikoidknorpels bis zum Eintritt des Ösophagus in den Thorax, circa 18 cm distal der oberen Zahnreihe. Die zugehörigen regionären Lymphknoten sind die Skalenuslymphknoten, die Lymphknoten entlang der V. jugularis interna sowie obere und untere zervikale, periösophageale und supraclaviculäre Lymphknoten. Die T-Kategorie entspricht der des übrigen Ösophagus (siehe unten), die UICC-Stadieneinteilung findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2. UICC-Stadiengruppierungen des zervikalen Ösophaguskarzinoms (2010).

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

T-Klassifikation des zervikalen Ösophaguskarzinoms

- T1: Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
- T2: Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3: Tumor infiltriert Adventitia
- T4: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen.

Klinik

Die klinischen Symptome des Hypopharynxkarzinoms sind Dysphagie, Brennen im Hals, Globusgefühl hinter dem Larynx oder auch Schmerzen, die zum Ohr ziehen. Hypopharynxkarzinome werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, da sie erst spät Symptome verursachen. Etwa 80 % aller Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits T3- oder T4-Karzinome [Cooper JS et al. 2009; Gupta T et al. 2009; Hall SF J et al. 2008; Kuo P et al. 2014; Newman JR et al. 2014; Sewnaik A et al. 2005; Takes R et al. 2012]. Hat der Tumor die Organ Grenzen zum Larynx überschritten, kommt es außerdem zu Heiserkeit und gegebenenfalls Atemnot. In vielen Fällen wird die Halslymphknotenmetastase vom Patienten als Initialsymptom bemerkt [Buckley JG et al. 2000; Kuo P et al. 2014]. Ein zervikales Ösophaguskarzinom kann sich durch Fremdkörpergefühl oder Schluckbeschwerden bemerkbar machen.

Prätherapeutische Diagnostik

Klinischer Status

Es erfolgt eine Spiegeluntersuchung sowie eine Lupenlaryngoskopie. Nicht selten ist eine flexible Nasopharyngolaryngoskopie erforderlich. Beurteilt werden Sinus piriformis, aryepiglottische Falten, Postkrikoidregion, Hypopharynxrückwand und die Stimmlippenbeweglichkeit, die für die Einschätzung der T-Kategorie wichtig ist. Zudem sollten das Larynxskelett sowie die Halsweichteile palpirt werden.

Bildgebende Diagnostik

Die Sonografie der Halsweichteile ist wie beim Larynxkarzinom Bestandteil der Primärdiagnostik zur Erfassung der regionären Lymphknotenmetasta-

sierung und einer Infiltration in das ventrale Larynxskelett. Schnittbildverfahren, wie Computertomografie und Kernspintomografie, sind unerlässlich zur Bestimmung der Primärtumorausdehnung. Sie vermitteln Informationen über die Tiefeninfiltration des Tumors, Knorpelbefall und räumliche Beziehung zu benachbarten Strukturen [Kuno H et al. 2014]. Bei Tumoren des zervikalen Ösophagus wird routinemäßig die Endosonografie zur Beurteilung der Infiltrationstiefe eingesetzt.

Zum Ausschluss von lokoregionären oder fernen Metastasen sowie zum Zweittumorauschluss sollte standardmäßig beim Vorliegen eines Hypopharynxkarzinoms oder eines Karzinoms des oberen Ösophagus ein CT-Staging des Halses, des Thorax und des oberen Abdomens erfolgen. Bei großen Primärtumoren (T3–4), Lymphknotenmetastasen und Tumorrezidiven kann eine weitere Fernmetastasensuche sinnvoll sein (Knochenszintigramm, PET-CT).

Panendoskopie

Wie beim Larynxkarzinom ist die Panendoskopie in Narkose die entscheidende Methode für die Diagnosestellung und Beurteilung der Ausdehnung eines Hypopharynxkarzinoms. Bei der Mikrolaryngoskopie und Ösophagoskopie muss eine genaue inspektorische Beurteilung der Tumoroberfläche und seitlichen Begrenzung erfolgen, eine Palpation zur Einschätzung der Tiefenausdehnung und schließlich die für die Sicherung der Diagnose notwendige Probeexzision zur histologischen Untersuchung. Entscheidende Bedeutung für die spätere Therapie haben die Ausdehnung des Hypopharynxkarzinoms auf den Larynx oder auf den oberen Ösophagussphinkter bzw. den zervikalen Ösophagus. Gleichzeitig sollten Zweitkarzinome des Bronchialbaums und der Speiseröhre ausgeschlossen werden.

Therapie und Behandlungsergebnisse

Prinzipiell gibt es bei resektablen Tumoren die Möglichkeit der operativen Entfernung, traditionell durch die Laryngopharyngektomie, häufig in Kombination mit einer postoperativen Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie der Primärtumorregion und der regionären Lymphabflusswege. Alternativ kommen auch primär konservative Behandlungs-

strategien in Betracht, womit vergleichbare Überlebensraten erreicht werden können. [Kuo P et al. 2014, Newman JR et al. 2014]. International geht der Trend in der Therapie des Hypopharynxkarzinoms von der radikalen Chirurgie gefolgt von einer Radiochemotherapie hin zu nicht operativen, multimodalen Therapieformen. Das Ziel hierbei ist neben der Behandlung des Tumors der Erhalt des Kehlkopfes. Die sehr ungünstige Prognose des Plattenepithelkarzinoms des Hypopharynx hat sich dadurch – anders als etwa beim Larynxkarzinom – seit 1990 etwas verbessert, bleibt aber immer noch sehr schlecht [Kuo P et al. 2014; Newman JR et al. 2014; Takes R et al. 2012]. Es ist zu beachten, dass der Organerhalt des Kehlkopfes nicht mit dem Funktionserhalt gleichzusetzen ist. Bezüglich des Hypopharynxkarzinoms und des Karzinoms des oberen Ösophagus meint Funktionserhalt die Schluck- und Sprechfunktion und allgemein die Lebensqualität. Zu berücksichtigen ist, dass durch die Entfernung des Kehlkopfs die Funktion (aspirationsfreies Schlucken, Ersatzstimme) durchaus besser sein kann, als wenn ein funktionsloser Larynx belassen wird. Somit ist es in vielen Fällen wichtiger, durch die Operation die Funktion des Sprechens und Schluckens zu erhalten oder wiederherzustellen, als einen nur schlecht oder gar nicht funktionierenden Larynx zu erhalten.

Ein großes Problem der Therapie ist das häufige Auftreten von lokalen und fernen Rezidiven (50 %), meistens in den ersten 12 Monaten nach Therapieende. Eine weitere Herausforderung stellt die Multilokalität und das submuköse Wachstum, sowie die weitreichende Weichgewebsinfiltration dar [Takes R et al. 2012]. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei T1–T2-Tumoren um 50–60 %, bei T3-Tumoren um 40–50 % und bei T4-Tumoren um 30 %. Während für den N0-Status eine 5-Jahres-Überlebensrate von circa 65 % über alle T-Stadien angenommen werden kann, halbiert sich diese Rate mit dem Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung. Da das Hypopharynxkarzinom überwiegend erst im fortgeschritten Stadium diagnostiziert wird, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt etwa 25 % [Buckley JG et al. 2000; Cooper JS et al. 2009; Gupta T et al. 2009; Hall SF J et al. 2008; Kuno H et al. 2014; Kuo P et al. 2014; Kotwall C et al. 1987; Newman JR et al. 2014; Sewnaik A et al. 2005; Takes R et al. 2012].

Chirurgie des Hypopharynxkarzinoms

Chirurgische Behandlung des Primärtumors

Es gibt je nach Tumorausdehnung drei chirurgische Optionen für die Behandlung des Hypopharynxkarzinoms: die radikale offene Chirurgie (Laryngektomie mit Teilpharyngektomie), die offene, partielle Chirurgie (Kehlkopfteilresektion mit Teilpharyngektomie) und die partielle transorale, minimal-invasive Chirurgie. Das Ausmaß der Resektion und die bevorzugte Operationstechnik sind abhängig von der Primärtumorlokalisation und dem T-Stadium sowie von der Expertise des Operateurs.

Klassischerweise werden Tumoren, die mehr als zwei Drittel der Zirkumferenz des Hypopharynx umfassen durch die totale Laryngektomie und Pharyngektomie, inklusive des befallenen Ösophagussegmentes, behandelt. Meist folgt eine adjuvante Radiochemotherapie. Die entstehenden Defekte benötigen in der Regel eine chirurgische Rekonstruktion. Die Art der Rekonstruktion ist stark abhängig von der jeweiligen Erfahrung und der Infrastruktur. Heutzutage werden hauptsächlich mikrovasculär anastomosierte Gewebetransplantate vom Unterarm oder Oberschenkel oder das Jejunum-Interponat mit jeweils vergleichbarem Erfolg eingesetzt. Die fasziokutanen Lappenplastiken werden aktuell häufiger verwendet, hauptsächlich aufgrund der einfacheren Verfügbarkeit und der geringeren Morbidität der Spenderregion [Clark JR et al. 2006; Richmon JD et al. 2007, 2009; Robb GL et al. 2003]. Hier hat sich zuletzt vor allem das Oberschenkeltransplantat bewährt, das eine geringere Fistelrate und eine geringere Spenderregion-Morbidität aufweisen soll als Jejunum-Interponat und Radialislappen [Lopez F et al. 2013]. Sollte eine Rekonstruktion mit freien Lappen nicht möglich sein, muss auf gestielte Lappenplastiken zurückgegriffen werden. Akzeptable funktionelle Ergebnisse sind auch so möglich. Die Morbidität dieser Operationen ist erheblich. Probleme stellen insbesondere die gestörte Wundheilung und die Fistelbildung in bis zu 30 % der Fälle dar. Spätkomplikationen sind Stenosen und Strikturen (in etwa 25 %). Die Rehabilitation der Stimme mithilfe eines Stimmventils gelingt nur in ca. 45 % [Clark JR et al. 2006; Richmon JD et al. 2007; Robb GL et al. 2003].

Die Kehlkopfteilresektion mit Teilpharyngektomie kann transoral oder offen durchgeführt werden. Sie

ist nur in ausgewählten Fällen sinnvoll, gewöhnlich in frühen Tumorstadien. Bedacht werden muss, dass Hypopharynxkarzinome die Tendenz zum extensiven submukösen Wachstum haben. Tumoren im oberen Anteil des Sinus piriformis oder der aryepiglottischen Falte können über eine supraglottische Hemilaryngektomie entfernt werden [Ogura JH et al. 1980], ausgewählte Karzinome des Sinus piriformis über eine suprakrikoidale Hemilaryngektomie [Laccourreye O et al. 1993] mit jeweils zufriedenstellendem funktionellem und onkologischem Outcome [Takes R et al. 2012].

Die transorale, minimalinvasive Laserresektion kommt hauptsächlich für T1- und T2-Karzinome und weitere ausgewählte Fälle in Frage. Zu berücksichtigen ist, dass der Hypopharynx für diese Technik nicht optimal zugänglich ist und die veröffentlichten Studien nur kleine Fallzahlen umfassen. Besonders geeignete Tumorlokalisationen sind die aryepiglottische Falte und die Hypopharynxhinterwand [Genden EM et al. 2009; Park YM et al. 2009; Steiner W 1997]. Häufig gelingt so der Organ- und Funktionserhalt. In der Regel wird eine postoperative Radio(chemo)therapie angeschlossen. Das onkologische Outcome ist stadienspezifisch vergleichbar mit der offenen Chirurgie.

Hypopharynxkarzinom mit Ausdehnung in den zervikalen Ösophagus

Bei tiefsitzenden Hypopharynxkarzinomen mit Ausdehnung in den Ösophagusphinkter oder den zervikalen Ösophagus kommen alternativ die Tumorresektion oder die primäre simultane Radiochemotherapie in Frage. Bei der Entscheidung ist eine realistische Abwägung der Vor- und Nachteile der verschiedenen therapeutischen Optionen vorzunehmen: Eine chirurgische Intervention verspricht nur dann für den Patienten eine messbare Verlängerung der Überlebenszeit, wenn eine lokale Tumorfreiheit erzielt wird. Dies gelingt zumeist nur durch eine Laryngektomie mit Ösophagusersatz und damit entsprechenden Einbußen der Lebensqualität. In besonderen Fällen, z. B. Hypopharynxkarzinom der Hinterwand, ist eine Teilresektion des Hypopharynx mit Resektion des zervikalen Ösophagus unter Larynxerhalt möglich.

Chirurgische Behandlung der Lymphabflusswege

- Der primäre Lymphabfluss läuft hauptsächlich über die parajugulären Lymphknoten (Level 2–4), aber auch retropharyngeale Lymphknotenmetastasen und Metastasen im Level 6 kommen vor [Buckley JG et al. 2000; Kuo P et al. 2014; Newman JR et al. 2014; Takes R et al. 2012]. Bei der elektiven Behandlung der okkulten Metastasen muss die hohe Rate an retropharyngealen, paratrachealen und kontralateralen Lymphknoten beachtet werden [Kotwall C et al. 1987].
- Bei N0-Status ist eine beidseitige selektive Neck Dissection indiziert, bei klinischem Verdacht auf Tumorbefall von Lymphknoten wird je nach Ausmaß der Metastasierung anstelle einer selektiven die modifiziert radikale Neck Dissection durchgeführt. Bei fixierter Lymphknotenmetastase oder operabler N3-Metastase kann auch eine radikale Neck Dissection erforderlich sein.

Strahlentherapie

Unter dem Aspekt des Organ- und Funktionserhalts des Larynx, der in Folge der Tumorausdehnung eines Hypopharynxkarzinoms reseziert werden würde, haben sich auf Basis einiger Studien der letzten zehn Jahre (vgl. Kapitel Chemotherapie und Radiochemotherapie) in der Behandlung des fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinoms der Stadien T1 N+, T2-3, jeder N-Status neue Überlegungen in der multidisziplinären Therapie entwickelt. In der aktuellen NCCN-Leitlinie (2/2014) wird darauf verwiesen, dass sich 3 mögliche Therapiewege abzeichnen:

- a) Einschluss in eine klinische Studie zum Einsatz der Effektivität einer Induktionstherapie, welche bei komplettem Tumoransprechen von einer definitiven Strahlentherapie gefolgt werden soll. Hierbei wird explizit darauf verwiesen, dass dieses Vorgehen keinen Standard darstellt und daher lediglich im Rahmen klinischer Studien angewendet werden soll. Bei Nichtansprechen folgte in den bisher publizierten Studien zumeist eine Tumorresektion ± adjuvanter Strahlentherapie. Dieser Therapieansatz basiert auf den Ergebnissen der EORTC-Studie 24891 publiziert von Lefebvre et al. 2012. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate war in beiden Therapiearmen mit 13,8 % (Operation) und 13,1 % im Chemotherapiearm

vergleichbar. Das PFS war ebenfalls vergleichbar. Von den nach 10 Jahren noch lebenden Patienten des Chemotherapiearmes war ca. die Hälfte noch tracheostomafrei. Bezogen auf alle Patienten dieses Therapiearmes handelt es sich um 8,7 % bei dem immer noch sehr schlechten 10-Jahres-Gesamtüberleben [Lefebvre et al. 2012].

- b) Tumorresektion inkl. Neck Dissection gefolgt von adjuvanter Radiotherapie; im Fall von extrakapsulärem Lymphknotenbefall oder R1-Resektion, ggf. beide Faktoren, wird mit einer adjuvanten simultanen platinbasierten Radiochemotherapie behandelt [Bernier J et al. 2004, 2005; Cooper JS et al. 2004].
- c) Definitive simultane platinbasierte Radiochemotherapie.

In der interdisziplinären Tumorkonferenz sollten von Seiten des operativen Faches HNO und der Seite der Radioonkologie Pro und Kontra diskutiert werden. Ein gemeinsames Gespräch der Fachdisziplinen mit dem Patienten erweist sich für den Patienten in der Therapieentscheidung als sehr hilfreich.

Postoperative Strahlentherapie

Die Indikation zur postoperativen perkutanen Strahlentherapie und die Wahl der zu applizierenden Dosis sind abhängig vom Risiko für einen mikro- oder makroskopischen Tumorrest nach Resektion:

- Bei allen lokal fortgeschrittenen Karzinomen mit R0-Resektion (pT2 G3, jedem pT > 3 und jedem pN+, insbesondere bei lediglich einseitiger Neck Dissection): adjuvante Therapie der nicht befallenen Lymphknotenregionen mit ca. 50 Gy, lokale Dosiserhöhung für die ehemalige Tumorregion und metastasierte Lymphknotenstationen auf ca. 60 Gy
- Bei mikroskopisch inkompletter Tumorresektion (R1), wenn keine Nachresektion möglich ist, bei histopathologischem Nachweis einer kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasierung lokale Dosiserhöhung auf kumulativ 64–66 Gy, mit einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin [Bernier J et al. 2004, 2005; Cooper JS et al. 2004].
- Bei makroskopischem Tumorrest (R2) gelten die Prinzipien einer primären definitiven Strahlen- und Chemotherapie, hier sind in kurativer Intention Gesamtdosen um 70 Gy zu fordern.

Durch eine adjuvante (nach R0-Resektion) oder additive (bei R1–2-Situation) Strahlentherapie und gegebenenfalls Kombination mit simultaner Chemotherapie lassen sich die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben signifikant verbessern. Der Therapiebeginn sollte nicht später als 5–6 Wochen nach Tumorresektion erfolgen und die Gesamtbehandlungszeit von der Tumorresektion bis zum Ende der Strahlenbehandlung 11 Wochen nicht überschreiten, da sich andernfalls die Therapieergebnisse signifikant verschlechtern würden [Sanguineti G et al. 2005]. Im Falle eines verzögerten Beginns der postoperativen Therapie oder einer Unterbrechung der Radiotherapie kann eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie eingesetzt werden, um den Zeitverlust zu kompensieren.

2012 publizierte *Cooper* et al. die 10-Jahres-Ergebnisse der RTOG-Studie zum Einsatz der adjuvanten simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Radiotherapie. Für das gesamte Studienkollektiv ergaben sich keine Differenzen/Vorteile oder Nachteile mit und ohne simultaner Chemotherapie (10-Jahres-lokoregionäre Rezidivrate 28,8 % vs. 22,3 %, krankheitsfreies Überleben 19,1 % vs. 20,1 %) und das 10-Jahres-Gesamtüberleben betrug 27,0 % vs. 29,1 %. Die Subgruppenanalyse der Patienten mit R1-Status und/oder extrakapsulärem Lymphknotenbefall erbrachte Vorteile durch die simultane Radiochemotherapie (60 Gy und 3 Zyklen Cisplatin 100 mg/m²/d d1, 21 und 43) bezüglich der lokoregionären Rezidivrate mit 33,1 % (RT) vs. 21,0 % (RCT), des krankheitsfreien Überlebens 12,3 % (RT) vs. 18,4 % (RCT) und des Gesamtüberlebens nach 10 Jahren mit 19,6 % vs. 27,1 %. Diese Publikation weist explizit darauf hin, dass für Patienten mit 2 oder mehr befallenen Lymphknoten KEIN Zusatzgewinn durch die simultane Chemotherapie erreicht wurde [Cooper et al. 2012].

Aus der MACH-NC-Metaanalyse zum Einsatz der Chemotherapie simultan zur Strahlentherapie ist bekannt, dass Patienten, die älter als 70 Jahre sind, nicht von einer Kombinationstherapie profitieren [Pignon et al. 2009]. Dennoch ist es sinnvoll, das biologische Alter jedes Patienten individuell ins Kalkül zu ziehen.

Selbstverständlich müssen bei der Indikationsstellung zur simultanen Chemotherapie der Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen des Patienten betrachtet werden.

Tabelle 3. Mögliche und bisher getestete Therapieschemata in der konservativen, primären Therapie des Hypopharynxkarzinoms [Budach V et al. 2005; Fu KK et al. 2000; Huguenin P et al. 2004; Pignon JP et al. 2000; Poulsen MG et al. 2001; Staar S et al. 2001].

	Fraktionierung (Gy/Tag)	Gesamtdosis (Gy)	Chemotherapie (mg/m ²), simultan
Hyperfraktionierte Strahlentherapie	2 × 1,2	81,6	
Hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie	5 × 1,8 (Woche 1–3) 5 × 1,8 + 5 × 1,5 (Woche 4–5,5)	72	
Konventionell fraktionierte RCT	5 × 2,0	70	Cisplatin 5 × 20 5-FU 5 × 500 (Woche 1 + 5)
Hyperfraktioniert-akzelerierte RCT	5 × 2,0 (Woche 1–2) 10 × 1,45 (Woche 3–5)	70,6	Mitomycin C 2 × 10 5-FU 5 × 600 (Woche 1 + 5)
Hyperfraktioniert-akzelerierte RCT	5 × 1,8 (Woche 1–3) 5 × 1,8 + 5 × 1,5 (Woche 4–5)	69,6	Carboplatin 5 × 70 mg 5-FU 5 × 600 (Woche 1 + 5)

Im deutschsprachigen Raum werden allerdings sehr selten 100 mg/m²/d Cisplatin appliziert, stattdessen gibt es konkurrierende Applikationen mit 20 mg/m²/d an den Tagen 1–5 und 29–33 oder die wöchentlich Gabe von 40 mg/m²/d Cisplatin.

Primäre Strahlentherapie

Anstelle einer Operation kann für die UICC-Stadien I–II (T1–2 N0) eine primäre alleinige Strahlentherapie erwogen werden. Hierbei werden ähnlich gute lokale Tumorkontrollen (> 75 %) und Überlebensraten (ca. 75 % 5-Jahres-Überleben) wie bei einer primären larynxerhaltenden Resektion erreicht. Als Zielvolumen wird initial der beidseitige zervikale Lymphabfluss definiert (Level Ib–IV nach Robbins) und bis zu einer Gesamtdosis von ca. 50 Gy eingeschlossen. Es muss bedacht werden, dass bereits bei einem cT1–2 cN0 zu 60 % von einer okkulten Lymphknotenmetastasierung auszugehen ist. Für das Boostvolumen ist eine Gesamtdosis von 16–20 Gy zu applizieren, damit kumulativ in der makroskopischen Tumorregion 66–70 Gy verabreicht werden.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (ab T3 bzw. N+ entsprechend den Stadien III–IVb) sollte entweder eine alleinige, hyperfraktionierte bzw. hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie oder eine simultane Radiochemotherapie erfolgen. Hier-

mit lassen sich lokale Tumorkontrollen von 37–63 % und 5-Jahres-Überlebensraten von 25–50 % erreichen. Gleichzeitig besteht die Chance auf einen Organ- und Funktionserhalt des Larynx bei ausreichender Schluck- und Stimmfunktion. Ein Überlebensvorteil für die simultane Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen, hyperfraktionierten Strahlentherapie ist dabei bislang für das Hypopharynxkarzinom nicht belegt [Staar S et al. 2001]. Beim Einsatz der IMRT ist abzuwägen, ob durch die Schonung der Schluckmuskulatur ein Benefit erwartet werden kann. Keinesfalls sollte das onkologische Vorgehen der Protektion der Schluckstrukturen geopfert werden.

In der aktuellen Publikation der 5-Jahresdaten der Phase-III-Studie zur Kombination einer primären Strahlentherapie mit dem EGF-Rezeptor-Antikörper (Cetuximab) wurde für die Gesamtgruppe der behandelten Kopf-Hals-Tumoren eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 45,6 % mit Cetuximab verglichen allerdings nur mit dem Kontrollarm, bestehend aus alleiniger Strahlentherapie, von 36,4 %. Für die Subgruppe der Hypopharynxkarzinome erreichte der Überlebensvorteil jedoch keine statistische Signifikanz [Bonner JA et al. 2006, 2010]. 2014 wurden die aktuellen Daten der RTOG 0522 von Ang et al. veröffentlicht. In dieser Phase-3-Studie erfolgte ein Vergleich zwischen simultaner Radiochemothera-

pie mit Cisplatin plus Cetuximab vs. simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin. Die Kombination mit Cetuximab erbrachte generell keine Vorteile bzgl. des Therapieoutcomes [Ang et al. 2014]. Vor dem Hintergrund des Ergebnisses der RTOG 0522-Studie raten die Autoren dringend von einer Kombination aus Cetuximab und Cisplatin ab.

Im Falle eines schlechten Ansprechens auf die primär konservative Therapie ist eine Rettungs-Operation zu erwägen: Im Bereich des Primärtumors oder eines lokoregionären Tumorrezidivs kann eine Laryngektomie erfolgen. Bei fehlendem Rückgang eines metastatischen Lymphknotens sollte eine engmaschige Nachbeobachtung und eine konservative Neck Dissection oder gezielte Resektion des verbliebenen Lymphknotens ca. 6–10 Wochen nach Ende der konservativen Therapie durchgeführt werden.

Die Empfehlungen der St. Gallen Konsensus-Konferenz zum Ösophagus- und Magenkarzinom 2012 lauten, dass das zervikale Ösophaguskarzinom einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt werden soll.

Beim frühen zervikalen Ösophaguskarzinom ist die alleinige zervikale Ösophagektomie nur für die Kategorien T1 und T2 ausreichend. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist dagegen in jedem Fall die kombinierte Ösophagolaryngektomie erforderlich. Dieser Eingriff ist nur dann indiziert, wenn er zu einer eindeutigen postoperativen R0-Resektion mit weitem Sicherheitsabstand führt und damit eine wesentliche Prognoseverbesserung erhofft werden kann. Alternativ kommt die primäre Radiochemotherapie in Frage, die sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht von einem primär chirurgischen Verfahren unterscheidet. Innerhalb von Studien werden neoadjuvante Radiochemotherapien durchgeführt, um über eine Remission des Primärtumors die Rate an kompletten Resektionen zu erhöhen. Hierbei werden zumeist Strahlendosen von 40–45 Gy in konventioneller Fraktionierung und begleitender Chemotherapie mit 5-FU und/oder Cisplatin eingesetzt. Ein Überlebensvorteil des neoadjuvanten Vorgehens für zervikale Ösophaguskarzinome ist bislang jedoch nicht belegt, eine bessere lokale Tumorkontrolle scheint aber erreichbar.

Literatur

- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI et al (2014) Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 32(27): 2940–2955
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27(10): 843–850
- Bernier J, Dommene C, Ozsahin M et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350: 1945–1952
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567–578
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11(1): 21–28
- Buckley JG, MacLennan K (2000) Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 22: 380–385
- Budach V, Stuschke M, Budach W et al (2005) Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 23: 1125–1135
- Clark JR, Gilbert R, Irish J et al (2006) Morbidity after flap reconstruction of hypopharyngeal defects. *Laryngoscope* 116: 173–181
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350: 1937–1944
- Cooper JS, Porter K, Mallin K et al (2009) National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck* 31: 748–758
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al (2012) Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(5): 1198–1205
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al (2000) A RTOG phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7–16

- Genden EM, Desai S, Sung CK (2009) Transoral robotic surgery for the management of head and neck cancer: a preliminary experience. *Head Neck* 31: 283–289
- Gupta T, Chopra S, Agarwal J et al (2009) Squamous cell carcinoma of the hypopharynx: single-institution outcome analysis of a large cohort of patients treated with primary non-surgical approaches. *Acta Oncol* 48: 541–548
- Hall SF, Groome PA, Irish J et al (2008) The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope* 118: 1362–1371
- Huguenin P, Beer KT, Allal A et al (2004) Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 22: 4665–4673
- Kotwall C, Sako K, Razack MS et al (1987) Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 154: 439–442
- Kuno H et al (2014) Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. *Eur J Radiol* 83: e23–e35
- Kuo P et al (2014) Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States. *Laryngoscope* 2064–2069
- Laccourreye O, Me'rite-Drancy A, Brasnu D et al (1993) Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. *Laryngoscope* 103: 1373–1379
- Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D et al (2012) EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 23: 2708–2714
- Lopez F et al (2013) Outcomes following pharyngolaryngectomy with fasciocutaneous free flap reconstruction and salivary bypass tube. *Laryngoscope* 123: 591–596
- Newman JR, Connolly TM, Illing EA et al (2014) Survival trends in hypopharyngeal cancer: a population-based review. *Laryngoscope* Sep 15 [Epub ahead of print] doi: 10.1002/lary.24915
- Ogura JH, Marks JE, Freeman RB (1980) Results of conservation surgery for cancers of the supraglottis and pyriform sinus. *Laryngoscope* 90: 591–600
- Park YM, Lee WJ, Lee JG et al (2009) Transoral robotic surgery (TORS) in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 19: 361–368
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 355: 949–955
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E et al (2009) MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92: 4–14
- Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ et al (2001) A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 60: 113–122
- Richmon JD, Brumund KT (2007) Reconstruction of the hypopharynx: current trends. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15: 208–212
- Richmon JD, Samji HA, Deschler DG (2009) National laryngopharyngectomy and reconstructive surgery survey. *Laryngoscope* 119: 1472–1478
- Robb GL, Lewin JS, Deschler DG et al (2003) Speech and swallowing outcomes in reconstructions of the pharynx and cervical esophagus. *Head Neck* 25: 232–244
- Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M et al (2005) Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 762–771
- Sewnaik A, Hoorweg JJ, Knegt PP et al (2005) Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. *Clin Otolaryngol* 30: 52–57
- Staar S, Rudat V, Stuetzer H et al (2001) Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1161–1171
- Steiner W (1997) Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luft- und Speisewege: Schwerpunkt Tumorchirurgie. Thieme, Stuttgart
- Takes R et al (2012) Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 34: 270–279

Karzinome des Larynx

M. Reiter, C. Straube, S. Pigorsch

Epidemiologie und Risikofaktoren

Deutschlandweit stellen Karzinome des Larynx mit einem relativen Anteil von etwa 30 % weiterhin die größte Gruppe innerhalb der Kopf-Hals-Malignome dar. Nach aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts (2010) erkrankt in Deutschland derzeit etwa einer von 170 Männern im Laufe seines Lebens an einem Malignom des Larynx, aber nur etwa eine von 1200 Frauen. Dies entspricht einer Inzidenz von 8,3/100 000 Einwohnern bei Männern und 1,1/100 000 bei Frauen. Erfreulicherweise nehmen die Erkrankungs- und Sterberaten nach der Jahrtausendwende bei Männern leicht ab, auch die vormals zunehmende Inzidenz von Neuerkrankungen bei Frauen steigt nicht weiter an. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird bei Männern mit 58 %, bei Frauen mit 59 % angegeben.

Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Larynxkarzinoms. Der Konsum von Alkohol steigert das Risiko für die Tumorentstehung, die Kombination aus beiden hat eine potenzierende Wirkung. Starker Gebrauch und die Dauer der Tabakeinnahme erhöhen das Risiko, wobei in Deutschland Tabakkonsum im Wesentlichen mit Zigarettenkonsum gleichzusetzen ist. Darüber hinaus existieren weitere exogene Risikofaktoren, bei denen meist im Rahmen industrieller Verbrennungsprozesse polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und andere bekannte Karzinogene entstehen. Eine exakte Beurteilung fällt hierbei jedoch schwer, da exponierte Personen häufig gleichzeitig Tabak konsumieren und so die einzelnen karzinogenen Effekte nicht bis zum Letzten beurteilt werden können. Das Aufgeben des Rauchens verringert jedoch deutlich das Risiko, an einem Larynxkarzi-

nom zu erkranken, sodass diese Empfehlung unverändert Gültigkeit besitzt [Warnakulasuriya et al. 2005].

Wie bei anderen Tumorerkrankungen geht man auch bei der Entwicklung des Larynxkarzinoms von einem multifaktoriellen Geschehen aus, da nicht alle starken Raucher im Laufe ihres Lebens an einem solchen Tumor erkranken. Neben den exogenen Faktoren stehen also auch endogene Faktoren im Fokus, die die Entstehung und Reparatur von potenziell krebsauslösenden Schäden im Erbgut regulieren. Dies verdeutlicht sich insbesondere an den Patienten, die ein Larynxkarzinom entwickeln, ohne im Laufe ihres Lebens exogenen Risikofaktoren ausgesetzt gewesen zu sein. Etwa 5 % aller Patienten gehören zu diesem Kollektiv, dessen Erkrankungsalter auch meist deutlich jünger ist, als durchschnittlich zu erwarten. Unterschiede in DNA-Reparaturmechanismen und DNA-Schädigung konnten bei solchen Patienten nachgewiesen werden [Baez A 2008].

Tumorklassifikation

Die Unterteilung der Lokalisation in supraglottische, glottische und subglottische Larynxkarzinome spielt sowohl für Therapieentscheidung als auch prognostische Überlegungen eine entscheidende Rolle. Die Supraglottis wird in mehrere Unterbezirke unterteilt und beinhaltet dabei die suprahyoideale Epiglottis (einschließlich freiem Epiglottisrand und der lingualen und laryngealen Epiglottisoberfläche), die Taschenfalten, die Arytenoidregion, die laryngealen Anteile der aryepiglottischen Falte sowie die infrahyoideale Epiglottis zur

Supraglottis. Die Glottis ist definiert als Ebene der Stimmbänder, wobei der Boden des Sinus Morgagni sowie der Stimmlippenabhang, der 10 mm vom freien Stimmlippenrand nach kaudal gemessen wird, hier mit eingeschlossen sind. Insbesondere die Grenze zum subglottischen Karzinom, das sich nach kaudal bis zur unteren Begrenzung des Ringknorpels ausdehnt, ist klinisch oftmals schwer einzuschätzen, sodass hier die Verwendung der UICC-Empfehlungen einzuhalten ist. Für das Verständnis der TNM-Klassifikation spielen zusätzlich der prä- sowie der paraglottische Raum eine wesentliche Rolle. Der präepiglottische Raum liegt zwischen Epiglottis und der Membrana thyrohyoidea, enthält neben Fett zahlreiche Lymphgefäße und ist deshalb neben der Tumorausbreitung per continuitatem auch für die lymphogene Metastasierung mitentscheidend. Der paraglottische Raum wird begrenzt durch Schildknorpel, Membrana cricothyroidea und die Schleimhaut des Sinus piriformis. Er geht nach kranial in den präepiglottischen Raum über.

TNM-Klassifikation (7. Auflage, gültig seit 2010)

Supraglottis:

- T1 Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
- T2 Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areal außerhalb der Supraglottis (z. B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Fixation des Larynx
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Tumor mit Infiltration des Postcricoidbezirkes, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
- T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis communis

Glottis:

- T1 Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit
- T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt
- T1b Tumorbefall beider Stimmlippen
- T2 Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Infiltration des Postcricoidbezirkes, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
- T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis communis

Subglottis:

- T1 Tumor auf Subglottis begrenzt
- T2 Tumor breitet sich auf eine Stimmlippe oder beide Stimmlippen aus; diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
- T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus, z. B. Trachea, Weichteile des Halses eingeschlossen äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus
- T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis communis

Klinische Symptome

Je nach Lokalisation des Primärtumors präsentieren sich Larynxkarzinome mit unterschiedlicher Symptomatik. Häufig führen Tumoren erst ab einer gewissen Größe zu Beschwerden wie Fremdkörpergefühl oder Odynophagie. In vielen Fällen ist daher

die Schwellung am Hals, als Zeichen der lymphogenen Metastasierung, ursächlich für die Vorstellung des Patienten. Eine Ausnahme hiervon bilden die glottischen Tumoren, die auch bei geringer Größe bereits zu Heiserkeit führen und daher meist früh diagnostiziert werden können. Aufgrund der nahezu fehlenden Lymphgefäße im Bereich der Glottis ist eine lymphogene Metastasierung kleiner Glottistumoren so gut wie ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu steht eine ausgeprägte Vernetzung des lymphatischen Systems im supraglottischen Bereich, der eine Metastasierung in ipsi- als auch kontralaterale Lymphknoten erlaubt. Subglottische Tumoren besitzen Lymphanschluss zur Regio 6 wie auch zum mediastinalen und paratrachealen Kompartiment. Die chirurgische Resektion von Metastasen in diesem Bereich ist daher oft nur eingeschränkt möglich.

Diagnostik

Grundsätzlich soll bei Larynxkarzinomen nicht wesentlich von der Diagnostik abgewichen werden, die auch bei anderen Karzinomen empfohlen wird. Hierbei muss insbesondere auf die Lupenlaryngoskopie Wert gelegt werden, um die Ausdehnung des Tumors im ersten Schritt zu beurteilen und die Beweglichkeit der Stimmbänder zu bestimmen. Zusätzlich kann beim Larynxkarzinom eine weiterführende phoniatische Diagnostik mittels Stroboskopie zur Schwingungsdiagnostik der Stimmlippen sinnvoll sein. Zur Evaluation der Tiefenausdehnung sowie der Einschätzung von Knorpelinfiltrationen sind CT oder MRT im Rahmen der Diagnostik unerlässlich. Aufgrund der besseren Eignung zur Lungendiagnostik im Rahmen des Stagings – sowie der schnelleren Verfügbarkeit – wird dabei meist eine Kombination aus CT-Hals und -Thorax bevorzugt. Zwar lassen sich hier auch Lymphknoten beurteilen, für den geübten Untersucher stellt die Sonografie jedoch die sensitivste Untersuchung für die Lymphknotendiagnostik im Bereich des Halses dar [De Bondt et al. 2007]. Zur Gewebeentnahme muss im Regelfall eine Panendoskopie durchgeführt werden, bei der zusätzlich eine genauere Exploration des vom Tumor befallenen Areals möglich ist und Zweitkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt ausgeschlossen werden können. Kleinere Tumoren, z. B. im Bereich der Glottis, können im Sinne einer Exzisionsbiopsie gleich abgetragen werden, bei großen

Tumoren mit der Gefahr der postoperativen Schwellung muss gegebenenfalls an eine Tracheotomie zu Sicherung der Atemwege im Rahmen der Panendoskopie gedacht werden [Ferlito et al. 2012].

Chirurgische Therapie

Wie bei jeder onkologischen Chirurgie besteht auch im Bereich des Larynx das primäre Ziel darin, eine R0-Resektion zu erreichen. Ist dies unwahrscheinlich oder gar ausgeschlossen, sollte von einer operativen Therapie Abstand genommen werden. Hierbei muss insbesondere bei der Operationsplanung darauf geachtet werden, ob Schluck-, Sprech- und Atmungsfunktion dadurch dauerhaft für den Patienten verändert werden, und dies im Vorfeld der Operation mit dem Patienten besprochen werden. Die individuelle Situation des Patienten, zu der neben dem Alter insbesondere auch die Einbindung in sein soziales Umfeld gehört, spielt dafür eine wichtige Rolle. Das Vorliegen eines Sprechberufes oder die Unfähigkeit zu einer zielgerichteten Schluck- und Sprechrehabilitation sind wesentliche Faktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussen können. So bleiben beispielsweise ausgedehnte Resektionen im Bereich der Supraglottis, die häufig mit einer zumindest vorübergehenden postoperativen Aspiration verbunden sind, jüngeren Patienten vorbehalten, bei denen eine intensive Schlucktherapie erfolgversprechender ist. Grundsätzlich muss bei Resektionen am Larynx zwischen offenen und endoskopischen Resektionen unterschieden werden. Durch die Erfolge der Laserchirurgie in den letzten 20 Jahren spielen endoskopische Larynxteilresektionen eine immer größere Rolle, da funktionelle Beeinträchtigungen geringer sind als bei offenen Resektionen und die onkologischen Ergebnisse gleichwertig. Voraussetzung für endoskopische Laserresektionen ist die gute Einstellbarkeit des betroffenen Areals, um eine optimale Übersicht im Rahmen der Resektion zu gewährleisten. Ist dies nicht gegeben, muss eine andere Form der Resektion oder aber eine alternative Therapie gewählt werden. Gerade bei größeren Tumoren spielt insbesondere die individuelle Erfahrung des Operateurs eine wichtige Rolle, sodass bei diesen Tumoren keine grundsätzliche Empfehlung ausgesprochen werden kann, welche Form der Resektion anzustreben ist. Zwar können auch T3- und T4-Larynxkarzinome laserchirurgisch versorgt werden, jedoch

wird in vielen Fällen eine Teilresektion nicht ausreichen und die Laryngektomie bevorzugt werden. Dies gilt insbesondere für subglottische Tumoren, die aufgrund ihrer ungünstigen Lage erst spät klinische Symptome hervorrufen und dann nur selten mittels Teilresektion behandelt werden können. Sofern keine klinische Metastasierung vorliegt, kann bei T1- und T2-Tumoren häufig auf eine Neck Dissection verzichtet werden. Bei größeren Tumoren sollte auch bei cN0-Status eine Neck Dissection durchgeführt werden, je nach Lokalisation des Tumors auch kontralateral. Fallen im Rahmen des Stagings suspekter Lymphknoten auf, sollte eine Neck Dissection in jedem Fall vorgenommen werden [Ferlito et al. 2012; Hartl et al. 2011].

Rehabilitation nach Laryngektomie

Ist eine Laryngektomie nicht zu vermeiden, stellt dies einen erheblichen Einschnitt für das zukünftige Leben des Patienten dar. Im Rahmen der Operationsvorbereitung sollte aus diesem Grunde eine ausführliche Aufklärung durch den Operateur, einen Phoniater und gegebenenfalls von betroffenen Patienten erfolgen, um den Patienten möglichst gut auf die zu erwartende Situation vorzubereiten. So kann postoperativ die Versorgung mit einem „Elektrolarynx“ begonnen werden, dessen Nutzung verhältnismäßig leicht erlernt werden kann, jedoch eine erhebliche Stigmatisierung mit sich bringt. Zur langfristigen Rehabilitation wird deshalb entweder das Erlernen der Ructusstimme angestrebt, was jedoch bei einem Drittel der Patienten nicht gelingt, oder aber die Patienten werden mit Stimmprothesen versorgt. Diese haben den Vorteil, dass der Patient das komplette Atemvolumen zum Sprechen nutzen kann und somit in eingeschränktem Umfang auch Emotionen mit dem Stimmklang transportieren kann. Nachteile entstehen durch die Notwendigkeit eines regelmäßigen Wechselns der Prothese, sodass der Patient eng an einen erfahrenen HNO-Arzt angebunden sein muss. In Einzelfällen können ösophagotracheale Fisteln um die Prothese undicht werden und nur mit erheblichem operativem Aufwand wieder verschlossen werden. Versuche, den Larynx und dessen Funktion zu ersetzen, sei es mit Transplantationen oder synthetischen Kehlkopfteilen, wurden in der Vergangenheit zwar erfolgreich durchgeführt, haben aber den Weg in die klinische Routine noch nicht gefunden [Babin et al. 2011].

Radiotherapie der Larynxkarzinome

Frühe glottische Larynxkarzinome

Patienten mit einem Karzinom der Stimmlippe stellen sich, bedingt durch das Frühsymptom der Heiserkeit, häufig in recht frühen Tumorstadien vor. Ergibt ein eingehendes Staging dann, wie in 95 % der Fälle bei T1–2-Tumoren, keinen Hinweis auf eine Lymphknotenmetastasierung, sollte die Möglichkeit eines konservativen Vorgehens diskutiert werden. Die Radioonkologie kann hierfür eine kleinvolumige, lediglich auf den Stimmapparat zuzüglich eines Sicherheitsaums begrenzte, alleinige Strahlentherapie anbieten.

Die Tumorkontrolle ist dabei zwischen der Operation und der Strahlentherapie vergleichbar. Zwar fehlen noch immer prospektive, randomisierte vergleichende Studien zwischen einem operativen und einem konservativen Vorgehen, doch zeigen die Ergebnisse diverser Studien zur alleinigen Strahlentherapie beim Larynxkarzinom eine sehr gute lokale Kontrolle von T1-Karzinomen in etwa 90 % der Fälle. Bei den T2-Tumoren sind, je nach Ausdehnung, 70–80 % Tumorkontrolle möglich [MacKenzie et al. 2000]. Liegt eine Einschränkung der Stimmlippenbeweglichkeit bei T2-Tumoren vor, sollten diese Tumoren wie lokoregionär fortgeschrittene Tumoren behandelt werden, da nach alleiniger Strahlentherapie mit Lokalrezidivraten von 30 % zu rechnen ist. Bemerkenswert ist, dass in den frühen Tumorstadien durch das primär konservative Vorgehen ein Larynxerhalt möglich ist, und zwar bei T1-Tumoren in 95 % und bei T2-Tumoren in 75 %.

Da die Kontrolle des Tumors zwischen dem operativen und dem radioonkologischen Therapiekonzept vergleichbar ist, rücken die möglichen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapiestrategien mehr in den Vordergrund. Ausschlaggebend für die Wahl der Behandlung kann auch die posttherapeutische Stimmqualität sein. Die Strahlentherapie scheint eine Tendenz zur besseren posttherapeutischen Stimmqualität mit sich zu bringen bei jedoch möglicherweise leicht vermindertem langfristigem Larynxerhalt. Letztlich liegen aber auch hier keine großen vergleichenden Studien vor [Yoo J et al. 2013; Jacobi et al. 2010]. Frühere Arbeiten zeigen einen Larynxerhalt zwischen 95 % (Stadium T1) und 74 % (Stadium T2b) [Chera et al. 2010].

Unabhängig von der Wahl der Therapie bleibt die sorgfältige Nachsorge ein wichtiger Teil des kurativen Konzepts. Werden die lokal begrenzten Tumoren nach erfolgter Strahlentherapie einer konsekutiven Nachsorge unterzogen und im Falle eines Rezidivs einer – meist operativen – Therapie zugeführt, sind Kontrollraten von 70 % möglich [Li et al. 2013].

Der Einsatz der transoralen Laser-Mikrochirurgie (TLM) in der Rezidivsituation nach Strahlentherapie ergab nach den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse eine lokale Kontrollrate nach 2 Jahren ($n = 249$) von 56,9 % (95 %-CI: 47,4–66,1). Die Lokalkontrolle nach wiederholter TLM ($n = 186$) betrug 63,8 % (95 %-CI: 57,1–70,2). Bezüglich des Überlebens konnten für das DFS ($n = 174$) 70,9 % (95 %-CI: 60,8–80) und das Gesamtüberleben ($n = 276$) 74,8 % (95 %-CI: 68,2–80,9) erreicht werden. Die gepoolte mittlere Larynxerhaltrate nach TLM bei Lokalrezidiv nach alleiniger Strahlentherapie ($n = 286$) ergab 72,3 % (95 %-CI: 68,4–76,1) [Ramakrishnan et al. 2014].

Das Bestrahlungsvolumen wird relativ klein gewählt (5 x 5 cm bis 6 x 6 cm). Eingeschlossen wird der gesamte Stimmapparat zuzüglich eines kranio-kaudalen Sicherheitssaums, der der Mobilität des Larynx Rechnung trägt. Die lokoregionären Lymphabfluswege werden bei T1- und T2a-Tumoren nicht mitbehandelt. Die Wahrscheinlichkeit eines subklinischen Befalls liegt bei unter 5 %. Die Gesamtdosis für T1-Tumoren wird, in Standardfraktionierung von 2 Gy Einzeldosis, auf 66 Gy festgelegt, T2-Tumoren sollten bis 70 Gy behandelt werden. Bei T2-Tumoren werden in den NCCN-Leitlinien neben der Standardfraktionierung ebenso auch die hyperfraktionierte Behandlung mit 1,2 Gy 2 x täglich bis 79,2 bzw. 81,6 Gy, eine leicht erhöhte Einzeldosis von 2,2 Gy bis zu einer Dosis von 66 Gy sowie eine leicht akzelerierte Behandlung mit 6 Fraktionen pro Woche in Standardfraktionierung von 2,0 Gy bis zu einer Dosis von 66 Gy empfohlen.

In der RTOG 95-12-Studie wurde der Effekt einer hyperfraktionierten mit dem einer normfraktionierten Strahlentherapie in der Behandlung von cT2-Larynxkarzinomen verglichen. Bezüglich der 5-Jahres-Lokalkontrollrate konnte ein Vorteil der hyperfraktionierten Therapie gezeigt werden, allerdings ohne Signifikanz. Die 5-Jahresdaten für das DFS waren mit 49 % versus 40 % und für das

Gesamtüberleben mit 72 % versus 63 % für die Hyperfraktionierung besser, aber auch hier bestand kein signifikant nachweisbarer Unterschied. Das mediane Follow-up der überlebenden Patienten betrug 7,9 Jahre [Trotti et al. 2014].

Sind die Stellknorpel selbst nicht betroffen, so können diese – mit besseren Ergebnissen für die Stimme – geschont werden. Dosen von 65,0 Gy scheinen sicher zu sein, die Rolle der IMRT hierzu wurde für die lokal begrenzten Larynxkarzinome nicht dezidiert untersucht. Retrospektive Daten zu fortgeschrittenen Tumoren sprechen jedoch für einen Vorteil für die IMRT im Funktionserhalt des Larynx [Nguyen et al. 2012]. Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass die IMRT in der Behandlung der Larynxkarzinome auf Grund der Mobilität des Larynx gut überlegt sein muss.

Lokal begrenzte supraglottische Larynxkarzinome

Anders als bei den glottischen Larynxkarzinomen, liegen bei den supraglottischen T1–2-Larynxkarzinomen in bis zu 40 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vor. Dementsprechend sollen die regionären Lymphabfluswege bei diesen Tumoren mitbehandelt werden und zwar die Level II, III und IV beidseits. Bestehen suspekter Lymphknoten im Level II, sollten auch die Level IB und V mitbehandelt werden [Foote 2007]. Die Standarddosierung liegt dabei bei 50 Gy in 2 Gy Einzeldosis im Bereich des nicht befallenen Lymphabflusses sowie der Primärtumorregion mit anschließender Dosiserhöhung im Bereich des Primärtumors sowie der suspekten Lymphknoten mit ebenfalls 2 Gy Einzeldosis bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 70 Gy.

Bei einem gut selektierten Patientengut, insbesondere bei gut differenzierten Tumoren, älteren Patienten sowie einer zu erwartenden guten Compliance in der Nachsorge, kann eine alleinige Strahlentherapie ausreichend sein. Beim Vorliegen von Risikofaktoren für eine lokoregionäre Ausbreitung sollte eine begleitende Chemotherapie angeboten werden, wobei die Therapieempfehlung interdisziplinär diskutiert werden sollte.

Auch hier ist auf die Einhaltung der Toleranzdosen der Risikoorgane zu achten, die Leitlinien empfehlen aktuell eine 3D-konformale oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Durch die Nutzung der IMRT kann möglicherweise eine bessere Schonung

von Risikoorganen erreicht und so eine verbesserte Lebensqualität nach erfolgter Strahlentherapie ermöglicht werden [Chen et al. 2012].

Lokoregionär fortgeschrittene glottische und supraglottische Larynxkarzinome

Liegen ein organüberschreitendes Tumorwachstum oder/und eine lymphogene Metastasierung vor, sollte die Therapie interdisziplinär diskutiert werden. Zudem sollte der Patient über die unterschiedlichen Therapiekonzepte aufgeklärt werden. Leider liegen für die verschiedenen Therapiestrategien nur retrospektiv vergleichende Daten vor, diese weisen jedoch auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei einer primär operativen Therapie mit anschließender Radio- oder Radiochemotherapie hin (Gesamtüberleben von 64 % vs. 57 % nach zwei Jahren bzw. 44 % vs. 39 % nach 5 Jahren, aktuelle Datenbankanalyse in den USA) [Dziegielewska et al. 2012, Megwalu et al. 2014]. Dies gilt vor allem für die sehr großen Larynxkarzinome. Für Patienten mit mittelgroßen Larynxkarzinomen steht neben der onkologischen Sicherheit auch die Möglichkeit eines Larynxerhaltes im Raum.

Bei Ablehnung einer Laryngektomie sollte eine simultane Radiochemotherapie empfohlen werden. Hierbei kann gegenüber einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie (untersucht wurden nur Studien mit dem PF-Protokoll) ein absoluter Überlebensvorteil von etwa 5 % der Patienten erreicht werden (5-Jahres-Überleben in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011: 42,5 vs. 47 %) [Blanchard et al. 2011]. Die Arbeiten zur neoadjuvanten Chemotherapie mit Taxan, Cisplatin und 5-FU (TPF) mit und ohne Cetuximab haben neuen Wind in die Debatte gebracht [Posner et al. 2009, Pointreau et al. 2009]. Die Protokolle mit Induktionschemotherapie wiesen eine verminderte Spättoxizität auf. Außerdem zeigten die untersuchten Protokolle eine Verbesserung der Ansprechraten sowie des Gesamtüberlebens verglichen mit der Induktion mit PF; der direkte Vergleich zur gleichzeitigen Radiochemotherapie ohne vorangegangene Induktion steht aber noch aus. Die Induktionschemotherapie sollte daher nur im Rahmen von Studien oder bei einem hochselektierten Patientengut erfolgen.

Das Behandlungsregime einer definitiven Radiochemotherapie beinhaltet dabei, entsprechend den

aktuellen NCCN-Leitlinien [National Comprehensive Cancer Network guidelines 2014], 50 Gy in 2 Gy Einzeldosis mit 5 Fraktionen pro Woche auf den gesamten zervikalen und supraklavikulären Lymphabfluss (bis auf mentale und hoch-nuchale Stationen) sowie die Primärtumorregion zuzüglich eines Sicherheitssaums und anschließender Dosiserhöhung in 2 Gy Einzeldosis bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 70 Gy im Bereich der suspekten Lymphknoten sowie der Primärtumorregion. Ferner werden die hyperfraktionierte Strahlentherapie mit und ohne begleitende Chemotherapie, das Concomitant-Boost-Konzept mit und ohne Chemotherapie sowie eine milde Hypofraktionierung von bis zu 2,25 Gy Einzeldosis empfohlen. Technisch sollte die Strahlentherapie 3D-konformal oder als IMRT geplant sein, wobei retrospektive Arbeiten, wie bereits beschrieben, ein etwas besseres Nebenwirkungsprofil für die IMRT belegen können [Chen et al. 2012]. Zudem kann mit Nutzung der IMRT eine leichte Hypofraktionierung auch im Rahmen eines simultan integrierten Boosts geplant werden. Dabei ist zu beachten, dass die Einzeldosis im SIB-Konzept im Larynx 2,15 Gy nicht übersteigt. Die Standardchemotherapie ist Cisplatin 100 mg/m²/d1, 22, 42, wobei in Deutschland häufiger auf Cisplatin 20 mg/m²/d1–5, q28 oder 40 mg/m²/d1, q7 zurückgegriffen wird. Lediglich für die erste beschriebene Alternative gibt es einen Beleg der Wirksamkeit [Ghadjar et al. 2012]. Ebenso ist die Wirksamkeit der Kombination aus Mitomycin C und 5-FU in randomisierten Studien für die gleichzeitige Gabe mit der hyperfraktionierten Strahlentherapie belegt [Budach et al. 2006].

Die adjuvante Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie kommt immer dann in Betracht, wenn postoperativ von einem erhöhten Lokalrezidivrisiko ausgegangen werden muss. Dies liegt dann vor, wenn bei pT3 glottischen bzw. pT2 supraglottischen Karzinomen auf eine Neck Dissection verzichtet wurde, wenn eine pT2- (fraglich auch pT1-) Situation vorliegt oder wenn der Tumor eine pT4-Ausdehnung hatte. Die Rolle der simultanen Chemotherapie wird zunehmend zurückhaltend gesehen. Die Langzeitdaten der großen vergleichenden Studie RTOG 91-11 sahen im Gesamtkollektiv keinen Überlebensvorteil für die zusätzliche Gabe einer platinbasierten Chemotherapie. Lediglich für die Subgruppe der Patienten mit R1-resezierten Tumoren und/oder mit extrakapsulärer Ausdehnung

der Lymphknotenmetastasen konnte im 10-Jahres-Follow-up der RTOG-Studie 91-11 für eine platinbasierte Chemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, der lokalen Kontrolle sowie des rezidivfreien Überlebens nachgewiesen werden [Cooper et al. 2012]. Die Dosierung der Strahlentherapie erfolgt wiederum in zwei Volumina, wobei in einer ersten Serie die ehemalige Primärtumorregion sowie der gesamte zervikale Lymphabfluss mit 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Dosis von 50 Gy behandelt wird, und in einer zweiten Serie die Dosis im Bereich der befallenen Lymphknoten sowie der Primärtumorregion bis 60–66 Gy in 2 Gy Fraktionen erhöht wird. Die Chemotherapie orientiert sich an den Konzepten der definitiven Radiochemotherapie, wenn möglich soll die simultane Chemotherapie platinbasiert erfolgen. Als Substanzen kommen Cisplatin, Carboplatin, 5-FU und Mitomycin regelhaft zum Einsatz.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie bzw. der Radiochemotherapie

Die akuten Nebenwirkungen (Hautrötung; Heiserkeit bei Mukositis; Dysphagie und Odynophagie) sind aufgrund des begrenzten Bestrahlungsvolumens bei frühen Tumorstadien für den Patienten meist tolerabel und mit einer ambulanten supportiven Therapie (vor allem Sicherung der Ernährung) gut beherrschbar. Problematisch können jedoch Larynxödeme werden, die über Monate persistieren können. Werden die Toleranzdosen des Larynx überschritten (70 Gy in konventioneller Fraktionierung), so können schwere Ödeme bei mehr als 5 % der Patienten auftreten und chronifizieren. Eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin scheint dieses Risiko nicht wesentlich zu beeinflussen. Die Stimme wird ab 12 Monaten nach larynxerhaltender Therapie von der Mehrheit der Patienten als besser angesehen als in der prätherapeutischen Situation [Jacobi et al. 2010].

Spät auftretende Ödeme sind prinzipiell verdächtig auf ein lokales Tumorrezidiv und eher nicht Folge der vorangegangenen Radiotherapie. Sinnvoll ist dann eine engmaschige Nachsorge, die bei verdächtigen Befunden in der Endoskopie gegebenenfalls auch zu einer bioptischen Klärung führen muss. Die Indikation zur Biopsie sollte nicht zu großzügig gestellt werden, sondern nur bei wirklich suspekten Veränderungen, um einer Verstärkung des Larynx-

ödems und dem Übergang in eine Perichondritis mit konsekutiver Nekrose des Larynxknorpels vorzubeugen.

Eine akute, zumeist dann auch persistierende Xerostomie, verbunden mit den Risiken für eine Osteonekrose vor allem des Unterkiefers, sowie Geschmacksstörungen treten nur dann auf, wenn ein Einschluss der regionären Lymphknotenstationen erforderlich ist (siehe auch Kapitel Allgemeine Grundsätze der Strahlentherapie). Die Rate an Xerostomien sowie die damit einhergehende Einschränkung der Lebensqualität kann durch die Anwendung der IMRT signifikant gesenkt werden [Chen et al. 2012]. Zur Vorbeugung von Osteonekrosen sollte vor Beginn der Strahlentherapie eine Zahnsanierung erfolgen. Nach Abschluss der Strahlentherapie empfehlen sich eine lebenslange Fluoridierung sowie die peri-interventionelle Antibiotikaphylaxe bei größeren zahnärztlichen Eingriffen.

Ein weiteres Problem, insbesondere nach der definitiven Radiochemotherapie, sind Schluckstörungen. Diese hängen wesentlich von der Dosis im Bereich des unteren Hypopharynx ab (Dosen von über 60 Gy), außerdem ist ein Alter über 70 Jahre ein bekannter Risikofaktor. In der Ära vor der flächendeckenden Anwendung der 3D-konformalen bzw. intensitätsmodulierten Strahlentherapie lag die Rate schwerer Langzeitnebenwirkungen bei 46 %, darunter 21 % mit mindestens drittgradiger Dysphagie und 15 % mit PEG-Abhängigkeit zwei Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie [Machtay M., Moughan J. 2012]. Unter Nutzung der moderneren Planungstechniken sollten die Raten der schweren Nebenwirkungen niedriger liegen [Studer et al. 2010], annähernd kann man von einer Rate an PEG-Anhängigkeit nach 2 Jahren von bis zu 9 % ausgehen [Lefebvre et al. 2013]. Da schwerere Dysphagien auch noch Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie auftreten können, sollte eine PEG erst dann explantiert werden, wenn der Patient sein Körpergewicht ohne PEG-Nutzung über 6 Monate halten konnte.

Die Art und Dauer der durch Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen hängt entscheidend von der Wahl und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums ab – in der Regel Cisplatin – und wird ausführlich im entsprechenden Kapitel beschrieben.

