



# Pharynx- und Larynxtumoren

Autoren:

R. Zimmermann (Sprecher)

W. Budach

F. Dammann

H. Einsele

C. v. Ohle

H. Preßler

P. Ruck

M. Wehrmann

H.-P. Zenner

Gedruckt mit  
freundlicher  
Unterstützung durch  
die Firmen

Hoffmann-La Roche  
AG, Grenzach-  
Wyhlen

Medizinische  
Ernährung R. Kreim,  
Lichtenstein

Servox AG, Troisdorf

Karl Storz GmbH &  
Co. KG, Tuttlingen

Dezember 2003

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter <http://www.itz-tuebingen.de/itzillon.html>

#### Bereits erschienen:

- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (2. Aufl., November 1999)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl., Juli 2003)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom (2. Aufl., August 2003)
- Lymphome (1. Aufl., März 2002)
- Magenkarzinom (2. Aufl., September 2001)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Mammakarzinom (3. Aufl., September 2003)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996/vergriffen)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (4. Aufl., August 2003)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (11. Aufl., August 2003)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)

#### In Vorbereitung:

- Hämatologische Neoplasien
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Malignes Melanom (2. Aufl.)
- Mund- und Gesichtstumoren
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Prostatakarzinom
- Schilddrüsenkarzinom
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)

#### Impressum

Herausgeber:  
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen  
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität  
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen  
Telefon: (07071) 29-85235/ -85236  
Telefax: (07071) 29-5225  
E-mail: [itz@med.uni-tuebingen.de](mailto:itz@med.uni-tuebingen.de)  
[www.itz-tuebingen.de](http://www.itz-tuebingen.de)

Redaktion:  
Dr. med. Rainer Zimmermann (Sprecher der Arbeitsgruppe)  
Dr. med. Nicola Weidner (Koord. Ärztin)  
Helmut Braunwald / Jan Wohlers / Friederike de Pay (Geschäftsstelle des ITZ)  
Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.



## Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefasste, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet. Es werden dabei vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Grunde gelegt und auf dem Hintergrund der regionalen Spezifika adaptiert.

Unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen soll auf dieser Grundlage der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muss sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in Therapieprotokollen gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 07071/29-85235, Telefax: 07071/29-5225 oder auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter [www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html](http://www.itz-tuebingen.de/itzarzt.html).

Professor Dr. L. Kanz  
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund  
Sekretär des Tumorzentrums



## Vorwort des Sprechers

Die vorliegende 1. Auflage der Therapieempfehlungen „Pharynx- und Larynx Tumoren“ des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen stellt in kompakter Form die wichtigsten Aspekte zur Diagnostik, Pathologie und Therapie der ausgewählten Tumorentitäten dar.

Die Diagnostik und Therapie von Patienten mit bösartigen Tumoren des Pharynx und Larynx ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Ursächlich hierfür ist die Anatomie der Kopf-Hals-Region, wo sich auf engstem Raum die unterschiedlichsten Tumorentitäten entwickeln können. Selbst bei gleicher Histologie eines malignen Tumors verändert sich die Prognose dramatisch, wenn der Tumor nur 1 bis 2 cm an einem anderen anatomischen Bezirk lokalisiert ist. Exemplarisch zeigt sich dies am Kehlkopfkarcinom, das in Abhängigkeit vom Tumorstadium eine gute Prognose hat, im Gegensatz zum häufig nur 1 cm entfernt lokalisierten Hypopharynxkarzinom, das eine schlechte Prognose hat.

Die Symptome der dargestellten Tumorentitäten sind je nach Lokalisation äußerst unterschiedlich und werden oft aufgrund der schwierigen Anatomie trotz ärztlicher Untersuchungen nicht erkannt oder fehlinterpretiert, bis sie leider zu häufig inkurable Dimensionen angenommen haben. Es wurde deshalb versucht, in der vorliegenden Therapieempfehlung die Klinik, die Symptomatologie und auch die Prognose der Tumorentitäten etwas stärker herauszuarbeiten, um die Kollegen zu sensibilisieren. Gleichzeitig haben wir Wert darauf gelegt, die bestehenden nationalen Leitlinien der Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Kopf- und Hals-Chirurgie zu berücksichtigen.