Literatur

- Babin E, Blanchard D, Hitier M (2011) Management of total laryngectomy patients over time: from the consultation announcing the diagnosis to long term follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268: 1407–1419
- Baez A (2008) Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 26: 174–200
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al (2011) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100(1): 33–40
- Budach W, Hehr T, Budach V et al (2006) A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 6, 28
- Chen AM, Farwell DG, Luu Q et al (2012) Intensity-modulated radiotherapy is associated with improved global quality of life among long-term survivors of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(1): 170–175
- Chera BS, Amdur RJ, Morris CG et al (2010) T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(2): 461–466
- Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al (2012) Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(5): 1198–1205
- De Bondt RB, Nelemans P, Hofman P et al (2007) Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 64: 266–272
- Dziegielewski PT, O'Connell DA, Klein M et al (2012) Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 41(Suppl 1): S56–64. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569051>
- Ferlito A, Devaney K, Woolgar J et al (2012) Squamous epithelial changes of the larynx: diagnosis and therapy. *Head Neck* 34: 1810–1816
- Foote RL (2007) Radiotherapy alone for early-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(2 Suppl): S31–36
- Ghadjar P, Simcock M, Studer G et al (2012) Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(2): 524–531
- Hartl D, Ferlito A, Brasnu D et al (2011) Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck* 33: 1638–1648
- Jacobi I, van der Molen L, Huiskens H et al (2010) Voice and speech outcomes of chemoradiation for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267(10): 1495–1505
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al (2013) Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMP-LIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 31(7): 853–859
- Li M, Lorenz RR, Khan MJ et al (2013) Salvage laryngectomy in patients with recurrent laryngeal cancer in the setting of nonoperative treatment failure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149(2): 245–251
- Machtay M, Moughan J (2012) Hypopharyngeal dose is associated with severe late toxicity in locally advanced head-and-neck cancer: an RTOG analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(4): 983–989
- MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM et al (2000) Comparing treatment outcomes of Radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 47(1): 65–71
- Megwalu UC, Sikora AG (2014) Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140(9): 855–860
- Nguyen NP, Chi A, Betz M et al (2012) Feasibility of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for functional organ preservation in locally advanced laryngeal cancer. *PloS One* 7(8), e42729. doi:10.1371/journal.pone.0042729
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al (2009) Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101(7): 498–506
- Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al (2009) Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 20(5): 921–927
- Ramakrishnan Y, Drinnan M, Kwong FN et al (2014) Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Head Neck* 36(2): 280–285
- Studer G, Peponi E, Kloeck S et al (2010) Surviving hypopharynx-larynx carcinoma in the era of IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(5): 1391–1396
- Trotti A 3rd, Zhang Q, Bentzen SM et al (2014) Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(5): 958–963
- Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C (2005) Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* 41: 244–260
- Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA et al (2013) Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck* doi:10.1002/hed.23504

Trachealtumoren

A. Papachristofilou, F. Zimmermann, C. Matthias

Inzidenz, Histologie und Tumorlokalisation

Bösartige Tumoren der Trachea sind sehr selten. Die Inzidenz von Larynxkarzinomen und Lungenkarzinomen ist 75-mal bzw. 180-mal höher als die von primären Trachealtumoren, die in der Literatur mit 1 pro 1 000 000 Einwohner angegeben wird. Häufiger als die primären Malignome der Trachea wird ein Einwachsen von bösartigen Tumoren aus Nachbarstrukturen oder -organen (Larynx, Hypopharynx, Ösophagus, Schilddrüse) beobachtet. Im Gegensatz zu Tumoren des Larynx und der Lunge spielen Risikofaktoren wie Nikotinabusus überraschenderweise eine geringere Rolle. Histologisch unterscheiden sich bösartige Trachealtumoren von den bösartigen Larynx- und Lungentumoren aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen. Bei bösartigen Trachealtumoren liegt in circa 60 % der Fälle ein Plattenepithelkarzinom vor. In etwa 20 % der Fälle findet sich ein adenoidzystisches und in etwa 5 % ein Adenokarzinom. Plattenepithelkarzinome kommen häufiger bei Männern als bei Frauen vor, bei den übrigen Histologien herrscht ein Gleichgewicht. Dies lässt vermuten, dass Nikotin eine Rolle bei der Entstehung von primären plattenepithelialen Trachealtumoren spielt, die allerdings von geringerer Bedeutung ist als bei der Entstehung von Larynx- oder Lungenkarzinomen. Tumoren der Trachea finden sich zumeist im oberen oder im unteren Drittel der Trachea. Eine Klassifikation und Stadieneinteilung bösartiger Trachealtumoren fehlt in den UICC-Richtlinien des TNM-Systems. Die Trachea ist weder bei den Kopf-Hals-Tumoren noch bei den Lungen- und Pleuratumoren berücksichtigt. Basierend auf einer retrospektiven Patientenauswertung

wurde 2004 ein Staging-System vorgeschlagen, das auch hinsichtlich der Prognose verschiedene Erkrankungsstadien differenzieren würde, die Verbreitung und Implementierung dieses Staging-Systems steht jedoch bis heute noch aus.

Klinische Symptome

Hauptsymptome maligner Trachealtumoren sind Hämoptoe, Dyspnoe und Stridor bzw. Heiserkeit, falls es bereits zu einer Infiltration des N. recurrens gekommen ist oder ein Tumor des oberen Drittels in den Kehlkopf bzw. die Stimmbänder einwächst. Plattenepithelkarzinome führen häufiger zur Hämoptoe und werden damit früher diagnostiziert. Adenoidzystische Karzinome verursachen zunächst meistens eine obstruktive Atemstörung mit Stridor und Dyspnoe, deren endgültige Abklärung mittels Bronchoskopie oft zur Diagnose führt. Dementsprechend werden adenoidzystische Karzinome meistens später und in 20–40 % der Fälle erst im metastasierten Stadium entdeckt.

Prätherapeutische Diagnostik

Klinische Untersuchungen

Status des oberen Aerodigestivtraktes mittels Palpation und Spiegeluntersuchung

Es erfolgt die übliche Spiegeluntersuchung, die Untersuchung mit der 90 Grad starren Lupe sowie die flexible Rhinolaryngotracheoskopie. Besonders achten sollte man auf die Beweglichkeit der Stimmlippen, um eine Rekurrensparese oder direkte

Tumordinfiltration auszuschließen. Ein Zweitkarzinom im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx sollte bei diesen Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Endoskopische Untersuchungen

Panendoskopie

Bei der Panendoskopie kann die exakte Tumorausdehnung festgestellt und das Vorliegen eines organüberschreitenden Wachstums abgeklärt werden. Die Probenentnahme zur histologischen Sicherung des malignen Trachealtumors erfolgt entweder im Rahmen der Panendoskopie durch eine starre Tracheoskopie und Biopsientnahme oder durch eine flexible Tracheobronchoskopie. Eine Abklärung des Bronchialbaumes sollte mittels flexibler Bronchoskopie zusätzlich erfolgen, um ein metastasierendes oder sekundäres Lungenkarzinom sicher auszuschließen. Bei primären malignen Trachealtumoren zeigt sich oft ein umschriebener oder zirkulär wachsender Tumor mit unregelmäßiger Oberfläche, der leicht blutet. Eine endoskopische subtotale Entfernung der exophytischen Tumoranteile während der Panendoskopie kann in 90 % der Fälle zur sofortigen Symptomlinderung mit geringem Blutungsrisiko beitragen. Die Prognose wird hierdurch nicht beeinflusst, sodass eine Tumorreduktion bei Symptombefreiheit nicht regelhaft zu fordern ist.

Radiologische Diagnostik

CT, MRT, PET-CT

Diese bildgebenden Verfahren zeigen die exakte Tumorausdehnung auch bei organübergreifendem Wachstum. Gleichzeitig dienen sie zur Bestimmung der Ausdehnung möglicher regionaler Lymphknotenmetastasen (paratracheal, mediastinal). Aufgrund der weiteren Verbreitung und leichteren Verfügbarkeit sowie der besseren Abklärung der Lungen (Ausschluss Filiae bzw. Zweitkarzinome) wird in der Regel eine CT zu fordern sein. Lediglich bei unklarer lokaler Ausdehnung bei organüberschreitendem Wachstum und der Frage nach einer Infiltration umgebender Strukturen (Herz, Aorta) wird man auch eine MRT durchführen.

Der Stellenwert der PET-CT ist unklar.

Sonografie

Die Sonografie dient zum Ausschluss von regionären Lymphknotenmetastasen im Bereich des Halses und kann die Diagnostik durch schnittbildgebende Verfahren komplettieren. Wurde bereits eine CT oder MRT durchgeführt, kann auf die Sonografie in der Regel verzichtet werden.

Fernmetastasen

Vor Therapieeinleitung sollte eine Fernmetastasensuche (CT-Thorax, gegebenenfalls Oberbauchsonogramm und Skelettszintigrafie) durchgeführt werden, da eine aggressive lokale Behandlung (Operation, Strahlentherapie) im Falle einer systemischen Erkrankung nicht mehr sinnvoll ist und auf eine lokale Therapie nur zur Symptomlinderung zurückgegriffen werden sollte.

Therapie

Kurative Therapieintention

Bei umschriebenen Tumoren, die primär intraluminal wachsen, keine Organüberschreitung und keine nachweisbaren Metastasen aufweisen, ist die Tracheaquerresektion mit End-zu-End-Anastomose die Therapie der Wahl. Hierbei ist zu beachten, dass die zu resezierende Trachealstrecke eine maximale Länge von 5 cm aufweisen darf, ansonsten gelingt die spannungsfreie Re-Adaptation der Trachealstümpfe nicht. Diese Art der Resektion ist in der Regel nur möglich, wenn der Tumor klein und anterior lokalisiert ist. Zusätzlich zur Tracheaquerresektion sollte bei malignen Trachealtumoren eine totale Thyreoidektomie unter Schonung bzw. Transplantation der Epithelkörperchen durchgeführt werden. In Verbindung damit wird eine regionäre Lymphknotendisektion mit Entfernung der paratrachealen und der zervikalen Lymphknoten in Level III und IV beidseits gefordert. Hat das Trachealkarzinom den Larynx mit einbezogen, erscheint aber von der weiteren Umgebungsinfiltration noch operabel, sollte eine Laryngektomie mit Trachearesektion erwogen werden. Gleichzeitig erfolgt auch hier eine totale Thyreoidektomie und Lymphknotendisektion. Postoperativ ist in aller Regel eine Nachbehandlung mittels Radiotherapie erforderlich. Für diese Situation existieren keine Daten hinsichtlich

der Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. In den publizierten Studien zur adjuvanten Strahlentherapie scheinen Dosen über 60 Gy zu signifikant besseren Tumorkontrollraten zu führen. Allerdings kommt es bei Dosen über 60 Gy vermehrt zu tracheo-ösophagealen Fisteln und Trachealstrikturen. Die Mitbestrahlung der regionären Lymphabflusswege sollte bei pathologisch nachgewiesenen befallenen Lymphknoten erwogen werden. Eine elektive Bestrahlung ist aufgrund der dadurch erhöhten Toxizität (Lungenbelastung) und der Tatsache, dass Rezidive meistens an den Resektionsrändern des Primärtumors vorkommen, umstritten.

Palliative Therapie

Größere Tumoren mit einer Infiltration des Ösophagus oder einer mediastinalen Metastasierung sind in der Regel chirurgisch nicht sinnvoll anzugehen. Hier ist ein anderes Therapiekonzept zu empfehlen. Zunächst sollen die Luftwege offen gehalten werden. Das geschieht im Sinne eines Debulking mit dem Laser. Anschließend wird ein Stent (Dumont-Silikon-Stent, gecoverter selbstexpandierender Metall-Stent) über dem Tumor platziert mit Überlappung im tumorfreien Bereich. Eine alleinige Strahlentherapie oder kombinierte Radiochemotherapie kann bei inoperablen Tumoren den Tumorprogress aufhalten und die Symptome lindern. Randomisierte Studien zur Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie existieren nicht. Die simultane Applikation einer Chemotherapie scheint bei kleinzelligen Tumoren und Plattenepithelkarzinomen einen positiven Effekt aufzuweisen, geht jedoch auch mit einer erhöhten Akuttoxizität der Behandlung einher.

In Abhängigkeit von Allgemeinzustand und Alter des Patienten sowie der aufgrund der Tumorausdehnung realistisch erreichbaren Lebenserwartung sind konventionell fraktionierte Schemata mit platinbasierter Chemotherapie einzusetzen, vergleichbar den Behandlungen von Kopf-Hals- und Lungenkarzinomen (z. B. 60 Gy, Einzeldosis 2,0 Gy; Cisplatin $5 \times 20 \text{ mg/m}^2$ Tag 1–5, Woche 1 + 5), oder hypofraktionierte Therapieschemata (alleinige Radiotherapie bis 42 Gy, Einzeldosis 3,0 Gy).

Soll nur eine rasche palliative endoluminale Remission erzielt werden, so kann eine endoluminale

Strahlentherapie in Afterloading-Technik entweder alleine oder in Kombination mit einer Lasertherapie und Stentimplantation durchgeführt werden. Hierbei werden in einigen wenigen Sitzungen (drei bis sechs Sitzungen, 1–2-mal pro Woche) bis zu 30 Gy appliziert, die zu einer Besserung der Symptome (Blutung, Dyspnoe) und vorübergehenden Tumoremission führen.

Prognose

Die mediane Überlebenszeit aller Patienten mit primären malignen Trachealtumoren beträgt 6 Monate. Grund hierfür ist die Erstdiagnose in überwiegend weit fortgeschrittenen Stadien. Im Gegensatz dazu können bessere 5-Jahres-Überlebensraten von 20–40 % bei den Tumoren erzielt werden, die primär chirurgisch saniert werden können. Bei Tumoren, die aufgrund einer fehlenden Operabilität primär mit einer Strahlentherapie oder kombinierten Radiochemotherapie behandelt wurden, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 10 %. Handelt es sich um adenoidzystische Karzinome der Trachea, die primär R0-operiert wurden, haben die Tumoren eine gute 5-Jahres-Überlebensrate von 60–80 % aufgrund der langsamen Wachstumstendenz. Jedoch kommt es nach längerer Latenzzeit gehäuft zu lokalen Rezidiven und Organmetastasen. Aufgrund dieser Tatsache beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate weniger als 10 %.

Literatur

- 1 Perez CA, Brady LW (1998) Principles and practice of radiation oncology, Lippincott Williams and Wilkins
- 2 Donald P (1998) Trachealchirurgie. In: Kopf- und Hals-Chirurgie. Thieme, Stuttgart, 243–278
- 3 Grillo HC (1990) Primary tracheal tumors: treatment and results. *Ann Thorac Surg* 49: 69–77
- 4 Bhattacharyya N (2004) Contemporary staging and prognosis for primary tracheal malignancies: a population-based analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 639–642

Malignome der Kopfspeicheldrüsen

S. Ihrler, F. Zimmermann, S. Otto, P. Zengel

Epidemiologie und histomorphologische Grundlagen

Epitheliale Speicheldrüsentumoren umfassen nur etwa 0,3 % aller menschlichen Tumoren bzw. bei Ausschluss von Haut- und Hirntumoren 4–6 % aller Neoplasien der Kopf-Hals-Region. Ihre jährliche Inzidenz beträgt ein bis drei Fälle, bezogen auf eine Population von 100 000. Sie sind charakterisiert durch eine große Vielfalt histomorphologischer Differenzierungsformen mit teilweise erheblich unterschiedlicher prognostischer und therapeutischer Relevanz.

Sie zeigen generell ihr häufigstes Auftreten im 5. bis 7. Lebensjahrzent. Das weibliche Geschlecht ist gering bevorzugt. Kinder sind selten betroffen, hier dominieren maligne Tumoren, insbesondere das Mukoepidermoidkarzinom. Gutartige und bösartige epitheliale Speicheldrüsentumoren zusammengekommen betreffen in 75 % der Fälle die Gl. parotidea, in 10 % die Gl. submandibularis und in 14 % die kleinen Speicheldrüsen, zum kleineren Teil in ungewöhnlichen Lokalisationen wie Nasennebenhöhlen, Trachea oder Lunge. Der Anteil maligner Tumoren umfasst in der Gl. submandibularis und den kleinen Speicheldrüsen etwa 45 %, während er in der Gl. parotidea insbesondere aufgrund eines hohen Anteils an pleomorphen Adenomen und Warthin-Tumoren nur etwa 20 % beträgt. In den kleinen Speicheldrüsen sind adenoidzystische Karzinome, Mukoepidermoidkarzinome und niedrigmaligne polymorphe Adenokarzinome überdurchschnittlich repräsentiert. Bilaterale bzw. multifokale Tumoren sind selten und werden am häufigsten bei pleomorphen Adenomen und Warthin-Tumoren beschrieben.

Hinsichtlich der Ätiologie von Speicheldrüsentumoren gibt es wenige gesicherte Daten. Ein etablierter Zusammenhang besteht zwischen einer vorausgegangenen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und einer auf das 40-Fache gesteigerten Tumorzinzenz. Dabei soll es sich in 44 % der Fälle um Mukoepidermoidkarzinome handeln. Aufgrund epidemiologischer Daten erscheint eine gesteigerte Tumorzinzenz bei erhöhter Exposition gegenüber Nickel, Chrom, Asbest und Zementstaub möglich, aber nicht gesichert. Aktuelle Studien postulieren einen Zusammenhang von Rauchen mit erhöhter Inzidenz des Warthin-Tumors. Zunehmend werden genetische Aberrationen identifiziert, die typisch und zum Teil relativ spezifisch sind für bestimmte Tumorentitäten und eine mögliche pathogenetische Bedeutung besitzen (z. B. Translokation (8;12) (q12;q13-15) bei pleomorphen Adenomen oder p53-Mutation beim Karzinom ex pleomorphes Adenom).

Sichere histomorphologische Zeichen für die Diagnose eines malignen Speicheldrüsentumors sind lymphogene oder hämatogene Metastasen, Gefäßeinbruch sowie ein eindeutig invasives Wachstum. Die zweifelsfreie Feststellung infiltrativen Verhaltens kann schwierig sein, da auch gutartige Tumoren ein plump infiltratives Verhalten imitieren können. Diese Kriterien werden neben Kernpleomorphie und proliferativer Aktivität zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung zwischen histomorphologisch ähnlichen Entitäten (z. B. Basalzelladenom/-karzinom oder Myoepitheliom/myoepitheliales Karzinom) herangezogen. Bei einigen Karzinomentitäten liegen nur geringe oder völlig fehlende Zellatypien vor (z. B. niedrigmalignes polymorphes Adenokarzinom, Azinuszellkarzinom, Mukoepidermoidkarzi-

nom). Aufgrund dieser Faktoren ist in der intraoperativen Schnellschnittsituation in einem Teil der Fälle nur eine eingeschränkte Dignitätsbeurteilung möglich, insbesondere wenn zur definitiven Beurteilung ausgedehnte Gewebesenahmen mit Stufenschnitten erforderlich sind. Immunhistochemische Spezialuntersuchungen können wertvolle Hilfen für die Tumorklassifikation liefern.

Die gültige TNM-Klassifikation von 2009 (7. Auflage; unverändert zur 6. Auflage) gilt nur für maligne Tumoren der großen Kopfspeicheldrüsen. Tumoren der kleinen Speicheldrüsen werden analog maligner Tumoren der entsprechenden Lokalisationen klassifiziert.

pT1: Tumor kleiner als 2 cm und ohne extraparenchymale Ausbreitung

pT2: Tumor größer als 2 cm, kleiner als 4 cm und ohne extraparenchymale Ausbreitung

pT3: Tumor größer als 4 cm und/oder mit makroskopisch erkennbarer extraparenchymaler Ausbreitung

pT4a: Tumor infiltriert Haut, Mandibula, Gehörgang oder N. facialis

pT4b: Tumor infiltriert Schädelbasis, Pterygoidbereich oder ummauert A. carotis

Die pN- und pM-Klassifikation sowie die R-Klassifikation erfolgen analog den Plattenepithelkarzinomen der Schleimhaut.

Ein für alle malignen Speicheldrüsentumoren gültiges Graduierungssystem der histologischen Malignität existiert nicht aufgrund der Vielfalt an strukturellen und zytologischen Differenzierungsformen. Es wurden für bestimmte Entitäten spezielle Graduierungssysteme entwickelt (z. B. Mukoepidermoidkarzinom, Adenokarzinom NOS). Bei anderen Tumorentitäten wird der Malignitätsgrad durch den jeweiligen Tumortyp definiert. So sind z. B. Azinuszellkarzinome und polymorphe Low-grade-Adenokarzinome fast immer einem niedrigen Malignitätsgrad zuzuordnen, während z. B. Speichelgangkarzinome, Plattenepithelkarzinome und lymphoepitheliale (undifferenzierte) Karzinome nahezu generell mit einem hohen histologischen Malignitätsgrad verbunden sind. Obgleich eine Festlegung durch die WHO leider nicht vorliegt, wird aufgrund der klinischen Praktikabilität empfohlen, durch die Pathologie nur eine Einteilung in

low-grade (G1) und high-grade (G3) zu treffen und auf einen intermediären Grad (G2) zu verzichten.

Die aktuell gültige WHO-Klassifikation der epithelialen Speicheldrüsentumoren (WHO 2005) unterscheidet zehn gutartige und 23 bösartige Entitäten.

Adenome

1. Pleomorphes Adenom
2. Myoepitheliom (myoepitheliales Adenom)
3. Basalzelladenom
4. Warthin-Tumor (Zystadenolymphom)
5. Onkozytom (onkozytäres Adenom)
6. Kanalikuläres Adenom
7. Talgdrüsenadenom (Sebaceöses Adenom)
8. Sebaceöses und nichtsebaceöses Lymphadenom
9. Duktales Papillom
10. Zystadenom (papillär bzw. muzinös)

Karzinome

1. Azinuszellkarzinom
2. Mukoepidermoidkarzinom
3. Adenoidzystisches Karzinom
4. Niedrigmalignes polymorphes Adenokarzinom
5. Epithelial-myoepitheliales Karzinom
6. Klarzelliges Adenokarzinom
7. Basalzell-Adenokarzinom
8. Sebaceöses Karzinom
9. Sebaceöses Lymphadenokarzinom
10. Zystadenokarzinom
11. Niedrigmalignes kribriiformes Zystadenokarzinom
12. Muzinöses Adenokarzinom
13. Onkozytäres Karzinom
14. Speichelgangkarzinom
15. Adenokarzinom NOS (not otherwise specified)
16. Myoepitheliales Karzinom
17. Karzinom ex pleomorphes Adenom
18. Karzinosarkom
19. Plattenepithelkarzinom
20. Kleinzelliges Karzinom
21. Großzelliges Karzinom
22. Lymphoepitheliales Karzinom
23. Sialoblastom

Die folgende detaillierte Darstellung beschränkt sich auf diejenigen bösartigen Tumoren mit größter Häufigkeit bzw. besonderer klinischer Relevanz.

Die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf Statistiken des Armed Forces Institute of Pathology.

Mukoepidermoidkarzinom

Mit etwa 29 % (22 % in den großen, 41 % in den kleinen Speicheldrüsen lokalisiert) repräsentieren sie den häufigsten malignen Speicheldrüsentumor. Mit leichtem Überwiegen bei Frauen (3 : 2) findet sich eine gleichförmige Altersverteilung zwischen dem 2. und 8. Lebensjahrzehnt. Im Kindes- und Adoleszentenalter ist dieser Tumortyp der bei Weitem häufigste Karzinomtyp. Der Tumor setzt sich obligat zusammen aus unterschiedlichen Anteilen von epidermoiden, mukoiden und intermediären Zellen. Die WHO-Klassifikation unterscheidet einen hoch- und niedrigdifferenzierten Typ: Der hochdifferenzierte Typ ist eher umschrieben und vorwiegend zystisch. Die Zysten sind ausgekleidet durch einen prädominierenden Anteil reifer mukoider Zellen ($\geq 50\%$) mit Schleimbildung, spärlich Mitosen und geringer Kernpleomorphie. Die Prognose ist mit über 90 %iger 5-Jahres-Überlebensrate sehr günstig. Der niedrigdifferenzierte Typ zeigt eindeutig infiltratives Verhalten, wenig Zysten und häufig Nekrosen und Blutungen. Hier überwiegt der epidermoide und intermediäre Zelltyp mit spärlich nachweisbaren mukoiden Zellen. Es liegt eine höhere Kernpleomorphie vor mit erhöhter mitotischer Aktivität. Die Lokalrezidivrate ist auf 74 % gesteigert, die 5-Jahres-Überlebensrate auf 49 % vermindert.

Azinuszellkarzinom

Mit etwa 17 % der zweithäufigste maligne Speicheldrüsentumor und mit 80–85 % überwiegend in der Gl. parotidea lokalisiert. Frauen sind deutlich bevorzugt mit einem Altersgipfel im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt. Histologisch dominieren Fälle mit reiner azinärer Differenzierung, seltener sind Fälle mit Mischdifferenzierung aus azinärer und sog. Schaltstück-Differenzierung und sehr selten (und schwierig zu diagnostizieren) sind Fälle mit reiner Schaltstück-Differenzierung. Die unterschiedlichen strukturellen Wachstumsmuster (solide, mikrozystisch, papillär-zystisch) besitzen keine prognostische Bedeutung, ihre Kenntnis ist aber wichtig für die Unterscheidung von anderen Tumorentitäten. Nekrosen, Blutungen und Zysten

sind häufig. Azinuszellkarzinome besitzen neben hochdifferenzierten Mukoepidermoidkarzinomen mit 86 % die beste 10-Jahres-Überlebensrate aller Speicheldrüsenkarzinome. Die Notwendigkeit einer histologischen Malignitätsgraduierung ist umstritten, da über 90 % als hochdifferenziert gelten. Wichtigste Prognosefaktoren sind Tumorgröße sowie die komplette chirurgische Tumorentfernung. Lokalrezidive sind mit 35–40 % häufig, sie sind jedoch im Gegensatz zu vielen anderen Karzinomtypen meist noch chirurgisch beherrschbar. Als typisch gelten spät auftretende Lokalrezidive auch nach mehr als 5 Jahren. Lymphogene bzw. hämatogene Metastasen sind selten und prognostisch ungünstig.

Adenokarzinom NOS (not otherwise specified)

Der Zusatz „NOS“ macht deutlich, dass es sich um eine heterogene Tumorgruppe handelt, die histomorphologisch nicht exakt definierbar ist. Sie umfasst ein weites Spektrum glandulärer bzw. duktilärer Differenzierungsformen mit eindeutig infiltrativem Wachstum, meist hoher Kernpleomorphie, hoher proliferativer Aktivität und häufiger Perineuralscheideninfiltration. Diese Entität ist am besten definierbar durch den Ausschluss anderer, besser charakterisierbarer Typen von Adenokarzinomen (z. B. adenoidzystisches, niedrigmalignes polymorphes, muzinöses, Basalzell-, Zystadeno-, Speichelgang- und Azinuszell-Karzinom). Bedingt durch diese ungenauen histomorphologischen Kriterien sind die Häufigkeitsangaben sehr unterschiedlich (8,8–44,7 %), in der AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)-Serie umfassen sie 17,4 % aller Speicheldrüsenkarzinome. Etwa 60 % manifestieren sich in der Gl. parotidea, etwa 30–35 % in den kleinen Speicheldrüsen. Es überwiegt der mittlere und hohe histologische Malignitätsgrad. Neben Lokalrezidiven (51 %) ist mit häufiger lymphogener (49 %) und hämatogener (33 %) Metastasierung zu rechnen. G3-Adenokarzinome NOS besitzen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 8 % neben Speichelgangkarzinomen die schlechteste Prognose.

Adenoidzystisches Karzinom

Dieser Tumortyp umfasst etwa 7,5 % aller Speicheldrüsenkarzinome. Klinisch auffällig ist der hohe Tumoranteil in kleinen Speicheldrüsen (42–48 %) mit besonderer Bevorzugung des Gaumens,

daneben auch mit ungewöhnlichen Lokalisationen (z. B. Zunge, Nasennebenhöhlen, Trachea). Bei breiter Altersverteilung dominiert das 5. bis 7. Dezennium. Histomorphologisch besteht das Grundmuster aus zweireihigen tubulären Epithelverbänden mit innen liegenden Gangepithelien und außen liegenden myoepithelartigen Zellen. Der tubuläre Typ zeigt ein Überwiegen dieses tubulären Musters, der häufigste kribriiforme Typ zeigt siebartige Fusionen der Tubuli, der seltene solide Typ zeigt solide Zellnester mit wenigen Tubuli. Die beste Prognose wurde für den tubulären, die schlechteste für den soliden Typ postuliert, wobei allerdings meist Mischformen vorliegen und damit eine Malignitätsgraduierung nicht zuverlässig ist.

Ein besonderes Charakteristikum ist die starke Tendenz zu einer makroskopisch nicht erkennbaren Ausbreitung entlang von Gefäß- und Nervenstrukturen, insbesondere Ästen des N. facialis. Aus diesem Grund kommt es in vielen Fällen zu wiederholten und chirurgisch nicht mehr beherrschbaren Lokalrezidiven, oft erst nach jahrelangem symptomfreien Intervall. Eine weitere ungünstige prognostische Situation stellt eine Knocheninfiltration z. B. bei Lokalisation am harten Gaumen dar. Ein weiteres Kriterium ist eine oft über viele Jahre symptomlos bleibende hämatogene Metastasierung (in 40–60 %) speziell in Lunge und Knochen, während Lymphknotenmetastasen mit 8 % selten sind. Aufgrund der langsamen Tumorprogression liegen die 5-Jahres-Überlebensraten noch zwischen 62 % und 88 %, die 15-Jahres-Überlebensraten jedoch nur mehr zwischen 5 % und 29 %. Deshalb werden die üblichen 5-Jahres-Überlebensraten den besonderen tumorbiologischen Eigenschaften dieses Karzinoms nicht gerecht. Aufgrund der langfristigen schlechten Prognose muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine radikale Tumorentfernung im Sinne eines verstümmelnden Eingriffs sinnvoll ist.