Die grundsätzliche Einbindung der akademischen Lehrkrankenhäuser in die interdisziplinären Arbeitsgruppen und das Bestreben die Empfehlungen aktuell zu halten, hat die Arbeit geprägt. Die Arbeitsgruppen werden größer, die Abstimmungsprozesse dadurch langwieriger und komplexer, aber der gefundene Konsens hat dadurch ein breites Fundament und genießt demgemäß eine größere Akzeptanz.

Die Arbeitsgruppe hat sich sehr intensiv und kooperativ mit der Thematik befasst – ich möchte allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihre kritischen Diskussionsbeiträge sowie ihr Engagement bei der Erstellung dieser Therapieempfehlungen sehr herzlich danken.

Die Autoren hoffen, dass wir Ihnen mit diesem Heft Ihre tägliche Arbeit, insbesondere in der Diagnostik, erleichtern können und dass Sie diese Broschüre als nützlich und praxisrelevant empfinden. Für kritische Anmerkungen und Hinweise zur Verbesserung sind wir natürlich sehr dankbar.

Tübingen, im Dezember 2003

Dr. R. Zimmermann  
Sprecher der Arbeitsgruppe  
„Pharynx- und Larynx Tumoren“



## Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>Allgemeines</b> .....	1
1.	TNM-Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase) .....	1
2.	C-Faktor .....	2
3.	Halslymphknoten-Metastasen (Plattenepithelkarzinom) .....	3
4.	R-Faktor (Residualtumor) .....	4
5.	Gewebsentnahme durch den Operateur .....	4
6.	Histopathologisches Grading .....	4
7.	Bildgebende Diagnostik .....	4
8.	Chirurgische Therapie .....	6
9.	Radiotherapie (Strahlentherapie) .....	7
10.	Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie .....	8
11.	Zytostatische Chemotherapie .....	9
12.	Prätherapeutische Sicherung der Ernährung .....	9
13.	Zahnärztliche Begleittherapie radiotherapeutisch behandelter Patienten .....	10
<b>II.</b>	<b>Maligne Tumoren des Pharynx</b> .....	14
<b>II.1.</b>	<b>Maligne Tumoren des Nasopharynx</b> .....	14
A.	Einführung .....	14
1.	Inzidenz .....	15
2.	Prognose und Letalität .....	15
3.	Ätiologie .....	15
4.	Vorsorge .....	16
5.	Differentialdiagnose .....	16
B.	Klassifikation und Stadieneinteilung .....	16
1.	Stadien .....	17
2.	Histologie .....	17
C.	Klinik .....	17
D.	Diagnostik .....	20
E.	Therapie .....	20
F.	Nachsorge .....	20



<b>II.2</b>	<b>Maligne Tumoren des Oropharynx</b>	21
A.	Einführung	21
1.	Inzidenz	21
2.	Prognose und Letalität	21
3.	Ätiologie	21
4.	Vorsorge	22
5.	Differentialdiagnose	22
B.	Klassifikation und Stadieneinteilung	22
1.	Stadien	23
2.	Histologie	23
C.	Klinik	24
D.	Diagnostik	24
E.	Therapie	24
1.	Chirurgische Therapie	24
2.	Strahlentherapie	25
3.	Chemotherapie	25
4.	Spezielle Aspekte der Therapieentscheidung	25
F.	Nachsorge	26
<b>II.3</b>	<b>Maligne Tumoren des Hypopharynx</b>	27
A.	Einführung	27
1.	Inzidenz	27
2.	Prognose und Letalität	27
3.	Ätiologie	28
4.	Vorsorge	28
5.	Differentialdiagnose	28
B.	Klassifikation und Stadieneinteilung	29
1.	Stadien	29
2.	Histologie	30
C.	Klinik	30
D.	Diagnostik	30