Karzinom aus pleomorphem Adenom

Dieser Karzinomtyp repräsentiert etwa 6,5 % aller Speicheldrüsenmalignome und entwickelt sich sekundär bei etwa 8 % aller präexistierenden pleomorphen Adenome. Der Altersgipfel im 6. und 7. Lebensjahrzehnt liegt etwa 13 Jahre später als derjenige pleomorpher Adenome. Bei der Lokalisation dominiert die Gl. parotidea analog dem pleomorphen Adenom. Risikofaktoren der sekundären Kar-

zinomentwicklung sind lange bestehende Adenome (meist mehr als 10 Jahre) und (fast immer multi-knotige) Rezidivadenome nach Voroperation. Dieser Karzinomtyp zeichnet sich aus durch eine ungewöhnlich breite Vielfalt an struktureller und zytologischer Differenzierung. Die häufigsten Formen entsprechen dem histologischen Bild eines Speichelgangkarzinoms oder eines gering differenzierten Adenokarzinoms NOS. Meist besteht eine hohe Kernpleomorphie mit hoher proliferativer Aktivität, entsprechend einem hohen Malignitätsgrad.

In prognostischer Hinsicht wird unterschieden in Karzinom-Frühformen mit hervorragender Prognose, die noch auf den Bereich des vorbestehenden Adenoms beschränkt sind (sog. intraduktales bzw. intrakapsuläres Karzinom) bzw. nur eine geringe extrakapsuläre Invasion (bis 6 mm) aufweisen und Fälle mit ausgedehnt extrakapsulärer Invasion (über 6 mm) mit sehr schlechter Prognose. Diese Unterscheidung ist vermutlich prognostisch aussagekräftiger als die konventionelle pT-Klassifikation. Dies ist allerdings in Standardwerken bisher wenig dargestellt und von der WHO bislang nicht anerkannt. Bei etwa einem Drittel der Fälle wird diese Entität nicht korrekt diagnostiziert, am häufigsten wenn bei fortgeschrittenen Karzinomen das kleine vorbestehende Adenom nicht erkannt wird.

Speichelgangkarzinom

Dieser Tumor gilt als der Speicheldrüsentumor mit der größten Aggressivität und höchsten Mortalität (10-Jahres-Überlebensrate unter 20 %). Es überwiegt das männliche Geschlecht (3 : 1) mit Dominanz im 6. bis 7. Dezennium und überwiegender Manifestation in der Gl. parotidea. Histomorphologisch ähnelt der Tumor einem high-grade duktalem Carcinoma in situ der Mamma mit kribriiformem Wachstumsmuster, Komedonekrosen, hoher Kernpleomorphie und proliferativer Aktivität. Eine Überexpression bzw. Amplifikation von Her2-Neu und Überexpression des Androgenrezeptors ist häufig; eine daraus abgeleitete adjuvante Therapieoption ist noch nicht gesichert. Eine perineurale Nervenscheideninfiltration ist in 60 % der Fälle nachweisbar. Es kommt in bis zu 60 % der Fälle zu hämatogenen und in 80 % zu lymphogenen Metastasen. Viele Karzinome, die früher dem Adenokarzinom NOS zugerechnet wurden, werden heute dieser Gruppe zugeschlagen. Insbesondere bei große-

ren Speicheldrüsenkarzinomen sollte der Pathologe mithilfe ausgedehnter Gewebseinbettung immer danach suchen, ob ein Speicheldrüsenkarzinom ex pleomorphes Adenom zugrunde liegen könnte.

Klinische und apparative Diagnostik

Typische Frühsymptome existieren bei den Tumoren der Speicheldrüsen nicht. 65–80 % aller Malignome zeigen sich anfänglich als singuläre, derbe, schmerzlose und teilweise schlecht verschiebliche Raumforderung ohne zusätzliche Symptome, vergleichbar den benignen Tumoren. Ein schnelles Tumorwachstum wird bei circa 8 % der Speicheldrüsenmalignomen, aber auch bei 2 % der benignen Tumoren beobachtet. Ebenso wie Schmerzen kann dieses Wachstumsverhalten daher nicht als sicheres Zeichen eines bösartigen Tumors gelten. Im Gegensatz dazu können Fazialisparese, Lymphknotenmetastasen oder Hautinfiltration als (relativ) sichere Zeichen eines lokal oder regionär fortgeschrittenen malignen Tumorleidens gelten. Sie sind nicht selten mit einer ungünstigen Prognose verbunden und können bereits präoperativ für eine prognostische Einstufung eingesetzt werden (rezidivfreies 5-Jahres-Überleben 92 % ohne Risikofaktoren vs. 23 % mit allen Risikofaktoren). Eine Koinzidenz von Fazialisparese und zervikalen Lymphknotenmetastasen wird häufig beobachtet. Neben der sorgfältigen Inspektion und Palpation sollten bei Verdacht auf ein Malignom eine Bildgebung durch Sonografie, Computertomografie und/oder Kernspintomografie der Tumorregion und des gesamten zervikalen Lymphabflusses erfolgen. Besonders bei lokal fortgeschrittenen Tumoren wird zur Klärung der Infiltration lokaler Weichgewebestrukturen bzw. der Schädelbasis (bei Karzinomen der Gl. parotidea entlang des N. facialis) eine Kernspintomografie empfohlen. Die Bedeutung einer Panoramaschichtaufnahme der Kiefer liegt in der Beurteilung des Zahnstatus und der übersichtlichen Darstellung der knöchernen Strukturen hauptsächlich des Unterkiefers. Sie gibt einen Hinweis auf eine mögliche Beteiligung dieser Knochenabschnitte, dient aber nicht der Erfassung der gesamten Tumorausdehnung. Besteht initial kein dringender Verdacht auf ein malignes Geschehen, so wird in der Regel eine Klärung durch einen lokalen operativen Eingriff vorgenommen. Dessen Ziel sollte die vollständige Entfernung des Tumors im Sinne einer Exzisionsbi-

opsie sein, sofern es die Tumorgöße und -lage unter Abwägung der Gefährdung wichtiger Strukturen erlaubt. Die grundsätzliche Durchführung von Probebiopsien kann den N. facialis unnötig gefährden und eine spätere endgültige operative Behandlung erschweren. Die Ergebnisse von Feinnadelpunktionen sind mit Vorsicht zu interpretieren, da sie bei Malignomen der Speicheldrüsen eine Treffsicherheit von maximal 80 % aufweisen. Falls sich die Diagnose eines malignen Tumors bestätigt, muss das Staging durch eine Computertomografie des Thorax komplettiert werden.

Therapie

Unabhängig von Sitz und Dignität der Speicheldrüsentumoren ist die Resektion des Tumors die Therapie der ersten Wahl. Ziele des Eingriffs sind die definitive histologische Sicherung der Diagnose, die Klärung des Tumorstadiums hinsichtlich Primärtumor und gegebenenfalls auch lokoregionären Lymphknoten sowie eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle. Je nach histologischem Tumortyp, Tumorstadium und Resektionsstatus sollte eine adjuvante Strahlentherapie angeschlossen werden. In besonderen Fällen (vor allem bei kleinzelligen oder lymphoepithelialen Karzinomen) kann eine primäre Radiochemotherapie sinnvoll sein. Da aber die histologische Sicherung oftmals erst durch einen operativen Eingriff gelingt, wird in der Regel auch bei diesen eher seltenen Tumoren der Speicheldrüsen erst die Operation und anschließend die Radiochemotherapie vorgenommen. Eine weitere Ausnahme stellen die Lymphome der Speicheldrüsen dar, in der Regel MALT-Lymphome. Hier ist die lokale Radiotherapie die Behandlung der Wahl mit guten Aussichten auf eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle und damit Heilung des betroffenen Patienten (siehe auch Manual Maligne Lymphome). Im Falle einer lokalen Irresektabilität oder funktionellen Inoperabilität des Patienten ist nach histopathologischer Klärung primär zumeist eine perkutane Radiotherapie indiziert. Der alleinigen Chemotherapie kommt hingegen nur eine rein palliative Bedeutung zu, wenn eine Metastasierung vorliegt bzw. eine lokale Therapie nicht mehr sinnvoll ist.

Operative Verfahren

Die Art des operativen Vorgehens hängt von der Art der Histologie, der Tumorklassifikation, der Tumorgroße und dem Lymphknotenstatus ab. Es sollte immer ein ausreichender Sicherheitssaum mitreseziert werden, wobei dies nicht selten durch die lokale Anatomie und die enge Nachbarschaft kritischer und wichtiger Strukturen limitiert wird (z. B. N. facialis). In diesen Fällen sollte die Notwendigkeit eines radikalen Eingriffs mit dem Ziel einer vollständigen Tumoresektion einerseits und der funktionell oder ästhetisch wichtige Erhalt der Normalgewebe mit der Bedeutung für die Lebensqualität des Patienten andererseits sorgfältig abgewogen werden, gegebenenfalls unter Einbeziehung des informierten Patienten und der benachbarten onkologischen Disziplinen.

Bei gutartigen Tumoren sollte die Operation ausreichend sein. Eine Ausnahme stellen Rezidive pleomorpher Adenome mit häufig multiplen satellitenartigen Knoten dar, die nur schwer resezierbar sind und von einer Strahlenbehandlung profitieren können. Allerdings sollte dabei das Risiko einer späteren radiogenen Karzinominduktion unbedingt in die Behandlungsüberlegungen einbezogen werden. Oberflächlich gelegene Low-grade-Tumoren der Gl. parotidea werden gewöhnlich mit einer oberflächlichen oder besser lateralen Parotidektomie behandelt.

Tumoren im tiefen medialen Parotislapfen können zumeist nur durch eine vollständige Parotidektomie entfernt werden. Der Erhalt des N. facialis ist hierbei ein wichtiger Aspekt der Behandlungsplanung. Kann der Nerv aus onkologischer Sicht erhalten werden, stellt dies stets eine chirurgische Herausforderung dar. Neuro-Monitoring und vergrößernde Optiken erleichtern die chirurgische Vorgehensweise und steigern die Sicherheit des Eingriffs. Entstellende Gewebedefekte können durch plastisch-chirurgische Maßnahmen, wie Muskeltranspositionen oder Ähnliches, häufig vermieden werden. Die Indikation zur Fazialisresektion bzw. zur Resektion einzelner Nervenäste muss individuell entschieden werden. Besteht präoperativ eine Parese des N. facialis, muss dieser geopfert werden, um das Ziel einer vollständigen Tumoresektion sicher erreichen zu können. Wenn möglich, sollte in derselben Operation eine Nervenrekonstruktion (z. B. durch Interponat des N. suralis oder des N. auricularis mag-

nus) durchgeführt werden. Ist der N. facialis intakt, sollte er, wenn möglich, auch bei High-grade-Tumoren geschont werden. Wenn aufgrund der präoperativen Bildgebung eine enge Lagebeziehung des Tumors zum N. facialis anzunehmen ist, sollte bereits präoperativ sorgfältig zwischen den Konsequenzen einer inkompletten Tumoresektion einerseits und Funktionsausfällen eines resezierten N. facialis in Anbetracht der onkologischen Prognose andererseits abgewogen werden. Ist der Tumor resektabel und die onkologische Prognose günstig, sollte dieses Ergebnis nicht durch fehlende Radikalität im Bereich des N. facialis infrage gestellt werden. Bei klinisch oder radiologisch verdächtigen zervikalen Lymphknoten sollte eine Neck Dissection durchgeführt werden. In der Regel genügt bei fehlender Infiltration in muskuläre, vaskuläre oder nervale Strukturen eine funktionelle Neck Dissection, bei Infiltration oben genannter Bereiche sollte eine radikale oder ggf. eine modifizierte radikale Neck Dissection angestrebt werden. Die Indikation zur elektiven Neck Dissection ist weniger gut definiert, sollte jedoch bei großen Tumoren diskutiert werden.

Die Halslymphknotenausräumung wird empfohlen bei

- allen High-grade-Tumoren (G3),
- undifferenzierten Tumoren, Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und bei Speicheldrüsengangkarzinomen,
- großen Primärtumoren (T3–4), auch wenn es Low-grade-Tumoren sind,
- Malignomrezidiven,

da bereits bei diesen Konstellationen in 10–50 % der Fälle subklinische Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Strahlentherapie

Postoperative Strahlentherapie

Es gibt keine prospektiven randomisierten Studien zur Bedeutung der postoperativen adjuvanten oder additiven Strahlentherapie. Es ist allgemeiner Konsens, dass Adenome und kleine, auf das Organ beschränkte und sicher chirurgisch vollständig entfernte Low-grade-Karzinome (T1–2) mit einer alleinigen Operation adäquat behandelt sind, mit

Ausnahme adenoidzystischer Karzinome. Bei diesen fordern viele Autoren eine postoperative Strahlentherapie wegen der Neigung zur Ausbreitung entlang von Nerven- und Gefäßstrukturen, unabhängig vom Tumorstadium und den postoperativen Resektionsrändern.

Die postoperative Strahlentherapie wird grundsätzlich empfohlen bei

- T3–4-Malignomen,
- R1- und R2-Resektionen oder sehr knappen tumorfreien Sicherheitsräumen,
- Rezidivkarzinomen,
- Knochen-, Weichgewebe- oder Nerveninfiltration, – undifferenzierten oder High-grade-Tumoren (G3–4),
- Lymphknotenmetastasen,
- intraoperativer Kapselruptur oder Tumoraussaat.

Die Kombination von Operation und Strahlentherapie kann bei diesen Indikationen das Überleben nach 5 Jahren verbessern. Die von *Armstrong* et al. in einer retrospektiven Auswertung genannten 5-Jahres-Überlebensraten nach kombinierter Therapie mit Gesamtdosen von 40–77,4 Gy (im Median 56,6 Gy) liegen dabei

- im Stadium III–IV bei 51 % (vs. 10 % ohne Radiotherapie),
- bei Lymphknotenbefall bei 49 % (vs. 19 % ohne Radiotherapie),
- bei High-grade-Malignomen bei 57 % (vs. 28 % ohne Radiotherapie).

Auch die lokalen Kontrollraten nach 5 Jahren sind nach kombinierter Therapie besser als nach alleiniger Operation und liegen

- im Stadium III–IV bei 51 % (vs. 17 % ohne Radiotherapie),
- bei Lymphknotenbefall bei 69 % (vs. 40 % ohne Radiotherapie).

In einer aktuellen retrospektiven Studie, die eine alleinige Operation mit einer Resektion und anschließender, postoperativer Radiotherapie verglich, fanden *Terhaard* et al. nach Dosen von 62 Gy (im Median) eine Verbesserung der lokalen Kontrollraten nach 10 Jahren bei

- T3–4-Tumoren auf 84 % (vs. 18 % nach alleiniger Operation),

- knappen Resektionsrändern auf 95 % (vs. 55 % nach alleiniger Operation),
- inkompletter Resektion auf 82 % (vs. 44 % nach alleiniger Operation),
- Lymphknotenbefall auf 86 % (vs. 62 % nach alleiniger Operation),
- Knocheninvasion auf 86 % (vs. 54 % nach alleiniger Operation),
- perineuraler Invasion auf 88 % (vs. 60 % nach alleiniger Operation).

Primäre Strahlentherapie

Die primäre Strahlen- oder Radiochemotherapie wird bei lokal fortgeschrittenen, irresektablen und bei strahlensensiblen Tumoren durchgeführt oder wenn zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen nachgewiesen sind, um den Patienten dann eine eventuell mutilierende Operation zu ersparen. Die lokoregionären Remissionsraten nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie liegen bei den häufigen Speicheldrüsentumoren (Mukoepidermoidkarzinom, Azinuszellkarzinom, Adenokarzinom, adenoidzystisches Karzinom) zwischen 10 % und 50 %. *Terhaard* et al. fanden dabei eine Dosisabhängigkeit: Nach 5 Jahren lag die lokale Kontrollrate bei 50 % bei den Patienten, die mit einer Dosis von 66 Gy und mehr bestrahlt wurden, im Vergleich zu 0 % bei niedrigeren Gesamtdosen. Zuverlässige Ergebnisse der Radio- oder Radiochemotherapie seltenerer Tumoren (Lymphome, lymphoepitheliale Karzinome, undifferenzierte und plattenepitheliale Karzinome) existieren nicht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Tumoren vergleichbar denen anderer Lokalisation verhalten, sodass die therapeutischen Konzepte aus diesen Bereichen (z. B. Nasopharynxkarzinom) übertragen werden können. Auch im Falle eines lokalen Tumorrezidivs und vorangegangener Radio- bzw. Radiochemotherapie kann eine nochmalige Strahlenbehandlung mit bis zu 50 Gy Gesamtdosis in zumeist palliativer Intention vorgenommen werden. Dabei sind die Toleranzdosen der umliegenden Strukturen und Gewebe (vor allem Unterkieferknochen und Rückenmark) zu beachten. Mit strahlenbiologisch aggressiveren Strahlenarten, sogenannter High-LET-Strahlung mit höherer Rate an Doppelstrangbrüchen (z. B. Neutronen), werden höhere lokoregionale Ansprechraten von 67–81 % erreicht. Eine randomisierte RTOG-Studie zeigte eine lokoregionäre 10-Jahres-Kontrollrate von 56 % für Neu-

tronen vs. 25 % für Photonen, ohne dass hieraus ein signifikanter Vorteil bei der 10-Jahres-Überlebensrate resultierte. Dennoch kann die Neutronentherapie als eine Standardtherapie vor allem für ansonsten vergleichsweise strahlenresistente Tumorarten (z. B. adenoidzystische Karzinome) betrachtet werden, da sich bei ihrem Einsatz keine Zunahme der schweren Nebenwirkungen fand und die deutlich bessere lokale Tumorkontrolle ein besseres Überleben im weiteren Verlauf erwarten lässt.

Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt lediglich in der Behandlung von Fernmetastasen oder in der palliativen Situation für Tumoren eine Rolle, die einer Radiotherapie (nach früherer Radiotherapie) oder Operation nicht mehr sinnvoll zugeführt werden können. Als Substanzen kommen zur Anwendung: Cisplatin, 5-FU, Adriamycin, Epirubicin, Mitoxantron, Vinorelbin, Paclitaxel und Docetaxel. Wegen der höheren Responderaten sind Kombinationstherapien den Einzelsubstanzen überlegen. Bei der Wahl der Einzelsubstanz bzw. der Kombinationstherapie sollten das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt werden, da es sich um eine palliative Maßnahme handelt, die zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen sollte.

Nachsorge

Die Häufigkeit und Intensität der Nachsorge sollte sich vor allem an den Möglichkeiten einer Rezidivtherapie orientieren und dabei die Lebensqualität des Patienten berücksichtigen. Nach alleinigem chirurgischem Vorgehen stehen die Optionen einer kurativen Radio- bzw. Radiochemotherapie zur Verfügung, sodass engmaschige Kontrollen gerechtfertigt sind, um ein Rezidiv frühzeitig erkennen und erfolgreich behandeln zu können. Kommen nur mehr palliative Maßnahmen infrage, sollten die Intervalle der Kontrolluntersuchungen großzügig gewählt werden, um die Lebensführung des Patienten nicht zu sehr einzuschränken. Im ersten Jahr finden die Kontrollen alle 4–6 Wochen statt, im zweiten Jahr nach abgeschlossener Therapie wird man vierteljährliche klinische Untersuchungen einschließlich sonografischer Beurteilungen des

Halses und der Tumorloge vornehmen, anschließend auf 6-monatige Intervalle ausdehnen. Eine weitere Schnittbildgebung sollte bei klinischem oder anamnestischem Verdacht auf eine Tumorprogression vorgenommen werden. Hierzu zählen die MRT bzw. CT der Tumorregion und ein Röntgen-Thorax bei Verdacht auf pulmonale Metastasierung.

Literatur

- 1 Andersen LJ, Therkildsen MH, Ockelmann HH et al (1991) Malignant epithelial tumors in the minor salivary glands, the submandibular gland, and the sublingual gland. *Cancer* 68: 2431–2437
- 2 Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH et al (1990) Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 290–293
- 3 Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT (1992) The indications for elective treatment of the head and neck in cancer of the major salivary gland. *Cancer* 69: 615–619
- 4 Barnes L, Eveson JW, Reichart P et al (2005) *Head and Neck Tumours. Pathology & Genetics. World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, Lyon
- 5 Conley J, Hamaker RC (1975) Prognosis of malignant tumors of the parotid gland with facial paralysis. *Arch Otolaryngol* 101: 39–41
- 6 Ellis GL, Auclair PL (1996) *Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 17.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington
- 7 Ihrler S, Weiler C, Hirschmann A, Sendelhofert A (2007) Intraductal carcinoma is the precursor of carcinoma ex pleomorphic adenoma and is often associated with dysfunctional p53. *Histopathology* 51: 362–371
- 8 Kokemüller H, Bruggemann N, Brachvogel P et al (2004) Malignant epithelial salivary gland tumors. Clinic review of 2 decades. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8: 191–201
- 9 Laramore GE, Krall JM, Griffin TW (1993) Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of a RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 235–240
- 10 Laurie SA, Licitra L (2006) Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 24: 2673–2678
- 11 Simpsons JR (2004) *Salivary Gland.* In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 976–996

- 12 Spiro JD, Spiro RH (2003) Cancer of the parotid gland: role of 7th nerve preservation. *World J Surg* 27: 863–867
- 13 Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN et al (2005) The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 103–111
- 14 Van der Poorten, Balm AJ, Hilgers FJ et al (1999) The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 85: 2057–2067
- 15 Weiler C, Zengel P, van der Wal JE et al (2011) Carcinoma ex pleomorphic adenoma with special reference to the prognostic significance of histological progression: a clinicopathological investigation of 41 cases. *Histopathology* 59: 741–750

Sarkome im Kopf-Hals-Bereich

B. Röper, A. Kolk

Epidemiologie

Sarkome im Kopf-Hals-Bereich sind selten. Vonseiten der Histologie betrachtet sind bei Erwachsenen weniger als 1 % aller Tumoren Sarkome und davon wiederum circa 2–15 % im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert, dagegen findet sich im Kindesalter jedes dritte Sarkom in der Kopf-Hals-Region. Unter allen Kopf-Hals-Tumoren des Erwachsenen beträgt der Anteil der Sarkome lediglich circa 1 % [6]. In der SEER-Statistik zu Rhabdomyosarkomen der Kopf-Hals-Region zeigt sich von 1973 bis 2007 eine stete Zunahme der jährlichen Inzidenz um 1,16 %/Jahr [44].

Da Sarkome im Kopf-Hals-Bereich weltweit selten sind, wird die Literatur dominiert von Fallberichten oder monoinstitutionellen Serien mit limitierten Patientenzahlen, zumal die Vielfalt der Histologien und möglichen Primärtumorklassifikationen einer gemeinsamen Auswertung entgegenstehen. Dennoch lassen sich einige grundsätzliche Aussagen ableiten. Im Unterschied zu den Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist bei Sarkomen die Dominanz für das männliche Geschlecht nur gering ausgeprägt. Der Altersgipfel variiert stark mit der histologischen Subgruppe: Während Chondrosarkome, pleomorphe Weichteilsarkome NOS (not otherwise specified), Fibrosarkome, Leiomyosarkome und Angiosarkome eher in höherem Lebensalter vorkommen, treten das Synovialsarkom im mittleren Alter, das Osteosarkom und Ewing-Sarkom in jüngerem Erwachsenenalter und das Rhabdomyosarkom bevorzugt im Kindes- und Jugendalter auf.

Ätiopathogenese

Für die allermeisten Sarkome ist nach heutigem Wissensstand keine Ursache determinierbar. Allerdings lassen sich inzwischen für eine zunehmende Anzahl von Sarkomen typische Gentranslokationen und Fusionstranskripte nachweisen. Nur in seltenen Einzelfällen ist eine ursächliche Beteiligung einer vorangegangenen Strahlenexposition in Betracht zu ziehen, die typischerweise nach jahrelanger Latenzzeit zu einer klinisch manifesten Tumorerkrankung führen kann. Um die Bedeutung dieser „strahleninduzierten Sarkome“ quantitativ einordnen zu können, sei hier eine große epidemiologische Studie mit 16 634 strahlenbehandelten Kopf-Hals-Tumorpatienten angeführt, von denen 17 (0,1 %) mit einer mittleren Latenzzeit von 8 Jahren ein Sarkom in der Kopf-Hals-Region entwickelten. Dabei nahm die jährliche Inzidenzrate im Laufe der Zeit von 0,06 % in 1960 auf 0,17 % in 2010 zu [46].

Die Ausbildung eines Sarkoms kann auch im Rahmen seltener, genetisch bedingter Syndrome begünstigt werden, z. B. Chondrosarkom-Entwicklung bei multiplen Enchondromen (Morbus Ollier) oder bei einer mesodermalen Entwicklungsstörung mit Häufung von Hämangiomen und Chondromatose (Mafucci-Syndrom) [33].

Das bekannteste Beispiel ist die Neigung zu Zweitumoren bei Kindern mit einem hereditären Retinoblastom (Rb). Hier führt ein Gendefekt zur beidseitigen Rb-Ausbildung und massiven Erhöhung des Zweitumorrisikos: In einer Studie an 1601 Retinoblastom-Überlebenden der Jahre 1914–1984 fand sich beim hereditären Retinoblastom im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 19-fach erhöhtes Risiko für eine weitere Tumorentstehung gegen-

über nur 1,2-facher Risikoerhöhung bei nichthereditärem Rb. Die kumulative Inzidenz, innerhalb der nächsten 50 Jahre nach Rb einen Zweittumor zu entwickeln, lag bei 36 % für hereditäre und 5,7 % für nichthereditäre Retinoblastome. Als Zweittumoren traten dabei überwiegend Sarkome, aber auch Melanome, Hirntumoren und Karzinome auf. Durch vorangegangene Strahlentherapie war das relative Risiko der Zweittumorentstehung 3-fach erhöht gegenüber nicht bestrahlten Patienten [25].

Im Unterschied zur Karzinomentstehung spielen Nikotin- und Alkoholabusus für die Pathogenese von Sarkomen keine nennenswerte Rolle.

Histologie, Tumorlokalisation, Klassifikation und Stadieneinteilung

Die histologische Nomenklatur der Sarkome, die sich von Knochen- und Bindegewebe ableiten, soll von der ursprünglichen Zellliniendifferenzierung determiniert werden. Zu den primären Knochentumoren zählen die Osteosarkome, Ewing-Sarkome und PNET (primitive neuroektodermale Tumoren), die sich ebenso wie Chondrosarkome primär im Knochen ausbilden. Sie können zusätzlich mit einem größeren Weichteilanteil einhergehen oder in

Einzelfällen auch primär als extraossärer Weichteiltumor entstehen. Die Weichteilsarkome werden entsprechend ihrer Verwandtschaft zu Fettzellen, glatten und quergestreiften Muskelzellen, Bindegewebszellen, Endothelien, neuralen Zellen etc. in Liposarkome, Leio- und Rhabdo-Myosarkome, Fibrosarkome, Angiosarkome oder maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) etc. eingeteilt. Bei fehlenden charakteristischen Differenzierungsmerkmalen wurde früher der Begriff „Malignes fibröses Histiozytom“ verwendet, heute spricht man von einem „undifferenzierten“ oder „pleomorphen Weichteilsarkom NOS“ (not otherwise specified). Synovialsarkome leiten sich nicht, wie der Name impliziert, von Zellen der Synovia ab, sondern sind als Karzinosarkome des Weichgewebes aufzufassen. Neben morphologischen Merkmalen der Tumorzellen ist heute der Einsatz immunhistochemischer Marker und ggf. molekularpathologischer Methoden zur weiteren Einordnung eines Sarkoms unverzichtbar [13, 41]. Nähere Einzelheiten zur histopathologischen Aufarbeitung und Einteilung finden sich in den entsprechenden Kapiteln des Tumormanuals zu Knochentumoren und Weichteilsarkomen (5. Auflage 2011). Die aktuell gültige WHO-Klassifikation der Weichteil- und Knochentumoren in der 4. Auflage von 2013

Table 1. TNM-Stadieneinteilung (7. Auflage, 2009).

Weichteilsarkome		Knochentumoren	
T1	≤ 5 cm	T1a oberflächlich T1b tief	T1 ≤ 8 cm
T2	> 5 cm	T2a oberflächlich T2b tief	T2 > 8 cm T3 Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		=
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		=
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		=
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		=
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen	M1a Lungenmetastasen M1b Andere Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		=

unterscheidet 53 histologische Typen von malignen Weichteilsarkomen und 28 verschiedene Knochensarkome, sowie weitere 26 Weichteil- und 7 Knochentumoren von „unspezifischem, borderline oder unsicherem Verhalten“ bzgl. ihrer Zuordnung zu den malignen oder benignen Tumoren [17].

Ebenso vielfältig wie die histologischen Erscheinungsformen sind die möglichen Primärtumorlokalisationen. Prinzipiell kann sich ein Sarkom an jedem beliebigen Ort in der Kopf-Hals-Region ausbilden. Es gibt jedoch Prädispositionsstellen für bestimmte Histologien, so z. B. die Orbita für Rhabdomyosarkome, die Gesichts- und Kopfhaut

für Angiosarkome, die Regionen parotideal, temporal oder parapharyngeal für Synovialsarkome etc.

Die TNM-Klassifikation, nach der alle Sarkome unabhängig von der betroffenen Körperregion eingeteilt werden, differenziert nach Tumorgroße, oberflächlichem oder tiefem Sitz (in Bezug zur Faszie) und Metastasierung (Tabelle 1). Sie ist prognostisch deutlich weniger aussagekräftig als das UICC- bzw. AJCC-Stadium (Tabelle 4) [43], in dem das prognostisch wichtigste Kriterium bei Sarkomen Berücksichtigung findet, nämlich das Grading (Tabelle 2 und Tabelle 3) [10].

Grundsätzlich haben alle Sarkome die Neigung zu lokal aggressivem Wachstum, sodass einer optimalen Lokaltherapie hohe Priorität zukommt. Die mediane Überlebenszeit nach einem Lokalrezidiv eines Weichteilsarkoms der Kopf-Hals-Region beträgt lediglich 14 Monate [28]. Mit steigendem Malignitätsgrad nimmt nicht nur die lokale Aggressivität und Wachstumsgeschwindigkeit zu, sondern auch die Neigung zur Ausbildung von Fernmetastasen [31]. So muss bei High-grade-Sarkomen in circa 50 % der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf mit der Ausbildung von Fernmetastasen (am häufigsten: Lunge) gerechnet werden. Diese bestimmen die weitere Prognose. Die mediane Überlebenszeit nach Auftreten von Metastasen eines Weichteilsarkoms der Kopf-Hals-Region beträgt lediglich 7 Monate [15, 28]. Eine regionäre Metastasierung in Lymphknoten ist bei Sarkomen selten und insbesondere bei Knochentumoren Ausdruck eines sehr aggressiven Tumors mit einer besonders ungünstigen Prognose. Dem trägt die UICC-Stadieneinteilung Rechnung, indem jede

Tabelle 2. Histopathologische Graduierung.

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert/anaplastisch
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Tabelle 3. Das Grading kann in einem zweistufigen, dreistufigen oder vierstufigen System erfolgen mit folgenden Entsprechungen.

Zweistufiges System	Dreistufiges System	Vierstufiges System
Low-grade	Grad 1	Grad 1 Grad 2
High-grade	Grad 2 Grad 3	Grad 3 Grad 4

Tabelle 4. UICC-Stadien bei Weichteilsarkomen und Knochentumoren.

Weichteilsarkome				Knochentumoren				
Stadium IA	T1a–b	N0	M0	Low-grade	T1	N0	M0	Low-grade
Stadium IB	T2a–b	N0	M0	Low-grade	T2	N0	M0	Low-grade
Stadium IIA	T1a–b	N0	M0	High-grade	T1	N0	M0	High-grade
Stadium IIB	T2a	N0	M0	High-grade	T2	N0	M0	High-grade
Stadium III	T2b	N0	M0	High-grade	T3	N0	M0	Jeder Grad
	Jedes T	N1	M0	Jeder Grad				
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder Grad				
Stadium IVa					Jedes T	N0	M1a	Jeder Grad
Stadium IVb					Jedes T	N1	Jedes M	Jeder Grad
					Jedes T	Jedes N	M1b	Jeder Grad

Lymphknotenmetastasierung eines Knochensarkoms als Stadium IVB gewertet wird.

Klinik und prätherapeutische Diagnostik

Diese heterogenen Tumoren machen sich häufig durch ihren raumfordernden Charakter bemerkbar, sekundär können durch Druck auf Nerven oder andere empfindliche Strukturen auch Schmerzen ausgelöst werden. Nur ein Teil der Tumoren ist der klinischen Untersuchung im Kopf-Hals-Bereich direkt zugänglich, z. B. kann ein Sarkom der Zunge, der Umgebung des Pharynx oder der Nase erst bei entsprechender Größe auffallen. Tumoren der Parotidaregion oder Submandibularregion sind der Palpation und Sonografie besser zugänglich. Häufig ist jedoch das Ausmaß des Tumors erst in einer Schnittbilddiagnostik, wie Computertomografie oder Kernspintomografie, in vollem Umfang erkennbar, insbesondere bei Knochentumoren oder Sarkomen mit Sitz im Bereich der Schädelbasis, des Felsenbeins, des Flügelfortsatzes oder der Nasennebenhöhlen. Zur Darstellung des weichgewebigen Anteils in mehreren Ebenen und einer möglichen Knochenmarkbeteiligung ist die Kernspintomografie zu bevorzugen, zur Einschätzung einer etwaigen Destruktion kortikaler Knochenanteile die Computertomografie. Für die OP-Planung muss auch die Indikation für eine Angiografie erwogen werden. Die regionären Lymphknotenstationen sind in der Regel durch die Schnittbildgebung bereits mit abgebildet. In jedem Fall ist eine Thorax-CT zur Untersuchung auf Lungenmetastasen indiziert. Bei Osteosarkomen oder Ewing-Sarkomen sind weitere Skelettuntersuchungen erforderlich, um Skip-Lesions bzw. einen multilokulären Befall auszuschließen. Da beim Ewing-Sarkom die lokal kurative Therapie von Metastasen mit einer Verbesserung der Überlebensprognose einhergeht, ist initial eine gezielte Metastasensuche mittels Ganzkörper-MRT und/oder PET-CT indiziert. Ggf. kann im Falle eines Sarkoms der Kopf-Hals-Region zur besseren Weichteildarstellung im Bereich des Primarius ein lokales PET-MRT mit einem PET/CT des übrigen Körpers kombiniert werden. Wichtig für die gesamte weitere Therapieplanung ist stets eine repräsentative Histologiegewinnung, die unter Berücksichtigung des späteren operativen Zugangsweges erfolgen sollte. Von einer primären Resektion ohne vorherige Kenntnis der Histologie ist

dringend abzuraten, da für einige Tumorentitäten eine neoadjuvante Therapie etabliert und gegenüber der alleinigen Resektion prognoseverbessernd ist.

Therapie

Eine Sarkomtherapie im Kopf-Hals-Bereich sollte immer interdisziplinär abgestimmt werden. Nach Kenntnis des histologischen Ergebnisses aus der Probebiopsie sollten neben dem Operateur mit Erfahrung in der Sarkomchirurgie auch ein Radioonkologe, ein Pathologe und ein internistischer Onkologe in die primäre Therapieplanung einbezogen werden, um die Möglichkeiten der adjuvanten und neoadjuvanten Therapieformen optimal einzusetzen.

Operation

Die Operation mit radikaler Resektion ist für nahezu alle Sarkome bei Erwachsenen Kernstück eines kurativen Therapiekonzepts. In einer primär kieferchirurgisch behandelten Serie von 74 Patienten mit Kopf-Hals-Sarkomen unterschiedlicher Entität der Behandlungsjahre 1999 bis 2008 wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60,8% erreicht [31]. Zu den bedeutendsten prognostischen Kriterien in der Sarkombehandlung zählen neben Tumorgöße, histologischem Subtyp und Grading das Ausmaß der Operation und der erzielte Resektionsstatus (Tabelle 5) [13, 31, 34].

Die Radikalität der Operation ist entscheidend für die Kuration bei lokalisierten Sarkomen [28, 45]. Im Kopf-Hals-Bereich ist durch die Nähe zu wichtigen neurovaskulären Strukturen und im Hinblick auf Funktionalität bzw. ästhetisches Ergebnis eine „Kompartimentresektion“ selten möglich. Anzustreben ist daher in den meisten Fällen die weite Resektion. Oberstes Ziel sollte eine R0-Resektion sein. Die Lokalisation des Tumors kann unter Umständen ein interdisziplinäres operatives Vorgehen

Tabelle 5. Resektionsstatus.

R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor
Rx	Residualtumor nicht beurteilbar

erfordern, in das neben den Kollegen der HNO- bzw. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie auch Neurochirurgen oder Ophthalmologen einzubeziehen sind. Falls eine R0-Resektion unter Berücksichtigung der präoperativen Bildgebung nicht erreichbar erscheint oder funktionell nicht vertretbar ist, sollten interdisziplinär auch neoadjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie-Konzepte erwogen werden.

Im Falle von knappen oder mikroskopisch befallenen Resektionsrändern profitieren die Patienten von einer additiven Strahlentherapie [13, 34, 42]. Ist ein solches Operationsergebnis zu antizipieren, sollte eine präoperative Strahlentherapie erwogen werden. Gerade in der Kopf-Hals-Region sind die allgemeinen Vorteile einer präoperativen Strahlenbehandlung (kleineres Zielvolumen, noch ungestörte Gefäßversorgung, niedrigere erforderliche Gesamtdosis, Minimierung des Risikos der intraoperativen Tumorzellverschleppung) auch im Hinblick auf die Normalgewebeschonung besonders bedeutsam. Beispielsweise betrug bei 133 Patienten mit ausgedehnter Sarkomresektion und freier Lappenplastik die Spätkomplikationsrate in der Region des Transplantats nach postoperativer Strahlentherapie 19 %, nach präoperativer Strahlentherapie dagegen lediglich 5,3% [7].

Ob bei einer resultierenden R2-Situation (makroskopischer Tumorrest) die Patienten überhaupt von der Operation profitieren, ist nicht für jede Sarkomentität bekannt. Für die additiv indizierte Strahlentherapie ist in diesen Fällen die erforderliche Gesamtdosis ebenso hoch wie bei einer primären alleinigen Strahlentherapie, der Patient hat zusätzlich die Belastungen der Operation zu tragen.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann präoperativ oder postoperativ bei marginal resezierbaren Tumoren und/oder High-grade-Tumoren, additiv nach R1- oder R2-Resektion sowie primär bei irresektablen Tumoren indiziert sein. Grundsätzlich gehen in die Entscheidung zur multimodalen Therapie neben dem histologischen Tumortyp das Stadium, das Grading und der (zu erwartende) Resektionsstatus ein. Unter kurativer Zielsetzung werden bei Weichteilsarkomen der Erwachsenen typischerweise in der neoadjuvanten Situation 50 Gy Gesamtdosis eingesetzt,

bei postoperativer Indikation zur Strahlentherapie je nach Resektionsstatus 60–66 Gy und bei makroskopischem Tumorrest (R2) 66–70 Gy, falls in Bezug auf mögliche Risikostrukturen (ZNS/Nerven/Auge) vertretbar. In der palliativen Situation werden auch hypofraktionierte Konzepte mit niedrigeren Gesamtdosen verwendet.

Laut Literatur ist ein Nutzen der Strahlentherapie ganz besonders in der echten adjuvanten Situation erkennbar, wenn zwar nominell eine R0-Resektion erzielt werden konnte, die Resektionsränder jedoch nur wenige Millimeter betragen. Hier kann mithilfe der Strahlentherapie die Rate an Heilungen wahrscheinlich nennenswert erhöht werden [11]. Im Falle einer R1-Resektion vermag die Strahlentherapie wohl auch zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse beizutragen, Heilungsraten wie bei einer R0-Resektion werden jedoch nicht erreicht [5].

Bei der Mehrzahl der Weichteilsarkome liegen die lokalen Kontrollraten 5 Jahre nach kurativ intendierter Operation in Kombination mit Strahlentherapie bei circa 80 %, das Gesamtüberleben ist aufgrund von Metastasierung um circa 15–25 % geringer [9, 11, 13, 42]. So ergab eine große SEER-Analyse der Rhabdomyosarkome der Kopf-Hals-Region eine über die Jahre 1973 bis 2007 unveränderte 5-Jahres-Überlebensrate von 62,8 % [44]. Für gut sichtbare und damit in der Regel in einem lokal begrenzten Stadium diagnostizierte Sarkome können die Ergebnisse günstiger sein, wie beispielsweise eine SEER-Analyse von 297 Patienten mit Sarkomen im Bereich des äußeren Ohres aus dem Zeitraum 1973 bis 2004 ergab; die 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 78,5 % [4].

Bemerkenswert ist, dass auch bei primärer Strahlentherapie oder nach R2-Resektion lokale Kontrollraten von circa 25–50 % erzielt werden können [5, 8]. Außergewöhnlich positive Ergebnisse wurden nach hochdosierter, primärer Partikeltherapie mit Kohlenstoffionen aus Japan berichtet – bei 27 Patienten der Behandlungsjahre 2001–2008 lag die lokale Kontrollrate nach 3 Jahren bei 91,8 % und das Gesamtüberleben bei 74 % [22].

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist für einige Tumorentitäten – wie Osteosarkome, Ewing-Sarkome und Rhabdomyosarkome – ein fest integrierter Bestandteil der

aktuellen Behandlungsprotokolle und kommt sowohl neoadjuvant als auch adjuvant zum Einsatz. Je nach Alter des Patienten und Resektabilität des Tumors sind bei diesen Tumorentitäten auch kombinierte definitive Radiochemotherapien als Alternative für eine Operation etabliert. Einzelheiten sind den jeweiligen Studienprotokollen zu entnehmen. Aufgrund der Individualität der Fälle ist stets eine Rücksprache mit dem jeweiligen Studienzentrum anzuraten (siehe Anhang). Grundsätzlich kann bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen von höheren Ansprechraten einer Chemotherapie ausgegangen werden und die Prognose *quoad vitam* ist bei Kindern günstiger. Für das Gros der übrigen Sarkome gibt es nach kurativ intendierter Operation und/oder Strahlentherapie für Erwachsene zurzeit keine sichere Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Bei Fernmetastasierung kann eine palliative Chemotherapie angeboten werden, wirksame Substanzen sind bei Weichteilsarkomen Ifosfamid und Doxorubicin.

Besonderheiten bestimmter histologischer Tumorentitäten

Osteosarkome

Der Altersmedian liegt bei 30 Jahren, die Lokalisation ist zu je circa 40 % die Maxilla und Mandibula, seltener das Os temporale, Os occipitale oder die Orbita. Low-grade-Osteosarkome (zentrale und parosteale) haben ein niedriges Metastasierungspotenzial und werden primär reseziert. High-grade-Osteosarkome der Kopf-Hals-Region werden grundsätzlich analog den allgemeinen Studienprotokollen behandelt (EURAMOS 1 für Patienten bis 40 Jahre, EURO-B.O.S.S. für Patienten ab 41 Jahre) bzw. entsprechend den Empfehlungen der Cooperativen OsteoSarcom Studiengruppe (COSS, siehe Anhang), auch wenn es für die Kopf-Hals-Region keine eigenen prospektiven Studien gibt. Aufgrund der hohen Metastasierungsneigung von High-grade-Osteosarkomen besteht die übliche Therapiesequenz aus neoadjuvanter Chemotherapie, radikaler Operation, postoperativer Chemotherapie und in Einzelfällen Strahlentherapie je nach Ansprechen und Resektionsstatus. Die Chemotherapie (aktive Substanzen sind Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Etoposid) führt zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Das histolo-

gisch nachweisbare Ansprechen auf die Chemotherapie ist prognostisch bedeutsam für den weiteren Krankheitsverlauf [16, 32]. Weitere Prognosefaktoren sind Tumorgroße, Lokalisation, Patientenalter und Resektionsstatus [27, 32, 38]. In der Literatur finden sich monoinstitutionelle Serien mit 5-Jahres-Überlebensraten von 65–80 % [14, 23, 32, 38].

Ewing-Sarkome/PNET

Diese histologisch klein-, rund- und blauzellig imponierenden Tumoren werden grundsätzlich als high-grade eingestuft und mit multimodaler Therapie möglichst im Rahmen des EWING 2008 Protokolls (siehe Anhang) behandelt. Bei irresektablen Tumoren nach neoadjuvanter Chemotherapie können grundsätzlich auch mittels definitiver Radiochemotherapie lokale Kontrollraten um 75 % erzielt werden. Ewing-Sarkome der Kopf-Hals-Region sind sehr selten. In einer monoinstitutionellen Serie mit 9 Patienten im Zeitraum 1965–2007 betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 66 % [47].

Chondrosarkome

Unter allen Kopf-Hals-Tumoren finden sich Chondrosarkome in circa 0,1 % der Fälle. Im Erwachsenenalter sind es eher langsam wachsende Low-grade-Tumoren, sodass die radikale Operation eine zentrale Bedeutung hat [24]. Bei fehlender Operationsradikalität sind Rezidive vorprogrammiert, Dedifferenzierung und spätere Metastasierung können sich dann entwickeln. Für Low-grade-Chondrosarkome der Schädelbasis konnten mithilfe primärer Strahlentherapie mit Partikeln (Protonen, Schwerionen) lokale Kontrollraten von 85–100 % erzielt werden [3, 12].

Laut einer Literaturübersicht mit Sammlung von 161 sinusalen Chondrosarkomen wurde in 21,7 % eine Kombination von Operation und Strahlentherapie eingesetzt, in einigen Studien verbunden mit einem Überlebensvorteil durch die Strahlenbehandlung [24]. In Abhängigkeit von Grading und Tumorgroße variiert das 5-Jahres-Überleben zwischen 56 % und 88 % [26, 35, 39]. Chondrosarkome im Kindesalter sind typischerweise High-grade-Tumoren, dennoch fand sich nach multimodaler Therapie eine ausgezeichnete Langzeitprognose [18].

Angiosarkome

Diese hochaggressiven Tumoren bilden sich bevorzugt im Bereich des Gesichts und der Kopfhaut aus, ihr großflächiges bzw. multifokales Wachstum macht eine radikale Resektion mit Sicherheitsabstand oft unmöglich. Auch an eine kurativ intendierte primäre Strahlenbehandlung stellen Ausmaß und Lokalisation des Tumors die höchsten technischen Anforderungen. In der Literatur finden sich kleine Behandlungsserien mit definitiver hochdosierter Strahlentherapie und beispielsweise zusätzlicher Gabe von rekombinantem Interleukin 2 (das nicht nur systemisch, sondern auch intraarteriell oder intratumoral appliziert werden kann) [37], oder Kombination mit Docetaxel [29]. Die Prognose wird von unkontrolliertem Primärtumor und hoher Metastasierungsrate bestimmt und ist mit einem medianen Überleben von 26–36 Monaten sehr ungünstig [29, 37]. Eine Tumorgöße über 5 cm und ein multilokuläres Auftreten stellen bekannte Risikofaktoren dar. Ist die Tumorerkrankung einer Kombination aus Operation und Strahlentherapie zugänglich, werden 5-Jahres-Überlebensraten von 43–46 % erreicht [21, 36].

Liposarkome

Liposarkome im Kopf-Hals-Bereich sind überwiegend gut differenzierte Tumoren (75 %), die nach radikaler Resektion keiner adjuvanten Therapie bedürfen. Die neuere Nomenklatur des G1-Liposarkoms als „atypischer lipomatöser Tumor, ALT“ trägt dem häufig günstigen Verlauf Rechnung, eine marginale Resektion ist durchaus adäquat. Intraoperativ können die Abgrenzung zwischen Tumorgewebe und normalem Fettgewebe schwierig oder die Nähe zu neurovaskulären Strukturen problematisch sein. Die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie kann bei positivem Resektionsrand erwogen werden. Eine lange Nachbeobachtungszeit ist erforderlich, da auch nach Jahren noch Rezidive entstehen können [2]. Im Unterschied zum Vorgehen bei ALT ist bei High-grade-Liposarkomen die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie großzügig zu stellen [20].

Leiomyosarkome

Zu den Leiomyosarkomen der Kopf-Hals-Region liegt eine populationsbezogene SEER-Analyse mit 578 Patienten vor. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre, 87 % der Tumoren waren < 5 cm, der Grad der Differenzierung in 44 % G2 und in 39 % G3. Eine tiefe Lage wiesen 39 % auf, die meisten Tumoren betrafen die Haut oder das Unterhautgewebe (83 %). Lymphknotenmetastasen kamen mit 2 % selten vor. In anderen Serien war diese Rate allerdings höher [41]. Nach alleiniger Tumorresektion (n = 413) betrug das mediane Überleben 8,3 Jahre, nach Operation plus Strahlentherapie (n = 80) 5,4 Jahre, wobei in dieser Gruppe häufiger G3-Tumoren, große Tumoren und lokal invasive Tumoren vertreten waren. Aufgeschlüsselt nach ihrem Grad der Differenzierung betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 86–88 % bei G1–2-Tumoren und 52,7 % bei G3-Tumoren [15].

Synovialsarkome

Diese lokal aggressiven Tumoren zeigen eine Prädisposition für die Parotis- und Temporalregion bzw. den Parapharyngealraum [1, 40] und sollten möglichst radikal reseziert bzw. mit adjuvanter Strahlentherapie behandelt werden. Aufgrund ihrer hohen Neigung zur Ausbildung von Lungenmetastasen ist die Prognose eingeschränkt. Bei monoinstitutionellen Serien mit 13 bzw. 16 Patienten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 55–58 % [19, 40].

Rhabdomyosarkome

Sie werden histologisch in prognostisch günstigere embryonale und ungünstigere alveoläre Rhabdomyosarkome unterschieden. Häufigste Tumorlokalisation ist die Orbita. Für die Therapie wird nach Risikogruppen stratifiziert. Die Behandlung dieser überwiegend kindlichen Tumoren sollte multimodal entsprechend aktuellen Studienprotokollen (z. B. CWS-Guidance, siehe Anhang) durchgeführt werden, auch für Erwachsene bis 40 Jahre ist eine analoge Therapie empfehlenswert. Einzelheiten finden sich im Kapitel „Kindliche Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich“.

Undifferenzierte Sarkome, NOS

Weichteilsarkome, die (bisher) keiner speziellen Liniendifferenzierung zugeordnet werden können, werden inzwischen als undifferenzierte Sarkome NOS zusammengefasst. Sie stellen eine heterogene Gruppe dar, charakterisiert durch aggressives Wachstum und histomorphologisch häufigen Nachweis von Nekrosen. In diese Gruppe fallen auch die früher als „malignes fibröses Histiozytom“ (MFH) bezeichneten Tumoren, die heute als pleomorphe Sarkome NOS bezeichnet werden. Für die Kopf-Hals-Region ist eine Serie von 95 Patienten mit MFH der Behandlungsjahre 1973–2005 am MD Anderson Cancer Center publiziert, häufigste Tumorlokalisation war die Parotis bzw. das Weichgewebe des Halses. 23 % der Tumoren waren assoziiert mit einer vorangegangenen Strahlenbehandlung, diese gingen signifikant häufiger mit einem unklaren oder positiven Resektionsstatus einher, was mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet war. Für die Subgruppe von 83 in kurativer Intention behandelten Patienten konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55 % erzielt werden [9].

Unter 53 strahleninduzierten Sarkomen, die im Mittel 9 Jahre nach Bestrahlung eines Nasopharynxkarzinoms auftraten, waren Fibrosarkome, Osteosarkome und MFH die häufigsten Entitäten. Die weitere Prognose war stark davon abhängig, ob die Tumoren resektabel waren. Das mediane Überleben betrug 41 Monate nach kompletter und 8,4 Monate nach inkompletter Resektion [48].

In einem Vergleich von 23 strahleninduzierten Sarkomen (median 16,7 Jahre nach Strahlenexposition) mit 60 de-novo entstandenen Sarkomen, behandelt zwischen 2002 und 2011 am National Cancer Center Singapur, fanden sich signifikante Unterschiede in der vorherrschenden Histologie (Sarkome NOS vs. Angiosarkome) und Tumorlokalisation (Nasenhaupt- und Nebenhöhlen vs. Haut). Für kurativ behandelte Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben [49].

Im Falle von inkompletter Tumorresektion eines strahlenassoziierten Sarkoms sollte durchaus eine additive Rebestrahlung erwogen werden, da es für diese Situation Hinweise auf eine Verbesserung der lokalen Kontrollrate und der Überlebensrate durch die erneute Strahlentherapie gibt [30].

Anhang

CWS-Guidance: For risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults. Version 1.6. from 12.12.2012

Chair persons: Prof. Dr. Ewa Koscielniak, Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel

E-Mail: cws@olgahospital-stuttgart.de.

EURAMOS 1: A randomized trial of the **EURO**pean and **AMerican Osteosarcoma Study Group** to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy. Version 3.0, 21 July 2011
Dt. Studienleitung COSS: Prof. Dr. Stefan Bielack,
E-Mail: coss@olgahospital-stuttgart.de

EURO-B.O.S.S.: **EURO**pean **Bone Over 40 Sarcoma Study**

Dt. Studienleitung COSS: Prof. Dr. Stefan Bielack,
E-Mail: coss@olgahospital-stuttgart.de

EWING 2008

Intergroup Chairmen: Prof. Dr. Heribert Jürgens, UK Münster; Prof. Sir Alan W. Craft, Newcastle
Principal Coordinating Investigator: Prof. Dr. Uta Dirksen

E-Mail: ewing@uni-muenster.de

Literatur

- 1 Al-Daraji W, Lasota J, Foss R, Miettinen M (2009) Synovial sarcoma involving the head: analysis of 36 cases with predilection to the parotid and temporal regions. *Am J Surg Pathol* 33: 1494–1503
- 2 Allon I, Vered M, Dayan D (2005) Liposarcoma of the tongue: clinico-pathologic correlations of a possible underdiagnosed entity. *Oral Oncol* 41: 657–665
- 3 Ares C, Hug EB, Lomax AJ et al (2009) Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 1111–1118
- 4 Austin SA, Hawkshaw MJ, Sataloff RT (2011) External ear sarcoma: a review of the Surveillance Epidemiology and End Result (SEER 17) database. *Ear Nose Throat J* 90: 348–358
- 5 Barker JL Jr, Paulino AC, Feeney S et al (2003) Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck: an institutional review. *Cancer J* 9: 49–57

- 6 Cante D, Franco P, Sciacero P et al (2013) Combined chemoradiation for head and neck region myxofibrosarcoma of the maxillary sinus. *Tumori* 99: e80–e83
- 7 Chao AH, Sturgis EM, Yu P et al (2013) Reconstructive outcomes in patients with head and neck sarcoma. *Head Neck* 35: 677–683
- 8 Chen SA, Morris CG, Amdur RJ et al (2005) Adult head and neck soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 28: 259–263
- 9 Clark DW, Moore BA, Patel SR et al (2011) Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck region. *Head Neck* 33: 303–308
- 10 Coindre JM (2006) Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 130: 1448–1453
- 11 Colville RJ, Charlton F, Kelly CG et al (2005) Multidisciplinary management of head and neck sarcomas. *Head Neck* 27: 814–824
- 12 Combs SE, Nikoghosyan A, Jaekel O et al (2009) Carbon ion radiotherapy for pediatric patients and young adults treated for tumors of the skull base. *Cancer* 115: 1348–1355
- 13 de Bree R, van dW I, de Bree E, Leemans CR (2010) Management of adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Oral Oncol* 46: 786–790
- 14 DeAngelis AF, Spinou C, Tsui A et al (2012) Outcomes of patients with maxillofacial osteosarcoma: a review of 15 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 70: 734–739
- 15 Eppsteiner RW, DeYoung BR, Milhem MM, Pagedar NA (2011) Leiomyosarcoma of the head and neck: a population-based analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137: 921–924
- 16 ESMO and European Sarcoma Network Working Group (2012) Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23 Suppl 7: vii100–vii109
- 17 Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France
- 18 Gadwal SR, Fanburg-Smith JC, Gannon FH, Thompson LD (2000) Primary chondrosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 14 cases with a review of the literature. *Cancer* 88: 2181–2188
- 19 Giaoui L, Salvan D, Casiraghi O et al (1999) Primary synovial sarcoma of head and neck. *Materials of The Gustave Roussy Institute. Report of 13 cases.* *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 116: 71–77
- 20 Gritli S, Khamassi K, Lachkhem A et al (2010) Head and neck liposarcomas: a 32 years experience. *Auris Nasus Larynx* 37: 347–351
- 21 Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D et al (2011) Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp. *Head Neck* 33: 661–667
- 22 Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE et al (2012) Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 2125–2131
- 23 Ketabchi A, Kalavrezos N, Newman L (2011) Sarcomas of the head and neck: a 10-year retrospective of 25 patients to evaluate treatment modalities, function and survival. *Br J Oral Maxillofac Surg* 49: 116–120
- 24 Khan MN, Husain Q, Kanumuri VV et al (2013) Management of sinonasal chondrosarcoma: a systematic review of 161 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 3: 670–677
- 25 Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE et al (2005) Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 23: 2272–2279
- 26 Lee SY, Lim YC, Song MH et al (2005) Chondrosarcoma of the head and neck. *Yonsei Med J* 46: 228–232
- 27 Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE et al (2004) Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop Relat Res*: 286–291
- 28 Mattavelli D, Miceli R, Radaelli S et al (2013) Head and neck soft tissue sarcomas: prognostic factors and outcome in a series of patients treated at a single institution. *Ann Oncol* 24: 2181–2189
- 29 Miki Y, Tada T, Kamo R et al (2013) Single institutional experience of the treatment of angiosarcoma of the face and scalp. *Br J Radiol* 86: 20130439
- 30 Modesto A, Filleron T, Chevreau C et al (2014) Role of radiation therapy in the conservative management of sarcoma within an irradiated field. *Eur J Surg Oncol* 40: 187–192
- 31 Mucke T, Mitchell DA, Tannapfel A et al (2010) Outcome in adult patients with head and neck sarcomas; a 10-year analysis. *J Surg Oncol* 102: 170–174
- 32 Mucke T, Mitchell DA, Tannapfel A et al (2014) Effect of neoadjuvant treatment in the management of osteosarcomas of the head and neck. *J Cancer Res Clin Oncol* 140: 127–131
- 33 Noel G, Feuvret L, Calugaru V et al (2004) Chondrosarcomas of the base of the skull in Ollier's disease or Maffucci's syndrome; three case reports and review of the literature. *Acta Oncol* 43: 705–710
- 34 O'Neill JP, Bilsky MH, Kraus D (2013) Head and neck sarcomas: epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin N Am* 24: 67–78
- 35 Obeso S, Llorente JL, Diaz-Molina JP et al (2010) Surgical treatment of head and neck chondrosarcomas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 61: 262–271
- 36 Ogawa K, Takahashi K, Asato Y et al (2012) Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: a retrospective analysis of 48 patients. *Br J Radiol* 85: e1127–e1133
- 37 Ohguri T, Imada H, Nomoto S et al (2005) Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1446–1453
- 38 Patel SG, Meyers P, Huvos AG et al (2002) Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck. *Cancer* 95: 1495–1503
- 39 Prado FO, Nishimoto IN, Perez DE et al (2009) Head and neck chondrosarcoma: analysis of 16 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47: 555–557

- 40 Salcedo-Hernandez RA, Lino-Silva LS, Luna-Ortiz K (2013) Synovial sarcomas of the head and neck: comparative analysis with synovial sarcoma of the extremities. *Auris Nasus Larynx* 40: 476–480
- 41 Schutz A, Smeets R, Driemel O et al (2013) Primary and secondary leiomyosarcoma of the oral and perioral region; clinicopathological and immunohistochemical analysis of a rare entity with a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 71: 1132–1142
- 42 Sidappa KT and Krishnamurthy A (2011) Adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Indian J Cancer* 48: 284–288
- 43 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2009) UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. Wiley-Blackwell, West-Sussex, UK
- 44 Turner JH, Richmon JD (2011) Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. *Otolaryngol Head Neck Surg* 145: 967–973
- 45 Van Damme JP, Schmitz S, Machiels JP et al (2010) Prognostic factors and assessment of staging systems for head and neck soft tissue sarcomas in adults. *Eur J Surg Oncol* 36: 684–690
- 46 Wie Z, Xie Y, Xu J et al (2012) Radiation-induced sarcoma of head and neck: 50 years of experience at a single institution in an endemic area of nasopharyngeal carcinoma. *China Med Oncol* 29: 670–676
- 47 Whaley JT, Indelicato DJ, Morris CG et al (2010) Ewing tumors of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 33: 321–326
- 48 Xi M, Liu MZ, Wang HX et al (2010) Radiation-induced sarcoma in patients with nasopharyngeal carcinoma: a single-institution study. *Cancer* 116: 5479–5486
- 49 Yeang MS, Tay K, Ong WS et al (2013) Outcomes and prognostic factors of post-irradiation and de novo sarcomas of the head and neck: a histologically matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 20: 3066–3075

Kindliche Tumoren im Kopf-Hals-Bereich

I. Schmid, S. Ihrler, B. Röper, S. Becker, H. Scheithauer

Primäre maligne Tumoren im Kopf-Hals-Bereich treten im Kindesalter selten auf. In Deutschland beträgt die Inzidenz 0,66/100 000 Kinder < 15 Jahre (entsprechend 370 Pat. im Zeitraum 1994–2003) [1]. Am häufigsten findet man Weichteilsarkome (ca. 40 %), Schilddrüsenkarzinome (ca. 34 %), Lymphome (ca. 21 %, v. a. Non-Hodgkin-Lymphome mit ca. 16 %), gefolgt von Nasopharynx- (ca. 6 %) und anderen Karzinomen (ca. 3 %) sowie Tumoren aus der Neuroblastomgruppe (ca. 2 %, meist Ganglioneuroblastome). Es werden jedoch auch weitere Tumorentitäten (z. B. Ewing-, Osteo-, Fibro-, Chondrosarkome, Keimzelltumoren, Langerhans-Zell-Histiozytose, Ameloblastome) oder leukämische Infiltrate diagnostiziert.