E.	Therapie .....	31
1.	Chirurgische Therapie .....	31
2.	Strahlentherapie .....	31
F.	Nachsorge .....	32
<b>III.</b>	<b>Maligne Tumoren des Larynx .....</b>	<b>33</b>
A.	Einführung .....	33
1.	Inzidenz .....	34
2.	Prognose und Letalität .....	35
3.	Ätiologie .....	35
4.	Vorsorge .....	36
5.	Differentialdiagnose .....	36
B.	Klassifikation und Stadieneinteilung .....	37
1.	Stadien .....	38
2.	Histologie .....	39
C.	Klinik .....	40
D.	Diagnostik .....	41
E.	Therapie .....	41
1.	Chirurgische Therapie .....	41
2.	Strahlentherapie .....	43
3.	Chemotherapie .....	44
F.	Rehabilitation und Nachsorge .....	45
<b>IV.</b>	<b>Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom) .....</b>	<b>49</b>
A.	Einführung .....	49
1.	Inzidenz .....	50
2.	Prognose und Letalität .....	50
3.	Ätiologie .....	50
4.	Vorsorge .....	51
5.	Differentialdiagnose .....	51



B.	Klassifikation und Stadieneinteilung .....	52
1.	Stadien .....	52
2.	Histologie .....	52
C.	Klinik .....	52
D.	Diagnostik .....	52
E.	Therapie .....	53
1.	Chirurgische Therapie .....	53
2.	Strahlentherapie .....	53
3.	Chemotherapie .....	54
F.	Nachsorge .....	54
G.	Schlussbemerkung .....	54
<b>V.</b>	<b>Nachsorge</b> .....	<b>55</b>
1.	Nachsorge von Patienten mit Kopf-/Hals-Tumoren .....	55
2.	Nachsorgezeitraum .....	56
3.	Zusammenschau zwischen Klinik und Praxis .....	57
3.1	Zahnärztliche Betreuung bestrahlter Patienten in der Nachsorge ....	57
4.	Zusammenfassung .....	57
<b>VI.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>60</b>
<b>VII.</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>63</b>
<b>VIII.</b>	<b>Mitglieder der Arbeitsgruppe „Pharynx- und Larynxtumoren“</b>	<b>64</b>



## I. Allgemeines\*

Bösartige Tumoren des Kopf-/Hals-Bereiches werden in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und histologischem Typ unterschiedlich behandelt. Als Behandlungsverfahren stehen neben der Operation die Radiotherapie und in geringerem Umfang die Chemotherapie zur Verfügung. Die Therapie muss individuell für jeden Patienten festgelegt werden.

Zur Wahl des adäquaten Behandlungsverfahrens und zur exakten Dokumentation als Voraussetzung für den Vergleich von Therapieergebnissen ist eine Tumorklassifikation und eine Bestimmung der Tumorentität notwendig. Ärzte, die sich mit der Diagnostik und Therapie maligner Kopf-/Hals-Tumoren beschäftigen, müssen die Kriterien der Tumorklassifikation kennen und sich nach den Maßgaben der Qualitätssicherung in der Onkologie richten. Eine basis- und organspezifische Dokumentation ist notwendig (vgl. ADT, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren).

Die im Folgenden gegebenen Therapieempfehlungen werden nicht durch Literaturangaben gestützt, da die Therapieergebnisse einzelner Institutionen nur schwer bzw. nicht miteinander vergleichbar sind. Zudem fehlen meist die Resultate prospektiver, multizentrischer Studien. Die Therapieempfehlungen beziehen sich auf die gängige Lehrmeinung und die klinische Erfahrung einer Expertenkommission, die sich aus Kopf-Hals-Chirurgen, Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgen, Strahlentherapeuten, internistischen Onkologen und Dermatologen zusammensetzt. Ferner wurde die gängige wissenschaftliche Literatur berücksichtigt.

### 1. TNM-Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase)

Die Klassifikation der Tumoren erfolgt nach dem TNM-System der UICC (TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage, 2002).