Weichteilsarkome

Epidemiologie

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 4,6 Jahren mit Altersgipfeln zwischen dem 3. bis 5. und zwischen dem 13. bis 18. Lebensjahr. Ca. 70 % der Weichteilsarkome im Kopf-Hals-Bereich sind

embryonale Rhabdomyosarkome. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei nicht metastasierten Weichteilsarkomen an Kopf und Hals bei ca. 60–80 %, bei orbitaler Lokalisation bei ca. 90 %, bei Metastasierung bei ca. 20–30 % [2]. Das gute Ergebnis der nicht metastasierten Sarkome muss jedoch häufig mit unerwünschten ästhetischen und funktionellen Behandlungsfolgen nach Resektion und/oder Strahlentherapie erkauft werden. Prognostische Faktoren siehe Tabelle 1 [3, 4].

Lokalisation

Ca. 52 % aller Weichteilsarkome im Bereich Kopf-Hals sind in der Orbita, ca. 14 % im Nasopharynxbereich lokalisiert [1]. Ca. 33 % aller Sarkome liegen im Kopf-Hals-Bereich parameningeal und ca. 15 % im Kopf-Hals-Bereich nicht parameningeal. Typische weitere Lokalisationen sind die Kieferhöhle, die Gl. parotis, die laryngopharyngealen Weichgewebe, der Mittelohr-Felsenbein-Bereich und die Halsmuskulatur. Zervikale Lymphknotenmetastasen werden in ca. 5–20 %, hämatogene Metastasen vorwiegend in Lunge, aber auch Knochen bzw. Knochenmark in ca. 20–35 % diagnostiziert [5].

Tabelle 1. Prognostische Faktoren.

	Günstig	Ungünstig
Präoperativer TN-Status	T1, N0	T2, N1
Postchirurgischer TN-Status	pT1 –pT2 –pT3a pN0	pT3b –pT3c, pN1
Lokalisation	nicht parameningeal	parameningeal
Histologischer Typ	embryonales Rhabdomyosarkom	alveoläres Rhabdomyosarkom, extra-ossäres Ewing-Sarkom, Synovialsarkom
Alter	< 10 Jahre	≥ 10 Jahre
Tumorgroße	≤ 5 cm	> 5 cm

Klassifikation

Je nach Stadium, Histologie (günstig/ungünstig) und Sitz des Tumors erfolgt eine Risikostratifizierung in vier Gruppen [4]: Niedrigrisiko = Stadium I (nur günstige Histologie ohne Lymphknotenbefall; Tumoren, die primär komplett reseziert werden konnten und gleichzeitig organbegrenzt waren), Standardrisiko = Stadium II (nur günstige Histologie ohne Lymphknotenbefall; Tumoren, die komplett entfernt werden konnten und nicht organbegrenzt waren oder die nicht komplett reseziert werden konnten und z. B. in den Lokalisationen Orbita, Kopf/Hals nicht parameningeal lagen) und Hochrisiko = Stadium III (günstige Histologie ohne Lymphknotenbefall; Tumoren, die nicht komplett reseziert werden konnten und z. B. Lokalisation Kopf/Hals parameningeal lagen; alle ungünstigen Histologien). Getrennt davon werden alle Kinder mit Fernmetastasen als Stadium IV eingestuft.

Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild und die Schwere der Symptome hängen hauptsächlich von der Lokalisation sowie der Ausdehnung der Sarkome ab und sind daher sehr variabel. Symptome können denen einer Sinusitis maxillaris oder frontalis ähneln, außerdem kommen Nasenbluten, nasale Obstruktion, Hörstörung, Schwellung des Halses, Otitis media oder Mastoiditiden vor. Bei Lokalisation in der Orbita können einseitiger Exophthalmus oder eine Bulbusverlagerung auftreten (Doppelbildsehen). Zudem können im Mund-Kiefer-Gesichtsreich Schwellungen in der Mundhöhle und im Gesicht, Kieferschmerz, Einschränkung der Mundöffnung, Zahnlockerungen, Sensibilitätsverlust im Bereich des N. trigeminus und eventuell pathologische Frakturen auftreten. Nicht selten werden Tumoren in diesem Bereich als dentogene Infektionen fehlinterpretiert. Bei Lokalisation im Mittelohr oder in der Gl. parotis kann eine periphere Fazialisparese erstes Zeichen sein. Larynx-Rhabdomyosarkome können Heiserkeit hervorrufen.

Diagnostik

Zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung erfolgt eine MRT- und CT-Untersuchung mit Kontrastmittelgabe (KM). Bei Lokalisation in der Kieferhöhle sind Röntgenübersichtsaufnahmen oft

nicht ausreichend, um eine Sinusitis von einem Tumor zu unterscheiden. Hier können nur Knochenarrosionen oder Osteolysen erkannt werden. Der „parameningeale Sitz“ ist charakterisiert durch die unmittelbare Nachbarschaft zur knöchernen Schädelbasis mit oder ohne bereits erfolgter knöcherner Infiltration und durch den zusätzlichen Befall bzw. die unmittelbare Nähe zu vitalen, vaskulären und nervalen Strukturen (Hirnnerven, Dura, A. carotis interna, A. vertebralis etc.). Neben dem rein parameningealen Sitz wird der sogenannte „parameningeale Befall“ definiert durch die knöchernen Arrosion der Schädelbasis und/oder Hinnervenparese und/oder Tumorzellen im Liquor. Als günstige Lokalisation gelten Orbita ohne knöcherne Infiltration und Sitz im Kopf/Hals-Bereich nicht parameningeal. In Zweifelsfällen sollte eine Hochstufung zur Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren parameningeal erfolgen. Metastasen treten bei Rhabdomyosarkomen überwiegend in der Lunge, gefolgt von Lymphknoten, Knochen/Knochenmark, Leber und ZNS auf. Zur Metastasensuche erfolgen CT-Thorax mit KM, ein FDG-PET/CT, Sonografie-Abdomen (bei unklaren Befunden MRT-Abdomen mit KM), Knochenmarkspunktionen an zwei verschiedenen Stellen, MRT-Schädel mit KM.

Für die Sicherung der Diagnose ist eine Biopsie im Sinne einer offenen Inzisionsbiopsie notwendig. Hierbei sollte ausreichend Material für die sich anschließende histopathologische Diagnostik gewonnen werden. Neben morphologischen Charakteristika stützt sich die Diagnostik auf immunhistochemische Färbungen wie Myogenin, MyoD1, Desmin, Vimentin, Myoglobin, Aktin, NSE, S-100, MIC2 [6]. Darüber hinaus werden zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen an nativ schockgefrorenem Tumormaterial durchgeführt [7].

Therapie

Die Therapie erfolgt derzeit nach der CWS Guidance der Cooperativen Weichteilsarkom Studie (Studienleiter Prof. Dr. E. Koscielniak, Stuttgart und Prof. Dr. T. Klingebiel, Frankfurt, Anschrift Studienleitung: Olgahospital, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Postfach 103652, 70031 Stuttgart, Tel: 0711 992-3870, Fax: 0711 992-2749, E-Mail: cws.study@olgahospital.s.shuttle.de) [4].

Chirurgie

Eine primäre Operation mit vollständiger Tumoresektion (R0) ist, wenn möglich, immer anzustreben. Die Entscheidung, ob ein Patient operiert werden kann oder nicht, welche funktionellen Einschränkungen er durch den Substanzverlust der Operation in Kauf nehmen muss und welche weiteren Risiken und Nebendiagnosen berücksichtigt werden müssen, sollte zunächst in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden. Die therapeutischen Optionen werden im Anschluss mit den Betroffenen, zumeist den Eltern des Patienten, besprochen und das therapeutische Vorgehen gemeinsam festgelegt. Eine Überschätzung der jeweils facheigenen Fähigkeiten sollte unbedingt vermieden werden und einer sachlichen Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der jeweiligen Therapiemöglichkeiten Platz machen. Der Überlegungsschwerpunkt liegt hier zunächst auf der chirurgischen Therapie, da die Prognose für den Patienten bei einer R0-Resektion deutlich steigt. Grundsätzlich gilt, je weiter lokal infiltrierend, je größer und je mehr wichtige Strukturen/Organe beteiligt sind, desto schwieriger ist die lokale Kontrolle.

Falls eine R0-Resektion bei Diagnosestellung nicht möglich ist, folgt bei rhabdomyosarkomartigen Tumoren (embryonales Rhabdomyosarkom, alveoläres Rhabdomyosarkom, extraossäres Ewing-Sarkom, peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor, Synovialsarkom, undifferenziertes Sarkom) eine präoperative Chemotherapie von etwa zehnwöchiger Dauer mit einer Kombination aus Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin D und ggf. Doxorubicin. Kann der Tumor dann immer noch nicht R0-reseziert werden, wird eine Radiotherapie begleitend zur Chemotherapie durchgeführt.

Bei schlecht ansprechenden Tumoren, lokaler Tumorpersistenz oder pT3-Tumoren mit Resttumor-verdächtigen Arealen im CT/MRT nach Radio-/Chemotherapie und bei nicht-rhabdomyosarkomartigen Tumoren ist eine radikale Operation in der Regel der einzige Ausweg, auch wenn hierfür funktionelle und ästhetische Einbußen in Kauf zu nehmen sind. Problematisch ist die frühzeitige Entscheidung, ob eine konservative Therapie anspricht oder nicht, da natürlich auch bei geringfügiger Tumorprogression unter der konservativen Therapie die chirurgischen Optionen zunehmend schwinden. Entstehen anschließend große Gewebe-

defekte wegen der erforderlichen Radikalität, ist in der Folgezeit auch eine Störung des harmonischen Wachstums des verbliebenen Hart- und Weichgewebes die Regel. Der Zeitpunkt für eine chirurgische Rekonstruktion muss individuell entschieden werden und richtet sich nach der Defektgröße, Defektlokalisierung und dem dafür notwendigen Gewebebedarf. Alle Verfahren der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie kommen hierfür in Betracht. Häufig ziehen sich die rekonstruktiven Maßnahmen bei erfolgreicher onkologischer Therapie bis in das Alter nach dem Wachstumsabschluss hinein.

Strahlentherapie

Auch die strahlentherapeutische Indikation hält sich an die Empfehlungen der CWS-Guidance. Lediglich bei primärer oder sekundärer R0-Resektion und gleichzeitig günstiger Histologie erfolgt keine adjuvante Strahlentherapie. Zusätzlich muss das Vorgehen bei Kindern < 1 Jahr individuell mit der Studienzentrale diskutiert werden. Für alle anderen Patienten erfolgt regelhaft die Indikationsstellung mit einer differenzierten Dosisverschreibung zwischen 36 Gy à 20 Fraktionen und 55,8 Gy à 31 Fraktionen (5 Fraktionen à 1,8 Gy pro Woche) in Abhängigkeit von Histologie, initialem Tumorstadium, Ansprechen auf Chemotherapie und Vollständigkeit der Resektion bzw. Stellung der Strahlentherapie im Gesamtkonzept (präoperativ, postoperativ oder definitiv).

Alternativ kann auch ein hyperfraktioniert-akzeleliertes Fraktionierungsschema gewählt werden mit 2 Fraktionen à 1,6 Gy Einzeldosis pro die (i.e. 10 Fraktionen/Woche), die Gesamtdosen liegen dann etwas niedriger. So beträgt beispielsweise für Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkom (RMS), gutem Ansprechen auf Chemotherapie, aber R1-Resektion die empfohlene Gesamtdosis 36 Gy. Dagegen werden alle alveolären RMS grundsätzlich mit mindestens 41,4 Gy strahlenbehandelt, bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren mit 50,4 Gy oder mehr. Einzelheiten sind der CWS-Guidance zu entnehmen.

Insbesondere für RMS-ähnliche Histologien, für die keine R0-Resektion in Aussicht gestellt werden kann, ist eine präoperative Strahlentherapie gegenüber einer postoperativen zu bevorzugen (kleineres Zielvolumen, bessere Oxygenierung, Minimierung der Gefahr der intraoperativen Tumorzellverschlep-

lung). Das strahlentherapeutische Zielvolumen orientiert sich an der Ausdehnung des Primärtumors vor Beginn der therapeutischen Maßnahmen. Das Standardzielvolumen umfasst die Primärtumoregion mit einem Sicherheitssaum von 1 cm für das CTV (Clinical Target Volume) und weiteren 0,5–1 cm für das PTV (Planning Target Volume). Ehemalige Biopsie- und Resektionsnarben sowie Drainagestellen müssen ebenfalls in das Zielvolumen integriert werden. Für Kinder unter 1 Jahr wird keine Bestrahlung empfohlen, die Indikationsstellung für Kinder unter 3 Jahren ist besonders eng gefasst. Als Standardtechnik gilt die computergestützte 3D-Bestrahlungsplanung und Verwendung eines Linearbeschleunigers. Allerdings ist in der Kopf-Hals-Region häufig die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zur Schonung kritischer Normalgewebsstrukturen überlegen. In Einzelfällen kann auch eine Protonentherapie indiziert sein. Wie bei der chirurgischen Therapie ist auch hier mit Wachstumsstörungen in Form von regionalen Hypoplasien zu rechnen. Das Risiko für spätere strahleninduzierte Zweitumoren wird bei den angegebenen Dosen kontrovers diskutiert, steht jedoch ebenfalls im Hintergrund.

Chemotherapie

Die Niedrigrisikogruppe erhält vier Blöcke VA (Vincristin, Actinomycin D, Gesamtdauer etwa 22 Wochen), die Standardgruppe neun Blöcke I2VA (Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin D, Gesamtdauer etwa 28 Wochen). Für die Hochrisikogruppe wird diese Kombination mit Anthrazyklinen kombiniert. Für Patienten mit sehr hohem Risiko sowie primär metastasierten Weichteilsarkomen werden neue Chemotherapiekonzepte im Rahmen von Studien geprüft. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie (Hochdosis-Chemotherapieprotokolle) hat bisher nicht zu verbesserten Behandlungsergebnissen geführt. Möglicherweise erhöhen eine Verlängerung der Therapie in Form einer Erhaltungs-Chemotherapie oder experimentelle/immuntherapeutische Ansätze das Überleben.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Epidemiologie

Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter sind Tumoren mit hoher Malignität. Nach der WHO-Klassifikation von 2001 erfolgt die Einteilung in

lymphoblastische Lymphome (Vorläufer-T-, Vorläufer-B-Zell-Typ), periphere B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und periphere T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome. Die B-NHL sind mit einem Anteil von etwa 50 % die häufigsten NHL im Kindesalter [7]. In dieser Entität liegt die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens der BFM-97-Studie nach 6 Jahren bei 89 %, in der niedrigsten Risikogruppe bei 97 %, in der höchsten bei 74 % [8]. Rezidive werden vorwiegend in den ersten 6 Monaten nach Ende der Therapie beobachtet. Am häufigsten sind Lokalrezidive.

Lokalisation

50 % der NHL-Manifestationen findet man in den Tonsillen, 20 % im Nasopharynx [1]. NHL können sich aber auch in Halslymphknoten, der Gingiva und den Speicheldrüsen manifestieren.

Symptomatik

Symptome bestehen meist durch eine schmerzlose, aber rasch wachsende Schwellung des betroffenen lymphatischen Gewebes. Meist besteht kein Fieber. Durch das rasche Wachstum ist die Anamnesezeit in der Regel sehr kurz.

Diagnostik

Zur Diagnostik des Lokalbefundes werden ein MRT-Schädel und CT-Schädel mit KM durchgeführt. Die Diagnose wird mittels Inzisionsbiopsie gesichert (Histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik). Eine Feinnadelbiopsie ist aufgrund der geringen Gewebemenge nicht ausreichend. Größere Operationen werden nicht durchgeführt (außer bei leicht zu entfernendem Tumor), da das B-NHL sehr gut auf Chemotherapie anspricht. Die weitere Diagnostik umfasst Blutbild mit Differenzialblutbild, Knochenmarkpunktion an zwei Stellen und Lumbalpunktion, Röntgen-Thorax, CT-Thorax mit KM bzw. in Kombination als FDG-PET/CT, Sonografie-Abdomen, CT- oder MRT-Abdomen mit KM. Im Serum ist die Höhe der LDH ein Tumormarker.

Therapie

Die Therapie des B-NHL erfolgt bundesweit nach der NHL-BFM Registry 2012 (Studienleiter PD Dr.

B. Burkhardt (Münster), PD Dr. W. Wößmann (Gießen), Universitäts-Kinderklinik, Feulgenstraße 12, 35385 Gießen, Tel: 0641 985 43627, Fax: 0641 985 43629, E-Mail: nhl.studien@paediat.med.uni-giessen.de) [8]. Die Therapie richtet sich nach dem Subtyp, dem Ausbreitungsstadium, der Höhe der LDH und gegebenenfalls einem ZNS-Befall.

Chemotherapie

Bei einem B-NHL werden je nach Risikogruppe zwei bis sechs Chemotherapiezyklen von jeweils 5 Tagen Dauer im Abstand von ca. 3 Wochen gegeben. Es sind zwei bis drei verschiedene Blöcke vorgesehen mit Dexamethason, Vincristin, VP 16, Cytosin-Arabinosid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat (mittel)hoch dosiert. Die Behandlung dauert etwa 2–6 Monate je nach Risikogruppe. Die ZNS-Prophylaxe erfolgt mit intrathekaler Therapie (Methotrexat, Cytosin-Arabinosid, Hydrocortison). Bei manifstem Befall erfolgt eine intensivierete intrathekale Therapie. Eine lokale Bestrahlung wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt.

Bei Diagnosestellung kann durch raschen Zellzerfall ein Tumorlysesyndrom auftreten mit Anstieg von Harnsäure, Phosphat, Kalium und Abfall von Kalzium. Dies kann schnell zu einer lebensbedrohlichen Komplikation werden, sodass ein B-NHL in speziellen pädiatrisch onkologischen Zentren behandelt werden muss. Die Therapie muss rasch initiiert werden.

Chirurgie

Der operative Primäreingriff hat in erster Linie diagnostischen Charakter und beinhaltet häufig eine einseitige Tonsillektomie oder eine zervikale Lymphknotenexstirpation.

Hodgkin-Lymphome

Epidemiologie

Der Anteil der Hodgkinlymphome an allen Malignomen im Kindes- und Jugendalter beträgt 4,7 %. Am häufigsten tritt die Erkrankung im späten Schul- und jugendlichen Alter auf. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren liegt bei 98 % [9].

Lokalisation und Symptomatik

Typische Symptome sind schmerzlose harte Lymphknotenschwellungen zervikal und/oder supraclaviculär und pulmonale Symptome wie Husten, Dyspnoe, Tachypnoe bei Vorliegen eines Mediastinaltumors. Bei abdominellem Befall dominieren abdominelle Lymphknoten paraaortal und/oder Lymphknoten im Leber-/Milzhilus und eventuell eine Splenomegalie. Allgemeinsymptome mit Fieber, Nachtschweiß und Körpergewichtsabnahme werden zu „B-Symptomen“ zusammengefasst.

Diagnostik

Die Diagnose wird durch histologische Aufarbeitung eines exstirpierten Lymphknotens (oder gegebenenfalls Biopsie eines anderen befallenen Gewebes) gestellt. Die Staging-Untersuchungen umfassen [10]: exakte Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme unter anderem mit Blutbild und BKS, Sonografie Abdomen, Röntgen-Thorax, 1–2 Knochenstanzen (ausgenommen Stadium IA und IIA) und FDG-PET/CT-Untersuchung. Falls keine CT-Untersuchung im Rahmen des FDG-PETs, dann zusätzlich: CT-Thorax mit KM, MRT-Hals und MRT-Abdomen mit KM. Bei Verdacht auf Skelettbefall: Skelettszintigrafie, Röntgenaufnahmen der verdächtigen Knochenbereiche und eventuell MRT mit KM.

Therapie

Die Therapie des M. Hodgkin erfolgt bundesweit nach dem HD (Hodgkin Disease)-Register (Studienleiter Prof. Dr. Körholz, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ernst-Grube-str. 40, 06120 Halle, Tel.: 0345 5572388, Fax: 0345 5572389) [10].

Chemotherapie – Strahlentherapie

Patienten der Therapiegruppe 1 (Stadium IA, IB und IIA) erhalten zwei Zyklen OEPA (Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Predniso(lo)n). Patienten der Therapiegruppe 2 (Stadium IIB, IIIA, IEA, IEB, IIEA) erhalten zwei Zyklen OEPA und 2 Zyklen COPDAC (Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbazin, Predniso(lo)n). In der Therapiegruppe 3 (IIIB, IVA, IVB, IIEB, IIIIEA, IIIIEB) erhalten die Patienten

ten zwei Zyklen OEPA und vier Zyklen COPDAC. Die Strahlentherapieindikation ergibt sich aus der Remissionsbeurteilung nach 2 Zyklen der Chemotherapie. Bei nicht adäquatem Ansprechen erfolgt eine „involved field“ Bestrahlung der initialen Tumorausdehnung mit 19,8 Gy à 1,8 Gy. Eine Boostbestrahlung um weitere 10 Gy à 2 Gy ist bei schlechtem Ansprechen und/oder „bulky“-Rest nach 2 Zyklen Chemotherapie indiziert. Die Bestrahlung sollte 3–4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie beginnen.

Nasopharynxkarzinome

Epidemiologie

Obwohl Nasopharynxkarzinome sehr selten sind (1–3 % der malignen Tumoren im Kindesalter < 15 Jahre), machen sie ca. 6 % der malignen kindlichen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich aus [1].

Lokalisation

Nasopharynxkarzinome entstehen normalerweise in der Fossa Rosenmüller und metastasieren typischerweise initial in die Halslymphknoten. Typische Fernmetastasen sind Lunge, Mediastinum, Knochen und viszerale Organe, wie Leber. Meist wird die Diagnose im fortgeschrittenen Stadium gestellt. Bezüglich histologischer Subtypisierung und EBV-Assoziation siehe detaillierte Besprechung im Kapitel „Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen“ und im Kapitel „Malignome des Nasopharynx“.

Symptomatik

Klinische Symptome sind: Kopfschmerzen (95 %), zervikale Lymphknotenschwellung (82 %), Gewichtsverlust (77 %), Obstruktion der Nase (59 %), Fieber (50 %), Nasenbluten (50 %), Trismus (45 %), Otitis (36 %) und Hirnnervenausfälle (25 %) [11].

Diagnostik

Für die Ausdehnung des Lokaltumors erfolgt eine MRT- und CT-Untersuchung von Kopf und Hals mit KM. Zur Diagnostik von Fernmetastasen erfolgen ein Röntgen-Thorax und CT-Thorax mit KM,

Sonografie Abdomen und gegebenenfalls MRT-Abdomen mit KM und eine FDG-PET/CT-Untersuchung. Bei Invasion der Schädelbasis ist eine Liquoruntersuchung mit Suche nach Tumorzellen erforderlich. Eine Knochenmarkpunktion erfolgt nur bei auffälligem Blutbild. Entscheidend für die Diagnose ist die histologische Untersuchung mit immunhistochemischem Nachweis von EBV-Genom. Der EBV-Antikörpernachweis im Serum des Patienten, insbesondere von IgA und IgG gegen Viruskapsidantigen und IgA-early-Antigen, ist sowohl initial als auch für die Verlaufskontrolle bedeutsam, da die Höhe des Titers mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren scheint [12].

Therapie

Die Strahlentherapie spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung des Nasopharynxkarzinoms. Die Behandlungsergebnisse konnten über die letzten vier Jahrzehnte deutlich verbessert werden – die Kombination aus Cisplatin-haltiger Chemotherapie und Verbesserung der Bestrahlungstechniken und damit sicherer Applikation von höheren Dosen in das Tumorbett sind hier als Ursache zu nennen [13]. Das hohe Risiko einer lymphogenen Metastasierung schon in den früheren Stadien erfordert eine elektive Bestrahlung des zervikalen Lymphabflusses auch bei klinisch unauffälligem Befund. Der Primärtumor sowie klinisch suspekter Lymphknoten im Staging erhalten einen zusätzlichen Boost.

Ein vielversprechendes therapeutisches Konzept ist auch mit der Studie NPC-2003-GPOH erstellt worden (Studienleiter Prof. Dr. R. Mertens, Kinderklinik der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen, Tel: 0241 808–9902, Fax: 0241 808–2481, E-Mail: rmertens@ukaachen.de) [11]. Stadium I und II werden hierbei zur Niedrigrisikogruppe zusammengefasst und erhalten eine lokale Strahlentherapie (Maskenfixierung, 3D-Planung, Verwendung eines Linearbeschleunigers), verordnete Gesamtdosis von 59,4 Gy à 1,8 Gy für die Primärtumoregion und 45 Gy für die regionalen Lymphabflusswege und anschließend die Gabe von beta-Interferon für 6 Monate. Für die Stadien III und IV erfolgen drei Blöcke Chemotherapie (Cisplatin und 5-FU), definitive Strahlentherapie (tumorbehaftete Regionen 59,4 Gy, regionale Lymphknoten und Supraklavikularregion 45 Gy) und nachfolgend

Interferonbehandlung für 6 Monate. Das ereignisfreie Überleben lag mit diesem Konzept bei 92 % nach median 30 Monaten (1 Pat. mit Stadium I, 44 Pat. mit Stadium III/IV) [11].

Aufgrund der Nähe zu den entsprechenden Risikoorganen wird vor Behandlungsbeginn sowie im Verlauf nach Strahlentherapie eine Erhebung/Kontrolle des Zahnstatus, eine ophthalmologische, endokrinologische und audiometrische Statuserhebung/Verlaufskontrolle empfohlen. Wichtig wird auch in Zukunft sein, die Therapieergebnisse durch moderne Bestrahlungstechniken wie zum Beispiel der intensitätsmodulierten Strahlentherapie v.a. in Bezug auf Nebenwirkungen durch Schonung der umliegenden Risikoorgane noch weiter zu verbessern.

Seltene Tumoren

Speicheldrüsentumoren

Die meisten Speicheldrüsentumoren gehen von der Gl. parotidea aus, zusammen etwa 30–35 % von der Gl. submandibularis sowie den kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle, insbesondere des Gaumens. Bei Kindern kommen am häufigsten vor Mukoepitheloidkarzinome und Azinuszellkarzinome, seltener undifferenzierte Karzinome, Adenokarzinome sowie adenozystische Karzinome (siehe auch Kapitel Malignome der Kopfspeicheldrüsen). Therapie der Wahl ist die operative Entfernung, gegebenenfalls in Kombination mit Strahlentherapie (z. B. bei G3-Karzinomen, R1, pN1, ausgedehnter Weichteilinfiltration, Lymphknotenbefall oder Lokalrezidivsituation) und Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin) [14].

Zungenkarzinom

Plattenepithelkarzinome der Zunge und des Pharynx kommen bei Kindern sehr selten vor und zeigen einen äußerst aggressiven Verlauf. Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion.

Ewing-Sarkom/Primitiver Neuroektodermaler Tumor (PNET)

Tumoren der Ewing-/PNET-Gruppe sind seltene Sarkome des Knochens vorwiegend im 1. und 2. Lebensjahrzehnt. Bei circa 2 % der Patienten mit

einem Ewing-Sarkom ist der Schädel betroffen [2]. In 95 % der Fälle ist die Erkrankung durch eine Veränderung des Chromosoms 22 charakterisiert, am häufigsten in Form einer 11,22-Translokation. Nach histologischer Sicherung erfolgt eine Induktionschemotherapie, dann Operation und erneute Chemotherapie, je nach Risikostratifizierung gegebenenfalls postoperative Strahlentherapie und Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzell-Rescue. Ist laut präoperativer Einschätzung eine marginale oder intraläsionale Resektion zu erwarten, wird die Indikation zur präoperativen Strahlentherapie mit 54 Gy gesehen. Bei irresektablen Befunden oder Tumoren, die nur mutilierend zu reseziieren sind, ist die definitive Strahlentherapie mit 54–60 Gy indiziert.

Die Behandlung erfolgt gemäß EWING 2008 (Studienleiter für Deutschland: Prof. Dr. H. Jürgens, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Tel: 0251 83 47742, Fax: 0251 853 47828, E-Mail: ewing@uni-muenster.de) [15].

Neuroblastom

Das Neuroblastom wird durch seine Ähnlichkeit zu embryonalen sympathischen Neuroblasten charakterisiert, wobei der Differenzierungsgrad von undifferenzierten Neuroblastomen (G3) in einem kontinuierlichen Spektrum bis zum benignen Ganglioneurom reicht. Klinisch kann das Neuroblastom durch einen radiologisch typischen Tumor mit eindeutiger MIBG-Anreicherung und erhöhter Katecholaminausscheidung definiert werden. 90 % aller Erkrankungen werden in den ersten fünf Lebensjahren diagnostiziert. Das Behandlungsschema sieht je nach Risikostratifizierung (Alter, Stadium, Amplifikation von myc-n und Vorhandensein von 1p-Deletion) eine Operation, Chemotherapie, gegebenenfalls eine Strahlentherapie, gegebenenfalls MIBG-Therapie und eventuell eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzell-Rescue vor [16].

Therapie gemäß NB2004 (Studienleiter: Prof. Dr. F. Berthold, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie der Universität Köln, Kerpener Str. 62, 50924 Köln, Tel: 0221 478-4380, Fax: 0211 478-4689, E-Mail: neuroblastomstudie@uk-koeln.de).

Ästhesioneuroblastom

Ästhesioneuroblastome machen etwa 3 % aller endonasalen malignen Neoplasien aus mit einer Inzidenz von < 0,1 pro 100 000 Kinder < 15 Jahre [17]. Es zeigt sich eine altersabhängige Erkrankungshäufung zwischen dem 11.–20. Lebensjahr und dem 51.–60. Lebensjahr. Aufgrund der Lokalisation im Bereich des Riechfeldes und der Siebbeinzellen ist eine primäre radikale Operation meist nicht möglich. Mit einer multimodalen Therapie mit Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie wurde in einer retrospektiven Analyse ein 5-Jahres-Überleben von 73 % und ein 5-Jahres-ereignisfreies-Überleben von 55 % (19 Patienten, 5–20 Jahre) beschrieben [17].

Literatur

- 1 Gosepath J, Spix C, Talebloo B et al (2007) Incidence of childhood cancer of the head and neck in Germany. *Ann Oncol* 18: 1716–1721
- 2 Gardner H, Gaedick G, Niemeier C et al (2006) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Heidelberg
- 3 Fletcher DM, Krishnan U, Mertens F (2002) Tumours of soft tissue and bone. *Pathology & Genetics. World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon
- 4 Koscielniak E, Klingebiel T et al (2012) Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG. CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults. Version 1.6. from 12.12.2012
- 5 Raney B, Anderson J, Breneman J et al (2008) Results in patients with cranial parameningeal sarcoma and metastases (stage 4) treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) protocols II–IV, 1978–1997: report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 51:17–22
- 6 Koscielniak E, Harms D, Henze G et al (1999) Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17:3706–3719
- 7 Cullinane C.J, Burchill SA, Squire JA et al (2003), *Paediatric Cancer, Molecular Biology and Pathology*, Oxford University Press
- 8 Burkhardt B, Wößmann W et al (2012) NHL-BFM Registry 2012. Registry of the NHL-BFM study group for all subtypes of Non-Hodgkin lymphoma diagnosed in children and adolescents. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Version 1.0.9
- 9 Kinderkrebsregister in Mainz: Jahresbericht 2012. http://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkkr/pdf/jb/jb2012/jb2012_SD_3s.pdf
- 10 Körholz D et al (2011). GPOH-HD-Register. Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in der Interimszeit zwischen der Euro-Net-PHL-C1 und C2-Studie.
- 11 Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B et al (2012) Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults. *Cancer* 118: 4892–4900
- 12 Cai YL, Li J, Lu AY et al (2014) Diagnostic significance of combined detection of Epstein-Barr Virus Antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 5:2001–2006
- 13 Leung Cheuk DK, Billups CA, Martin MG et al (2011) Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 117: 197–206
- 14 Pappo AS, Rodriguez-Galindo C, Furman WL (2011) Management of infrequent cancers of childhood. In: Pizzo AP, Poplack DG (eds) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins
- 15 Dirksen U, Jürgens H (2009) Ewing-Sarkome und PNET des Kindes- und Jugendalters. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2009 [URI: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-006.pdf]
- 16 Hero B, Berthold F (2011) Neuroblastom. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF online 2011 [URI: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0081_S1_Neuroblastom_2011-08_01.pdf]
- 17 Eich HT, Müller RP, Micke O et al (2005) Esthesioneuroblastoma in childhood and adolescence. Better prognosis with multimodal treatment? *Strahlenther Onkol* 181: 378–384

Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP)

S. Pigorsch, F. Zimmermann

Epidemiologie und Ätiologie

Bei einem CUP-Syndrom handelt es sich um eine metastasierte Tumorerkrankung (Lymphknotenmetastase[n] oder Organmetastase[n]) epithelialen Ursprungs, bei der trotz ausgiebiger Diagnostik keine Primärtumorlokalisation gefunden werden kann. Auf die Kopf-Hals-Region bezogen bedeutet dies, dass zervikale Lymphknotenmetastasen ohne Nachweis eines Primärtumors vorliegen.

Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP) machen circa 2 % aller Tumoren aus. Der Anteil an CUP im Kopf-Hals-Bereich liegt jedoch deutlich niedriger, bei unter 1 % aller Tumoren der Kopf-Hals-Region. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 56 Jahre, wobei Männer weitaus häufiger betroffen sind (m : w = 3,5 : 1).

Folgende Kriterien müssen für ein CUP-Syndrom nachgewiesen werden:

1. Die histologische Untersuchung der Metastase muss ein malignes Wachstum ergeben.
2. Mit den üblichen diagnostischen Verfahren lässt sich kein Primärtumor vor der ersten Therapie nachweisen. Gelegentlich wird beim CUP der Kopf-Hals-Region im weiteren Verlauf der onkologischen Nachsorge ein Primärtumor entdeckt (circa 10–20 %).

Der Anteil der Frauen mit einem zervikalen CUP-Syndrom steigt in den letzten Jahren, dafür wird wie bei anderen Tumoren der Kopf-Hals-Region der zunehmende Tabakkonsum unter Frauen verantwortlich gemacht.

Durch den erweiterten Einsatz der PET-Diagnostik in Kombination mit CT oder sogar MRT sowie dezidierter histopathologischer Untersuchungsme-

thoden gerade beim zervikalen CUP-Syndrom vor dem Hintergrund der zunehmenden HPV-Infektionen, entwickelt sich das CUP-Syndrom zunehmend zu einer Rarität.

Histologie und Diagnostik

Plattenepithelkarzinome machen circa 5 % aller CUP-Syndrome aus. Einen Großteil (> 80 %) der zervikalen CUP-Syndrome stellen Plattenepithelkarzinome dar, andere histologische Subtypen sind hier selten. Die meisten Patienten mit plattenepithelialen CUP des Halses weisen in der Anamnese einen Nikotin- oder/und Alkoholabusus auf. In den letzten 15 Jahren zeigen sich auf Grund der zunehmenden HPV-Infektionen Veränderungen im histologischen Bild der zervikalen CUP-Syndrome sowie damit im Patientengut. Zusammengefasst bedeutet dies, dass es sich um jüngere Patienten handelt, die nicht das typische Risikoprofil des chronischen Alkohol- und Tabakkonsums besitzen. Häufig liegen große zystische Lymphknotenmetastasen vor, welche initial oftmals für laterale Halszysten gehalten werden. Die histopathologische Untersuchung zeigt in vielen Fällen das Bild einer eher atypischen basaloiden oder lymphoepithelialen an Stelle der früher bekannten reinen plattenepithelialen Differenzierung [Zengel et al. 2012]. Vor dem Hintergrund des Nachweises von p16 in diesen Lymphknotenmetastasen sollen im Rahmen der Primärdiagnostik nicht nur eine Panendoskopie mit Probeentnahme, sondern auch eine beidseitige Tonsillektomie und ausgedehnte Biopsien aus dem tieferen submukösen Bereich des Zungengrunds erfolgen. Die histologischen Präparate der Tonsillen werden dabei sehr feinen Stufenschnittuntersu-

Tabelle 1. Zusammenhang zwischen zervikaler Lymphknotenmetastasierung und möglicher Primärtumorlokalisation [Wang 1997].

Lymphknotenstation	Potenzielle Primärtumorlokalisation
parotideal	Gesichtshaut, Augenlider, Kopfhaut, Ohr, Oberlippe, Gl. parotidea, Nasopharynx
submental	Haut der Nase, Lippe, Mundboden
submandibulär	Lippe, Gesichtshaut, Vestibulum nasi, anteriore Zungenanteile, Mundboden, Retromolarregion, harter Gaumen
obere tiefe Jugularisgruppe	Nasopharynx, weicher Gaumen, Oro- und Hypopharynx
subdigastrisch	Nasopharynx, Tonsillen, Zungengrund, weicher Gaumen, Pharynxwand, Sinus piriformis, Supraglottis, posteriore Zungenanteile
mittlere Jugularisgruppe	Oropharynx, hintere Mundhöhle, Hypopharynx, Supraglottis, Schilddrüse
Delphi-LK	Subglottis, Schilddrüse
untere Jugularisgruppe	Subglottis, Schilddrüse, zervikaler Ösophagus
supraklavikulär	Schilddrüse, zervikaler Ösophagus, Lunge, infradiaphragmale Tumoren
zervikal posterior	Nasopharynx, Tonsillen, Oropharynx, Kopfhaut, Ohr

chungen unterzogen. Erst dadurch fallen sehr kleine Primärtumoren auf. HPV/p16-positive Tumoren kommen im Allgemeinen im Oropharynx (Tonsille/Zungengrund) und nur in Ausnahmefällen im Nasopharynx, Hypopharynx oder Larynx vor. Des Weiteren sollte auch der EBV-Status abgeklärt werden.

Die Lokalisation der befallenen Lymphknoten lässt oft Rückschlüsse auf die mögliche Primärtumorlokalisation zu (Tabelle 1).

Beim Auftreten von Primärtumoren sind diese häufig im Oropharynx (Tonsilla palatina, Zungengrund), im Hypopharynx (vor allem Sinus piriformis) sowie im Nasopharynx lokalisiert. Seltener handelt es sich um Primärtumoren im Larynx, in der Gl. parotidea und in der Mundhöhle. Differenzialdiagnostisch sind beim zervikalen CUP-Syndrom auch Primärtumorlokalisationen außerhalb des Kopf-Hals-Gebietes in Betracht zu ziehen: in Lunge, Speiseröhre oder auch in der Schilddrüse. Steht der Verdacht auf eine Schilddrüsenneoplasie im Raum, müssen Thyreoglobulin und Calcitonin bestimmt werden. Bei plattenepithelialen Tumoren der Gl. parotidea muss die Kopf-Hals-Region einschließlich der gesamten Kopfhaut dezidiert untersucht werden (DD: Primärtumoren der Gl. parotis plattenepithelialen Ursprungs sind äußerst selten, Metastase in einem parotidealen Lymphknoten).

Im Rahmen der Diagnostik sollten zuerst eine gründliche Inspektion und Palpation der gesamten

Kopf-Hals-Region durchgeführt werden. An bildgebender Diagnostik sind die Sonografie sowie Computertomografie oder Magnetresonanztomografie der Kopf-Hals-Region einzusetzen. Die Schnittbildverfahren lassen die Ausdehnung der Tumorerkrankung und die Lagebeziehung zu den Halsgefäßen erkennen. Die Suche nach dem Primärtumor sollte durch die Panendoskopie mit systematischer Probenentnahme (Nasopharynx, Zungengrund, Sinus piriformis) und bilateraler Tonsillektomie vervollständigt werden. Auf diese Weise kann der Primärtumor in 12–17 % (systematische PE) bzw. in circa 26 % (Tonsillektomie) der Fälle detektiert werden, einen optimalen Informationsaustausch zwischen Klinikern und Pathologen vorausgesetzt. Nicht selten finden sich nur sehr kleine Tumoren in der Tonsille, die leicht übersehen werden können.

Neue Diagnostikverfahren, wie die 18-F-FDG-PET, können sehr hilfreich in der Lokalisation möglicher Primärtumoren sein. 2001 konnten *Nieder et al.* [2001] in einer Metaanalyse von publizierten Daten bis 2000 für das FDG-PET eine Staging-Genauigkeit von 69 % sowie eine positive Vorhersagekraft von 56 % und eine negative Vorhersagekraft von 86 % ermitteln. *Rusthoven et al.* [2004] beschrieben in einer Metaanalyse unter Einschluss von 302 Patientendaten für die FDG-PET eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 75 %. Vorher unbekanntes weitere Lymphknotenmetasta-

sen wurden in 27 % der Fälle nachgewiesen. Bei komplett durchgeführtem Staging ist durch die PET mit einem zusätzlichen, therapeutisch relevanten Informationsgewinn von circa 5–10 % zu rechnen, sowohl hinsichtlich der Detektion des möglichen Primärtumors als auch der Aufdeckung weiterer Filiae.

Dennoch liegen aktuell keine klaren Handlungsempfehlungen zur durchzuführenden Diagnostik bei einem CUP-Syndrom vor [Pavlidis et al. 2010].

Symptomatik

Patienten tasten diese mitunter recht schnell wachsenden zervikalen Raumforderungen selbst. Die klinische Verdachtsdiagnose lautet oft „laterale Halszyste“. In den meisten Fällen (75 %) handelt es sich um solitäre Metastasen. In circa 25 % der Fälle sind mehrere Lymphknoten betroffen (15 % ipsilateral, 10 % kontralateral). Auftretende Schmerzen können ebenfalls einen Hinweis auf Primärtumorlokalisationen geben (Ohrenschmerzen, Halsschmerzen, Odynophagie, Heiserkeit, nasale Sprache, Nasenobstruktionen, Hirnnervenpareesen, Gesichtsschmerzen, Hörverlust). Am häufigsten werden die subdiaphragmatischen (55 %), oberen jugulären (19 %), submentalen (6 %), mittleren jugulären (11 %) und die tiefen jugulären Lymphknoten (4 %) befallen.

Therapie

Bei gegebener Operabilität sollte die modifiziert radikale Neck Dissection ipsilateral erfolgen. Eine kontralaterale supraomohyoidale Neck Dissection kann fakultativ durchgeführt werden. Das Ausmaß der operativen Eingriffe sollte auf ein Mindestmaß beschränkt bleiben, aber eine zuverlässige vollständige Resektion des oder der betroffenen Lymphknoten ermöglichen. Eine postoperative Strahlentherapie wird in nahezu jedem Fall empfohlen, um die beträchtliche Gefahr eines lokoregionären Tumorrezidivs zu verringern.

Auf eine postoperative Strahlentherapie kann nur dann im Einzelfall verzichtet werden, wenn nach radikaler Neck Dissection nur ein Lymphknoten (pN1) von weniger als 3 cm Durchmesser ohne Kapseldurchbruch von einem gut bis mittelgradig differenzierten Tumor befallen war. Der Verzicht

auf eine postoperative Strahlentherapie erscheint auch nur dann in Ausnahmefällen gegeben, wenn diese Patienten sehr engmaschig mit Spiegeluntersuchung (gegebenenfalls Endoskopie), Sonografie und Computertomografie der Kopf-Hals-Region kontrolliert werden, um das Auftreten eines Primärtumors bzw. Tumorrezidivs in zervikalen Lymphknoten frühzeitig zu diagnostizieren [Rübe 2004]. In der Strahlentherapie stehen unterschiedliche kontrovers diskutierte Behandlungskonzepte bezüglich der Zielvolumendefinition zur Auswahl:

1. Bestrahlung der gesamten Pharynxmukosa und des bilateralen zervikalen Lymphabflusses
2. Bestrahlung des bilateralen zervikalen Lymphabflusses. Die Vermeidung der Bestrahlung des Pharynxschlauches bringt den Vorteil der Schonung der Schluckmuskulatur mit sich.
3. Bestrahlung nur des ipsilateralen zervikalen Lymphabflusses.

Aus verschiedenen retrospektiven Analysen ist der Vorteil einer großvolumigen Strahlentherapie bezüglich des 5-Jahres-krankheitsspezifischen Überlebens sowie der 5-Jahres-Lokalkontrolle bekannt. Nach alleiniger ipsilateraler Strahlentherapie fanden *Grau et al.* [2000] ein um das 1,9-Fache erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv im Vergleich zur bilateralen Bestrahlung. Nach alleiniger operativer Therapie traten in 54 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren Primärtumoren auf, im Vergleich dazu nach zusätzlicher postoperativer Strahlentherapie nur in 15 %. Ungeklärt ist bislang jedoch, ob dies auch zu einem Überlebensvorteil führt. Daher muss der Vorteil der besseren lokoregionären Tumorkontrolle gegenüber der deutlich erhöhten Toxizität abgewogen werden. Durch den Einsatz der IMRT mit den Vorteilen einer besseren Parotisschonung zur Minimierung der radiogen bedingten Xerostomie ist die Zielvolumendefinition noch strenger abzuwägen. Zugunsten der Risikominimierung für die Entwicklung einer Xerostomie dürfen aber keine Zielvolumenkompromisse bezüglich der Konturierung und Dosierung im Zielvolumen gemacht werden.

Aus einer Publikation von *Wang* [1997] geht hervor, dass bei guter Eingrenzbarkeit des potenziellen Primärtumors auf eine großvolumige Strahlentherapie in Ausnahmefällen verzichtet werden kann, ohne dass eine schlechtere lokale Tumorkontrolle droht. Zu diesen Ausnahmefällen gehört der isolierte Befall von submandibulären und submentalen

Tabelle 2. 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknoten.

N-Status	5-Jahres-Gesamtüberleben [Chen et al. 2011]	5-Jahres-Lokalkontrolle [Chen et al. 2011]	5-Jahres-rezidivfreies Überleben [Sinnathamby et al. 1997]
NX-1	48 %	58 %	50 %
N2	38 %	50 %	36 %
N3	21 %	30 %	21 %

Lymphknoten (hohe Wahrscheinlichkeit für eine Tumorage im Mundboden oder dem vorderen Anteil der Zunge) bzw. von mittleren oder tiefen jugulären Lymphknoten (Lymphabstromgebiet aus dem unteren Pharynx oder dem zervikalen Ösophagus sowie außerhalb der Kopf-Hals-Region). Bei diesem Befallsmuster kann die Gl. parotidea zugunsten der Speichelprotektion durch Wahl eines kleineren Zielvolumens von Mundboden oder Zunge bzw. unteren Pharynxanteilen geschont werden. In allen anderen Fällen, vor allem beim Befall mehrerer zervikaler Lymphknoten, wird die Strahlentherapie des gesamten Pharynx und des bilateralen zervikalen Lymphabstroms empfohlen. Dies gilt vor allem bei jüngeren Patienten, die mit optimaler supportiver Therapie auch eine großvolumige akute Mukositis tolerieren. Nasopharynx, Oropharynx und eventuell auch Hypopharynx sollten in das Zielvolumen eingeschlossen werden. Ausnahmen stellen CUP mit tief zervikalem bzw. supraklavikulärem Befall dar, bei denen eine alleinige lokale Radiotherapie empfohlen wird, um der hohen systemischen Progressionsgefahr gerecht zu werden und unnötige Toxizität zu vermeiden. Die Wahl des Zielvolumens hat keinen Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben, wohl aber auf das Rezidivmuster und das Auftreten von Primärtumoren der Kopf-Hals-Region. Letztere treten erwartungsgemäß bei einer großvolumigen Radiotherapie seltener auf, da eine Strahlenbehandlung mit circa 50 Gy Gesamtdosis bei geringer, klinisch nicht detektierbarer Tumorklast eine hohe Tumorkontrolle erzielt. Bei der Therapieentscheidung muss immer auch die zu erwartende akute und chronische Toxizität mit berücksichtigt und diese dem Patienten dezidiert erläutert werden.

Für den Einsatz der simultanen Chemotherapie liegen keine überzeugenden Daten vor. In einer retrospektiven Analyse von *Chen et al.* [2011] konnte kein Vorteil im Gesamtüberleben, in der lokoregionären Kontrolle oder im progressionsfreien Überle-

ben nachgewiesen werden. Ebenso liegen keine klaren Empfehlungen zur Zielvolumendefinition vor.

Prognose

Insgesamt zeigen sich für Patienten mit zervikalem CUP-Syndrom schlechtere Überlebensraten als bei gesicherten Primärtumoren der Kopf-Hals-Region mit Lymphknotenfiliae. Mit zunehmender Anzahl befallener Lymphknoten sinkt das 5-Jahres-Überleben deutlich unter 30 % (Tabelle 2).

Trotz der Therapiefortschritte treten bei 10–15 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren Primärtumoren in Erscheinung. Weitere 10–15 % der Patienten entwickeln Fernmetastasen. Das Hauptproblem besteht jedoch im Auftreten der lokoregionären Rezidive, vor allem ipsilateral zervikal im ehemaligen Operationsgebiet und Zielvolumen der Strahlentherapie. Als Hinweis auf eine schlechte Prognose können extrakapsuläres Tumorstadium, multiple Lymphknotenmetastasen und gering differenzierte Tumoren gewertet werden.

Literatur

- 1 Chen A, Farwell DG, Lau DH et al (2011) Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(2): 346–352
- 2 Grau C, Johansen LV, Jakobsen J et al (2000) Cervical lymphnode metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 55: 121–129
- 3 Nieder C, Gregoire V, Ang KK (2001) Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (3): 727–733
- 4 Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G et al (2010) Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(Suppl 5): v228–v231

- 5 Rube C (2004) Halslymphknoten bei unbekanntem Primärtumor. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (eds) Radioonkologie, Band 2. Zuckschwerdt, München, 497–501
- 6 Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC (2004) The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 115: 2029
- 7 Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C et al (1997) The occult head and neck primary: To treat or not to treat? *Clin Oncol* 9: 322–329
- 8 Wang CC (1997) Carcinoma in cervical node with unknown primary. In: Wang CC (ed) Radiation therapy of head and neck neoplasm. Wiley-Liss, New York, 327–337
- 9 Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M et al (2012) Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Arch* 461: 283–290

Zweitkarzinome, Tumorrezidive, lokal inkurable Tumoren und Metastasen

S. Pigorsch, F. Zimmermann

Häufigkeit, Ursache und Verteilungsmuster von Rezidivtumoren, Zweitkarzinomen und Metastasen

Plattenepitheliale Karzinome der Kopf-Hals-Region sind in lokal fortgeschrittenen Stadien (Stadium III–IVa) auch durch multimodale Therapien häufig nicht kurativ behandelbar. Lokoregionäre Tumorrezidive sind bei mehr als 50 % der Patienten und hämatogene Fernmetastasen (Lunge, Knochen, Leber, Haut, Hirn) vor allem bei langer Nachbeobachtung in bis zu 40 % zu finden [8]. Bereits initial liegen bei ca. 10 % der Patienten hämatogene oder lymphogene Fernmetastasen vor, sodass die primäre Therapie zugleich auch eine palliative ist [7]. Zweitkarzinome des Aerodigestivtrakts treten mit einer jährlichen Häufigkeit von ca. 4 % und insgesamt bei bis zu 40 % aller Patienten mit primären Kopf-Hals-Tumoren auf (häufig Kopf-Hals-Bereich, 9–14 % aller Patienten) [8, 23]. Neben dem Nikotin- und Alkoholabusus kommen auch genetische Dispositionen, virale Infekte und – bei großer Latenz (> 5–8 Jahre) – die vorangegangenen onkologischen Therapien (Strahlen- und Chemotherapie) als Auslöser von Zweitkarzinomen infrage.

Prätherapeutische Diagnostik

Aufgrund der unterschiedlichen Prognose von Tumorrezidiven und Zweitkarzinomen gegenüber hämatogenen Fernmetastasen sollten die diagnostischen Verfahren eine differenzialdiagnostische Klärung der Situation ermöglichen. Hier steht in der Regel die Schnittbildgebung im Vordergrund. Es sollten die Primärtumorregion und die möglichen Orte der Zweitkarzinome erfasst werden, weshalb

entweder eine Computertomografie von der Schädelbasis bis zum Unterrand der Leber (also die komplette Kopf-Hals-Region und der Thorax, je nach Lage des neuen Tumors) oder eine FDG-PET-CT [15, 17, 18, 22] vorzunehmen ist. Die zervikale Sonografie sollte eine regionäre Lymphknotenmetastasierung klären. Alle ungeklärten und bioptisch gut erreichbaren Befunde sollten zur histopathologischen Klärung endoskopisch (Panendoskopie zum Ausschluss von weiteren Karzinomen und zur Bestimmung der Tumorausdehnung empfohlen) oder transkutan (sonografisch oder CT-gesteuert) punktiert werden, vor allem wenn eine diffuse Metastasierung ausgeschlossen werden kann. Offen gut erreichbare Tumoren (wie z. B. zervikale Lymphknotenmetastasen nach Radiotherapien) können bei fehlenden Hinweisen auf einen weiteren Tumorbefall auch sofort mit chirurgischen Verfahren (z. B. elektive Neck Dissection) entfernt werden. Vor allem kurz nach Ende einer Radio- oder Radiochemotherapie oder unmittelbar nach operativen Eingriffen zeigen die radiologischen Verfahren eine zu geringe Spezifität, um auf eine histopathologische Klärung verzichten zu können [15, 18, 24, 41]. Da die Wahl der Therapie durch vorangegangene Behandlungen risikoreich sein kann (verringerte Knochenmarkreserve nach aggressiver Chemotherapie, Tumorlage in früheren Bestrahlungsgebieten, vorbestehende Funktionseinschränkungen durch Resektionen) ist immer ein komplettes Staging mit Ausschluss weiterer Tumormanifestationen (Drittkarzinome, Metastasen) sinnvoll. In jedem Fall sollten deswegen Mediastinum, Lunge und Leber untersucht werden. Der Stellenwert der Skelettszintigrafie ist bei fehlenden Symptomen ungeklärt. Vor allem bei Durchführung einer FDG-PET-CT ist diese Skelettuntersuchung verzichtbar.

Es sind nur dann aggressive lokale Behandlungen sinnvoll, wenn eine Metastasierung ausgeschlossen ist und somit erneut die Chance auf Heilung besteht [39, 40]. Im Falle einer gesicherten Fernmetastasierung kann man auf eine ausgiebige weitere Diagnostik verzichten. Dann sollte sich die weitere Diagnostik und Therapie nach der Symptomatik und möglichen Komplikationen der Tumorerkrankung sowie dem Allgemein- und Ernährungszustand sowie dem Alter und den Wünschen des betroffenen Patienten richten [7, 39].

Therapie von Rezidivtumoren und Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

Lokoregionäre Tumorrezidive treten vor allem bei initial weit fortgeschrittenen Karzinomen der Kopf-Hals-Region in mehr als 50 % der Patienten auf, Zweitkarzinome in bis zu 40 % der Fälle. Prinzipiell können beide Tumorarten erneut in kurativer Intention behandelt werden. Die Wahl der Therapie richtet sich nach der früheren Behandlung, nach dem Allgemeinzustand des Patienten und den funktionellen Reserven der Betroffenen.

Finden sich diese Tumoren in bislang nicht operierten bzw. bestrahlten Regionen bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, sind in lokal begrenzten Tumorstadien häufig erneut uneingeschränkte Behandlungen in kurativer Intention möglich [5, 6, 36, 40]. Sie folgen den Grundsätzen der in den einzelnen Kapiteln dieses Manuals aufgeführten Therapien. Es sind jedoch in jedem Fall die kumulative Nebenwirkungswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen und die Folgen für die Lebensqualität der Patienten. So sind beispielsweise uneingeschränkte Resektionen und Strahlenbehandlungen im Bereich des Kehlkopfes schwierig, wenn aufgrund früherer Therapien bereits eine beträchtliche Xerostomie und Dysphagie bestehen.

Mittlerweile finden sich Ergebnisse zahlreicher klinischer, auch prospektiver und erster randomisierter Studien, die auch bei einer Lage der neuerlichen Tumoren in zuvor behandelten Regionen ein kuratives Vorgehen mit respektablem Langzeitergebnissen belegen. Grundvoraussetzung ist eine günstige Ausgangslage mit Fehlen von Risikofaktoren (siehe oben) [19, 25, 32, 33, 34, 35, 43, 44]. Hinsichtlich des operativen Vorgehens sind funktionelle Aspekte sorgfältig zu überdenken. Vorangegangene ausgiebige Resektionen im Bereich des Oro- oder Hypo-

pharynx können einen erneuten Eingriff unmöglich machen, wohingegen eine Laryngektomie nach früherer larynxerhaltender Resektion oder Radiochemotherapie häufig uneingeschränkt möglich ist. Falls eine erneute Resektion möglich ist, sollte diese mit dem Ziel einer kompletten Tumorresektion (R0) erfolgen.

Eine anschließende perkutane Strahlentherapie ist immer dann mit geringem Risiko akuter und später Nebenwirkungen möglich, wenn zuvor keine Strahlenbehandlung durchgeführt wurde, und sollte in nahezu jedem Fall eines Tumorrezidives unabhängig vom Resektionsstatus erfolgen. Nach inkompletter Tumorresektion (R1–2) und früherer Strahlentherapie ist das Risiko der erneuten Tumorprogression gegenüber den Spätfolgen einer nochmaligen Strahlenbehandlung in genauer Kenntnis der früher applizierten Strahlendosis sorgfältig abzuwägen. Zumeist werden 45–60 Gy Gesamtdosis appliziert, ggf. in hyperfraktionierter Form zur Reduktion der unerwünschten Spätfolgen. Kumulative Strahlendosen bis über 130 Gy sind bei ausreichend großem Abstand zwischen den beiden Behandlungsserien (> 12 Monate) und modernen Bestrahlungstechniken (IMRT, Stereotaxie u. a.) einsetzbar, wobei die Rate an schweren Komplikationen bis zu 40 % betragen kann (Sklerose von Mukosa und Bindegewebe, Trismus, Osteonekrose) [19, 25, 33, 34]. Neurologische Ausfälle oder lebensbedrohliche Folgen sind hingegen eine Rarität, da die Toleranzdosen der entsprechenden Gewebe von allen Radioonkologen genauestens beachtet werden (< 5 %) [5, 6, 19, 25, 39]. Eventuell muss auf die Mitbestrahlung des zervikalen Lymphabflusses verzichtet werden, um Überschneidungen mit zuvor bestrahlten Geweben zu vermeiden bzw. zu verringern, da das Risiko für späte unerwünschte Effekte durch die kumulative Dosis stark erhöht sein kann. Im Gegensatz zur initialen Therapie wird häufig auf eine elektive Strahlentherapie des lokoregionären Lymphabflusses verzichtet.

Begleitende systemische Chemo- und Antikörpertherapien orientieren sich in ihrer Aggressivität (Auswahl und Dosierung der Präparate) ebenfalls am Allgemeinzustand des Patienten [19, 33, 35]. In der Regel werden Platinderivate, 5-Fluorouracil, Taxane oder neuerdings auch Cetuximab eingesetzt. Die Auswahl und Abstimmung des Konzepts sollte ebenso wie die engmaschige Nachsorge der Patienten interdisziplinär erfolgen.

Finden sich die neuerlichen Karzinome in Bereichen, in denen eine erneute Resektion oder eine adäquat dosierte Radiotherapie nicht mehr möglich sind, kommen lediglich palliative Therapien infrage. Eine Infiltration und Obstruktion des Ösophagus kann mittels Laser, Stent, Afterloading bzw. perkutaner Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden. Die Wahl der Therapie richtet sich nach der Vorbehandlung, der Ausdehnung des Tumors und dem Allgemeinzustand des Patienten. Wird durch ein irresektables Rezidiv eine obere Einflusstauung verursacht, kommen eine perkutane Radio- ggf. auch Radiochemotherapie infrage. Auch hierbei richtet sich die Höhe der Strahlendosis nach der Art und Intensität der Vorbehandlung. Sie liegt zwischen 60–70 Gy, wenn zuvor keine Strahlenbehandlung erfolgte, und 40–45 Gy (eventuell in hyperfraktionierter Form [2 x 1,2 Gy], um die Gefahr später radiogener Effekte zu minimieren) [40]. Eine Besserung der Symptome ist in mehr als 70 % der Patienten zu erwarten, richtet sich aber nach der Höhe der Strahlendosis.

Bei isolierten Rezidiven in zervikalen Lymphknoten kommen ebenfalls chirurgische wie radioonkologische Therapien infrage, wenn möglich mit dem Ziel einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle [31, 45]. Begleitend zur Strahlentherapie kann auch hierbei eine Chemotherapie angewendet werden, um die lokoregionäre Wirkung zu verstärken (z. B. 5-Fluorouracil, Platinderivate, Taxane, Cetuximab).

Therapie von primär inkurablen Primärtumoren

Für Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand, aber mit lokalen Beschwerden eines nicht metastasierten, aber lokal fortgeschrittenen und damit nicht heilbaren Kopf-Hals-Tumor kommen eine lokale Strahlentherapie oder eine systemische Chemo- bzw. Antikörpertherapie infrage. Die Möglichkeiten der systemischen medikamentösen Therapie sind identisch mit denen in einer metastasierten Situation, während für die Strahlentherapie neben den klassischen, konventionell fraktionierten oder hyperfraktionierten Behandlungsschemata auch zeitlich stark verkürzte, der Lebenserwartung der Patienten entsprechende, hypofraktionierte Schemata infrage kommen. Hierbei werden Einzeldosen bis zu 6 Gy eingesetzt, mit verschiedenen Intervallen:

- 2 x 6,0 Gy pro Woche bis kumulativ 30 Gy
- 4 x 3,5 Gy an zwei Tagen hintereinander pro Monat bis zu Gesamtdosen von 42 Gy
- 5 x 3,125 Gy pro Woche bis kumulativ 50 Gy
- 2 x 3 Gy an zwei Tagen pro Woche bis kumulativ 48 Gy, im Einzelfall auch im Rahmen kombinierter Radiochemotherapien.

In etwa 80 % der Patienten ist mit einer Tumorremission und in mehr als 60 % mit einer Symptomlinderung zu rechnen. Das mediane Überleben liegt mit solchen Konzepten aufgrund der entsprechenden Selektion der Patienten bei bis zu 13 Monaten, mit besseren Ergebnissen für die höheren kumulativen Dosen und die kombinierten Therapien. Das 1- und das 3-Jahres-Überleben können fast 60 % bzw. fast 20 % erreichen [2, 26].

Therapie von Fernmetastasen

Fernmetastasen sind bei Kopf-Hals-Tumoren selten, treten aber bei längerem Überleben in bis zu 40 % der Patienten auf. Typische Orte hämatogener Fernmetastasen sind Lunge einschließlich Pleura (ca. 50 % der Filiae), Knochen (ca. 40 %), Leber (ca. 15 %), Haut (ca. 12 %) und Hirn (< 10 %). Auch die Lymphknoten des unteren Mediastinums und des Abdomens können befallen sein. Die Wahl der Therapie hängt ganz wesentlich von der Lage, Größe und Anzahl der Metastasen ab sowie von den möglichen Beschwerden des Patienten oder den drohenden Komplikationen (z. B. Querschnittsgefahr bei ausgedehnten Wirbelsäulenfiliae). Das therapeutische Vorgehen sollte unverzüglich interdisziplinär festgelegt werden (systemische medikamentöse Therapien, z. B. Chemo- bzw. Antikörpertherapien; lokale operative Verfahren bzw. perkutane Strahlentherapie) (Tabelle 1). In seltenen Fällen ist bei solitären Metastasen und großem Abstand zur Behandlung des Primärtumors sogar eine langfristige Rezidivfreiheit möglich. Einen Sonderfall stellen solitäre Lungenfiliae dar. Gelingt auch nach bioptischer Überprüfung und selbst nach Resektionen und gründlicher histopathologischer Untersuchung keine zuverlässige Klärung, sollte ein Tumor in der Lunge wie ein primäres Lungenkarzinom behandelt werden, um die Aussicht auf Heilung nicht zu vergebieren. Hier stehen operative Verfahren ebenso wie stereotaktische Strahlentherapien zur Verfügung.

Tabelle 1. Therapeutisches Vorgehen in Abhängigkeit von der Lage und Anzahl der Filiae.

Lage und Art der Filiae		Therapeutisches Vorgehen
Lunge	singulär	Resektion, wenn Zweitkarzinom nicht auszuschließen, oder Strahlentherapie
	multipel	systemische Chemotherapie
Knochen	singulär, ohne Beschwerden	Bisphosphonate, ggf. Strahlen- bzw. Chemotherapie
	singulär, mit Frakturgefahr oder neurologischen Defiziten	Operation bzw. Strahlentherapie, danach Bisphosphonate
	multipel	Bisphosphonate, ggf. Chemo-, Strahlen- oder Radionuklidtherapie
Leber		Chemotherapie, nur im Einzelfall lokale Therapien (Resektion, laserinduzierte Thermotherapie, stereotaktische Strahlentherapie o.a.)
Haut	umschrieben	Strahlentherapie
	diffus	Chemotherapie
Hirn	singulär	Chirurgie oder Radiochirurgie
	multipel	Ganzhirn-Strahlentherapie

Bei stark reduziertem Allgemeinzustand alleinige symptomatische bzw. supportive Therapie

In der Regel werden jedoch systemische Chemotherapien durchgeführt [11, 20, 37, 38, 46, 47]. Bereits 1977 wurde von *Wittes* et al. [48] erstmals in der lokal rezidierten Situation der Wirksamkeitshinweis für Cisplatin erbracht, in einer Pilotstudie nach damals ausgereizter Strahlentherapie. Die erste und bislang einzige Studie, in der eine Chemotherapie mit einer rein supportiven Maßnahme verglichen wurde, wurde im Jahr 1985 publiziert und zeigte einen Vorteil im medianen Überleben von 10 Wochen für die Monotherapie mit Cisplatin, bei einer allerdings hohen Ausschlussrate von 30 % und geringer statistischer Power [27]. Die damaligen supportiven Möglichkeiten sind mit den heutigen kaum zu vergleichen, weshalb jede der nachfolgenden Studien hinsichtlich eines Vorteils systemischer Tumortherapien mit entsprechender Vorsicht zu werten ist, denn ein Vergleich mit supportiven Maßnahmen wurde nicht mehr vorgenommen.

Betrachtet man die Veröffentlichungen der letzten 30 Jahre, so zeichnet sich kaum ein Fortschritt bezüglich der Verbesserung des Gesamtüberlebens ab. Kombinationen aus zwei Zytostatika zeigten sich in Hinblick auf das Überleben Monotherapien gegenüber nicht überlegen und verursachten zumeist signifikant höhere Toxizitäten. Unterschiede im

Tumoransprechen spiegeln sich in der Regel nicht im Überleben wider. Nur wenige Patienten überleben länger als ein Jahr. Die medianen Überlebenszeiten liegen zwischen 5 und 10 Monaten.

Vermorken et al. [46] konnten zum ersten Mal für lokal rezidierte bzw. metastasierte Kopf-Hals-Tumoren durch den zusätzlichen Einsatz einer zielgerichteten Therapie auf den EGF-Rezeptor (Cetuximab) einen Gewinn an Überlebenszeit erzielen, nachdem zuvor für die Monotherapie mit dem Antikörper in chemorefraktärer Situation Remissionsraten von gut 10 % erreicht wurden. Preis für den knapp 3-monatigen Überlebensvorteil waren erhöhte Hauttoxizitäten und Sepsis (Tabelle 2). Eine nachfolgende Studie mit einem randomisiert eingesetzten humanen EGFR-Antikörper (Panitumumab) erbrachte nur noch eine höhere Remissionsrate, jedoch keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie [47]. Hier lag jedoch bei identischen Einschlusskriterien wie in der vorangegangenen Studie auch bei alleiniger Chemotherapie ein besseres medianes Überleben vor, was Fragen nach der statistischen Sicherheit des 2,7-monatigen Überlebensvorteils und möglichen Selektionskriterien der Patienten aus der ersten Studie aufwirft.

Tabelle 2. Chemo- und Antikörpertherapien bei systemisch metastasierten Kopf-Hals-Tumoren.

Autor	n	CTx-Regime	Med. ÜLZ	Gesamtansprechrate (CR + PR)
Wittes RE 1977	26	Cisplatin		30 %
Hong WK 1983	44	MTX Cisplatin	6,1 Mo. 6,3 Mo.	23,5 % 28,6 %
Grose WE 1985	100	MTX Cisplatin	5 Mo. 4,5 Mo.	16 % 8 %
Morton RP 1985	116	BSC Cisplatin Bleomycin Cisplatin/Bleomycin	2 Mo. 4 Mo. 3 Mo. 4 Mo.	
Forastiere AA 1992	277	Cisplatin, 5-FU Carboplatin, 5-FU MTX	6,6 Mo. 5,0 Mo. 5,6 Mo.	32 % sig. 21 % sig. 10 %
Jacobs C 1992	259	Cisplatin + 5-FU Cisplatin 5-FU	5,5 Mo. 5,0 Mo. 6,1 Mo.	32 % sig. 17 % 13 %
Clavel M 1994	382	Cisplatin, MTX, Bleomycin, Vincristin Cisplatin, 5-FU Cisplatin	6,5 Mo. 6,5 Mo. 6,5 Mo.	34 % sig. 31 % sig. 15 %
Gibson MK 2005	218	Cisplatin, 5-FU Cisplatin, Paclitaxel	8,7 Mo. 8,1 Mo.	27 % 26 %
Vermorken JB 2008	442	Cisplatin, 5-FU, Cetuximab Cisplatin, 5-FU	10,1 Mo. sig. 7,4 Mo.	30 % sig. 20 %
Vermorken JB 2013		Cisplatin, 5-FU, Panitumumab Cisplatin, 5-FU	11,1 Mo. 9,0 Mo.	36 % sig. 25 %

sig. = signifikant

Als Standard der palliativen, systemischen Therapie kann aufgrund der Datenlage aktuell die Kombination aus

- Cisplatin (Tag 1: 100 mg/m²) oder Carboplatin (Tag 1: AUC 5)
- 5-FU (Tag 1–4: 1000 mg/m²)
- Cetuximab (initial 1 x 400 mg/m²; danach wöchentlich 250 mg/m²)

mit bis zu 6 Zyklen gelten. Die Hinzunahme des Antikörpers scheint zu keiner schlechteren sozialen Einbindung und Lebensqualität zu führen [26].

In der Zweitlinientherapie gibt es keinen Standard. Es kommen zur Zeit Cetuximab in Kombination mit Cisplatin oder Paclitaxel in Frage, wenn der

Antikörper initial nicht eingesetzt wurde [16, 20] oder Monotherapien bzw. Zweierkombinationen klassischer Chemotherapeutika (Carboplatin und Paclitaxel; Cisplatin und Paclitaxel; Cisplatin und 5-FU; Docetaxel; Methotrexat; Vinorelbine, u. a.). Dabei sind grundsätzlich der Wunsch des Patienten und dessen Alter, Allgemein- und Ernährungszustand zu berücksichtigen. Grundsätzlich fehlt für jede Zweitlinientherapie bislang der Beweis einer Lebensverlängerung. Eine Einschränkung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen sollte vor diesem Hintergrund in jedem Fall vermieden werden. Daher haben neuere Kombinationen und Antikörpertherapie außerhalb von Studien derzeit keinen Platz in der palliativen Zweitlinientherapie [7, 29].

Prognose von Rezidivtumoren, Zweitkarzinomen und Metastasen

Werden Zweitkarzinome oder lokoregionäre Tumorrezidive frühzeitig erkannt, können kurative, ggf. auch multimodale Therapien eingeleitet werden. Mit alleinigen systemischen Chemotherapien können trotz guter Remissionsraten (bis 70 %) nur 2-Jahres-Überlebensraten bis zu 20 % erzielt werden [5, 20, 40]. Das mediane Überleben bei Tumorrezidiven oder Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich liegt bei ca. 10 Monaten [10, 11, 13, 14, 38, 46]. Durch eine simultane Radiochemotherapie und durch ein radikales chirurgisches Vorgehen, ggf. sogar in Kombination mit adjuvanten Therapien, gelingt eine Steigerung bei günstigen Risikofaktoren (geringer Gewichtsverlust und guter Allgemeinzustand des Patienten, langer Zeitraum bis zum Tumorrezidiv, funktionell sinnvoll resektable Tumoren, initial frühes Tumorstadium, gut differenziertes Karzinom) [1, 3] auf 2-Jahres-Überlebensraten von bis zu 50 % und ein medianes Überleben zwischen 15 und 38 Monaten [19, 25, 29, 32–35, 43, 44], in Einzelfällen bis zu einem 4-Jahres-Überleben von 40 % [6]. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten durch eine umfassende Diagnostik sollte interdisziplinär vorgenommen werden, um den Patienten bei Bedarf diese kurativen Optionen anbieten zu können [1, 3, 8, 15, 18].

Bei Fernmetastasen kommen hingegen nur palliative Maßnahmen infrage, sodass die Einleitung einer onkologischen Therapie sorgfältig überdacht werden muss. Hier steht ein möglichst langer Erhalt einer guten Lebensqualität im Vordergrund, nicht der mit vielen Nebenwirkungen erkaufte Zugewinn weniger Wochen an Lebenserwartung. Die mediane Lebenserwartung liegt bei lediglich 5–10 Monaten, das 1-Jahres-Überleben zwischen 10–35 % [4, 12, 13, 38, 46].

Literatur

- Agra IMG, Carvalho AL, Ulbrich FS et al (2006) Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 28: 107–113
- Al-mamgani A, Tans L, van Rooij PH et al (2009) Hypofractionated radiotherapy denoted as the „Christie scheme“: an effective means of palliating patients with head and neck cancers not suitable for curative treatment. *Acta Oncol* 48: 562–570
- Argiris A, Li Y, Forastiere A (2004) Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 101: 2222–2228
- Bourhis J, Rivera F, Mesia RF et al (2006) Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 24: 2866–2872
- Dawson LA, Myers LL, Bradford CR et al (2001) Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 377–385
- De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P et al (2001) Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 91: 2071–2076
- Denaro N, Russi EG, Adamo V et al (2014) State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head neck cancer: news from 2013. *Oncology* 86: 212–229
- Dietl B, Marienhagen J, Schaefer C et al (2007) Häufigkeit und Topographie von Fernmetastasen bei Patienten mit HNO-Tumoren und ihre Konsequenzen für das prätherapeutische Staging. *Strahlenther Onkol* 183: 138–143
- Duprez F, Berwouts D, Madani I et al (2014) High-dose reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for recurrent head-and-neck cancer: disease control, survival and toxicity. *Radiother Oncol* 10.1016/j.radonc.2014.04.018
- Galetta D, Giotta F, Rosati G et al (2005) Carboplatin in combination with raltitrexid in recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicentre phase II study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *Anticancer Res* 25: 4445–4449
- Gedlicka C, Formanek M, Selzer et al (2002) Phase II study with docetaxel and cisplatin in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncology* 63: 145–150
- Gold KA, Lee HY, Kim ES (2009) Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 115(5): 922–935
- Grau JJ, Caballero M, Verger E et al (2008) Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 129(11): 1294–1299
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM et al (2005) Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 23: 5578–5587
- Heron DW, Andrade RS, Beriwal S et al (2008) PET-CT in radiation oncology. *Am J Clin Oncol* 31: 352–362
- Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H et al (2012) Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 23: 1016–1022

- 17 Hsu YB, Chu PY, Liu JC et al (2008) Role of chest computed tomography in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 134: 1050–1054
- 18 Inohara H, Enomoto K, Tomiyama Y et al (2008) The role of CT and 18F-FDG-PET in managing the neck in node-positive head and neck cancer after chemoradiotherapy. Acta Otolaryngol 129(8): 893–899
- 19 Janot F, de Raucourt D, Benhamau E et al (2008) Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. J Clin Oncol 26: 5518–5523
- 20 Jiménez B, Trigo JM, Pajares BI et al (2013) Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. Oral Oncol 49: 182–185
- 21 Langer CJ, Jennings T, DeConti RC et al (2004) Phase II evaluation of 96-hour paclitaxel infusion in advanced (recurrent or metastatic) squamous cell carcinoma of the head and neck: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer Invest 22: 823–831
- 22 Lell M, Baum U, Greess H et al (2000) Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. Eur J Radiol 33: 239–247
- 23 Liciardello JTW, Spitz MR, Hung WK (1989) Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. Int J Radiation Oncology Biol Phys 17: 467–476
- 24 Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR et al (2000) Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. J Clin Oncol 18: 651–658
- 25 Mendenhall WM, Mendehall CM, Malyapa RS et al (2008) Re-irradiation of head and neck carcinoma. Am J Clin Oncol 31: 393–398
- 26 Mesía R, Rivera F, Kawecki A et al (2010) Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 21: 1967–1973
- 27 Monnier L, Touboul E, Durdux C et al (2013) Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. Head Neck 35: 1683–1688
- 28 Morton RP, Rugman F, Dorman EB et al (1985) Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. Cancer Chemother Pharmacol 15: 283–289
- 29 Nakamura T, Kodaira T, Tachibana H et al (2008) Chemoradiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. Jpn J Clin Oncol 38: 803–809
- 30 Pagedar NA, Gilbert RW (2009) Selective neck dissection: a review of the evidence. Oral Oncol 45(4-5): 416–420
- 31 Paleri V, Kelly CG (2008) Re-irradiation with concurrent chemotherapy in recurrent head and neck cancer: a decision analysis model based on a systemic review. Clin Otolaryngol 33: 331–337
- 32 Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB et al (2009) The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(5): 1342–1347
- 33 Roh KW, Jang JS, Kim MS et al (2009) Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(5): 1348–1355
- 34 Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ et al (2006) Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 382–391
- 35 Scher RL, Esclamado RM (2009) Organ and function preservation: the role of surgery as the optimal primary modality or as salvage after chemoradiation failure. Sem Radiat Oncol 19: 17–23
- 36 Schöffski P, Catime G, Planting AS et al (1999) Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC early clinical studies group. Ann Oncol 10: 119–122
- 37 Shin DM, Khuri FR, Glisson BS et al (2001) Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 91: 1316–1323
- 38 Spector JG, Sessions DG, Haughey BH et al (2001) Delayed regional metastases, distant metastases, and secondary primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. Laryngoscope 111: 1079–1087
- 39 Spencer SA, Harris J, Wheeler RH et al (2001) RTOG 96-10: Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51: 1299–1304
- 40 Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ et al (1999) The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. Eur J Nucl Med 26: 767–773
- 41 Strojjan P, Corry J, Eisbruch A et al (2013) Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. Head Neck [Epub ahead of print 2013 Nov 7]. doi: 10.1002/hed.23542
- 42 Studer G, Graetz KW, Glanzmann C (2008) Outcome in recurrent head neck cancer treated with salvage-IMRT. Radiat Oncol 3: 43
- 43 Sulman EP, Schwartz DL, Le TT et al (2009) IMRT reirradiation of head and neck cancer – disease control and morbidity outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73: 399–409

- 44 Van der Putten L, van den Broek GB, de Bree R et al (2009) Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck* 31(5): 593–603
- 45 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359: 1116–1127
- 46 Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I et al (2013) Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-labelled phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14: 697–710
- 47 Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J et al (1977) Cis-Dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 61: 359–366

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

Dr. José Carmelo Pérez Álvarez
Universitätsklinikum Regensburg
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Prof. Dr. Wolfgang Arnold
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Thomas Auberger
Klinikum Traunstein
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein

Prof. Dr. Shahnaz-Christina Azad
Klinikum der Universität München
Klinik für Anästhesiologie, Leitung der
interdisziplinären Schmerzambulanz und Tagesklinik
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Philipp Baumeister
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Claudia Bausewein
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Sven Becker
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Claus Belka
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dipl.-Psych. Petra Berg
IFT Psychotherapeutische Ambulanz
München Schwabing
Leopoldstraße 146, 80804 München

Prof. Dr. Alexander Berghaus
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Carola Berking
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie
Frauenlobstraße 9–11, 80337 München

PD Dr. Christian Betz
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Antje Beyer-Koczorek
Klinikum der Universität München
Klinik für Anästhesiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Henning Bier
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Wolfgang Böcker
Klinikum der Universität München
Klinik für Allgemeine, Unfall-,
Hand- und Plastische Chirurgie
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Prof. Dr. V. Bonkowsky
Klinikum Nord
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90340 Nürnberg

Dr. Peter Breinl
Kreisklinik München-Pasing
Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Steinerweg 5, 81241 München

PD Dr. Steffi Brockmeier
Universitätsklinik Basel
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Ambulanz für Pädaudiologie
Hebelstraße 10, CH-4031 Basel

Prof. Dr. F.X. Brunner
Zentralklinikum Augsburg
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

PD Dr. Martin Canis
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. C.-P. Cornelius
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Dr. M. Ehrenfeld
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Jutta Engel
Klinikum der Universität München
IBE Tumorregister
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner
Klinikum der Universität München
Institut für Klinische Radiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Wolfgang Fendler
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Wilhelm Flatz
Klinikum der Universität München
Institut für Klinische Radiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Stefanie Galler
Hämato-Onkologie ausgelagerte Praxisräume am
Klinikum Pasing
Steinerweg 3a, 81241 München

PD Dr. Ute Ganswindt
Klinikum der Universität München
Klinik für Strahlentherapie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Andreas Gärtner
Klinikum der Universität München
Klinik für Anästhesiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Simone Graf
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Birgit Haberland
Klinikum der Universität München
Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. h. c. Tamás Hacki
Universitätsklinikum Regensburg
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Abteilung für Phoniatrie/Pädaudiologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Dr. Sigurd Hafner
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Dr. Berenike v. Harrach
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Ulrich Harréus
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde/
Kopf- und Halschirurgie
Kirchfeldstraße 40, 40217 Düsseldorf

Dr. Christoph Heiden
Druckkammerzentrum Traunstein
Institut für kontrollierte hyperbare Sauerstoffbehand-
lung und Tauchmedizin im Klinikum Traunstein
Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein

Dr. Manal Heiden
Druckkammerzentrum Traunstein
Institut für kontrollierte hyperbare Sauerstoffbehand-
lung und Tauchmedizin im Klinikum Traunstein
Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein

Dr. Dr. R. Hesse
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik III
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. C. Hintschich
Klinikum der Universität München
Augenklinik
Mathildenstraße 8, 80336 München

Prof. Dr. H. Höfler
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Pathologisches Institut
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Stephan Ihrler
Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie
Bayerstraße 69, 80335 München

Prof. Dr. Anselm Kampik
Klinikum der Universität München
Augenklinik
Mathildenstraße 8, 80336 München

PD Dr. Ulrich Keller
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
III. Medizinische Klinik – Hämatologische Tagesklinik
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. Dr. Marco Kesting
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Thomas Kirchner
Klinikum der Universität München
Institut für Pathologie
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. Ulrich Kisser
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Irmtrud Kleff
Klinikum Traunstein
Abteilung für Strahlentherapie
Cuno-Niggel-Straße 3, 83278 Traunstein

Prof. Dr. Norbert Kleinsasser
Universitätsklinikum Würzburg
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenkrankheiten
Josef-Schneider-Straße 11, 97080 Würzburg

Dr. Annemarie Klingenstein
Klinikum der Universität München
Augenklinik
Mathildenstraße 8, 80336 München

Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. L. Kovacs
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Plastische
Chirurgie und Handchirurgie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. Marcus Kremer
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. Christian Kunte
Artemed Fachklinik München GmbH & Co. KG
Mozartstraße 14a–16, 80336 München

Dr. Ulrich Langenkamp
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
III. Medizinische Klinik – Hämatologische Tagesklinik
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Georg Ledderose
Klinikum der Universität München
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Andreas Leunig
HNO-Zentrum-Starnberg
Prinzenweg 1, 82319 Starnberg

Dr. Jürgen Lutz
Klinikum der Universität München
Abteilung für Neuroradiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Dr. Gerson Mast
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. Hans-Günther Machens
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Plastische
Chirurgie und Handchirurgie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Christoph Matthias
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz

Dr. Claus-Martin Mayer
Zahnarztpraxis für Oralchirurgie
Würmtalstraße 124, 81375 München

Dr. Martin Mollenhauer
Technische Universität München
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. Arthur J. Mueller
Klinikum Augsburg
Augenklinik
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Prof. Dr. Ulrich Müller-Lisse
Klinikum der Universität München
Institut für Klinische Radiologie
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Andreas Neff
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Universitätsklinikum Marburg
Baldingerstraße, 35043 Marburg

Dr. Martin Nentwich
Klinikum der Universität München
Augenklinik
Mathildenstraße 8, 80336 München

PD Dr. H. Niedermayer
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Dennis Nowak
Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. Volkmar Nüssler
Klinikum der Universität München
Tumorzentrum München
Pettenkoferstraße 8a, 80336 München

Prof. Dr. Fuat Oduncu
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik – Onkologie
Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. Dr. Sven Otto
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Dr. Christoph Pache
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Dr. Monika Panzer
Krankenhaus Weilheim
Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. Alexandros Papachristofilou
Universitätsspital Basel
Klinik für Radiologische Onkologie
Petersgraben 4, CH-4031 Basel

Prof. Dr. P. E. Petrides
Hämatologische Gemeinschaftspraxis
Zweibrückenstraße 2, 80331 München

Dr. Anja Pickhard
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Steffi Pigorsch
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Barbara Pöllinger
Strahlentherapie Nymphenburg
im Diagnose- und Therapiezentrum Nymphenburg
Franz-Schrank-Straße 2, 80638 München

Dr. Maren Polus
Berliner Platz 8, 44579 Castrop-Rauxel

Dr. Doris Pouget-Schors
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Psychoonkologische Ambulanz
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Florian Probst
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Dr. Walter Rachinger
Klinikum der Universität München
Neurologische Klinik und Poliklinik
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. M. Rath
Klinikum Landshut GmbH
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Robert-Koch-Straße 40, 84034 Landshut

Prof. Dr. Maximilian Reiser
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Maximilian Reiter
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Michael Reitmeier
Städtisches Krankenhaus Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. Peter Rexrodt
Radiologie Mühleninsel
Mühlenstraße 4, 84028 Landshut

PD Dr. Barbara Röper
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Christoph Salat
Praxis für Hämato-Onkologie
Winthirstraße 7, 80639 München

PD Dr. Ulrich Schaller
Praxis für Augenheilkunde
Augenoperations Zentrum München
Nymphenburger Straße 45, 80335 München

Dr. Heike Scheithauer
Klinikum der Universität München
Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. D. Schick
Praxis für Hämatologie und Onkologie
St Bonifatius-Straße 5, 81541 München

Dr. Dr. Sebastian Schiel
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
im Pferseepark
Franz-Kobinger-Straße 7a, 86157 Augsburg

Dr. Anne Schlesinger-Raab
Klinikum der Universität München
IBE Tumorregister
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Irene Schmid
Klinikum der Universität München
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Leiterin der Abt. für Hämatologie und Onkologie
Lindwurmstraße 4, 80337 München

Dr. Friederike Schmidt
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität
Neurologische Klinik und Poliklinik
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Gabriele Schubert-Fritschle
Klinikum der Universität München
IBE Tumorregister
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. Maria Schuster
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Vanessa Siedek
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Axel Siefert
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. Wieland Sommer
Klinikum der Universität München
Institut für klinische Radiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Christoph Straube
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. Markus Suckfüll
Krankenhaus Martha-Maria
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Wolftrathhauserstraße 109, 81479 München

Dr. Iris Tiggemann
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. J.-Ch. Tonn
Klinikum der Universität München
Neurochirurgische Klinik
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Matthias Tröltzsch
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a, 80337 München

Prof. Dr. R. Voss
Zentralklinikum Augsburg
Abteilung für Strahlentherapie
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg

Dr. Andreas Völkl
Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik, Hämato-Onkologie
Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. Christoph Weiler
Fachärztliche Berufsausübungsgemeinschaft für
Pathologie und Molekularpathologie
Hackstraße 61, 70190 Stuttgart

Prof. Dr. Eberhard Wilmes
Städtisches Krankenhaus Schwabing
Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. Dr. Klaus Dietrich Wolff
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Hans-Joachim Wypior
Klinikum Landshut
Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Robert-Koch-Straße 40, 84034 Landshut

PD Dr. Pamela Zengel
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Frank Zimmermann
Universitätsspital Basel
Klinik für Radiologische Onkologie
Petersgraben 4, CH-4031 Basel

Prof. Dr. Bernhard Zwißler
Klinikum der Universität München
Klinik für Anästhesiologie
Marchioninistraße 15, 81377 München