Der Zusatz p (pathologisch) vor dem Tumorstadium bedeutet, dass die Klassifikation nach der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates erhoben wurde. Sie kann sich von der primär angegebenen klinischen Klassifikation unterscheiden. Die Mitglieder der Konsensuskommission sind der Ansicht, dass das TNM-System nicht ausschließlich Grundlage der therapeutischen Entscheidung sein kann und ständig weiterentwickelt werden muss.

---

(\*) Die Punkte 1–11 dieses Kapitels basieren auf den verabschiedeten Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie unter Beratung der Deutschen Gesellschaft für Radiologie (6/1999).



**TNM: Klinische Klassifikation****T-Klassifikation (Primärtumor)**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1–T4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors

**N-Klassifikation (Regionäre Lymphknotenmetastasen)**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1–N3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten

**M-Klassifikation (Fernmetastasen)**

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n), kann ergänzt werden durch Bezeichnung des Organs (z. B. pul für Lunge)

**pTNM: Pathologische Klassifikation****pT-Klassifikation (Primärtumor)**

pTX	Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden
pT0	Kein histologischer Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1–T4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei histologischer Untersuchung

**pN-Klassifikation (Regionäre Lymphknotenmetastasen)**

pNX	Regionäre Lymphknoten können histologisch nicht beurteilt werden
pN0	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen
pN1–N3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten bei histologischer Untersuchung

**pM-Klassifikation (Fernmetastase)**

pMX	Fernmetastasen können mikroskopisch nicht beurteilt werden
pM0	Mikroskopisch keine Fernmetastasen
pM1	Mikroskopisch Fernmetastasen(n), kann ergänzt werden durch Bezeichnung des Organs (z. B. pul für Lunge)

**2. C-Faktor**

Der C-Faktor (Certainty) bedeutet die Zuverlässigkeit der Klassifikation durch die verwendeten diagnostischen Methoden.

C1	Ergebnisse durch diagnostische Standardmethoden
C2	Ergebnisse durch spezielle diagnostische Maßnahmen, z. B. Endoskopie, CT, MRT, Sonographie
C3	Ergebnisse aufgrund operativer Exploration inkl. Biopsie und Zytologie
C4	Ergebnisse durch definitive Chirurgie und pathologische Untersuchung
C5	Ergebnisse durch Autopsie



### 3. Halslymphknoten-Metastasen (Plattenepithelkarzinom)

Es werden verschiedene Lymphknotengruppen in den Kopf-/Hals-Regionen unterschieden, die je nach Lokalisation des Primärtumors befallen sein können:

- Submentale Lymphknoten
- Submandibuläre Lymphknoten
- Cranio-juguläre Lymphknoten
- Medio-juguläre Lymphknoten
- Caudo-juguläre Lymphknoten
- Dorsozervikale (Accessorius) Lymphknoten
- Supraklavikuläre Lymphknoten
- Präalaryngeale und paratracheale Lymphknoten
- Retropharyngeale Lymphknoten
- Parotideale Lymphknoten
- Bukkale Lymphknoten
- Retroaurikuläre und okzipitale Lymphknoten

#### **N-Klassifikation aller Kopf-/Hals-Tumoren außer denen des Nasopharynx und der Schilddrüse**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
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

#### **N-Klassifikation Nasopharynx**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in unilateralen Lymphknoten über der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten über der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten größer 6 cm oberhalb der Supraklavikulargrube
N3b	Metastase(n) in der Supraklavikulargrube



#### 4. R-Faktor (Residualtumor)

Der R-Faktor beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor (Resttumor) nach Behandlung. Die R-Klassifikation spiegelt den Effekt der Behandlung wider. Die Art der Behandlung spielt dabei keine Rolle.

Bei jeder Tumorentfernung sollte eine R0-Resektion angestrebt werden (intraoperative Randschnittkontrolle).

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

#### 5. Gewebentnahme durch den Operateur

Das Gewebe, vor allem wenn es klein ist, sollte sehr schonend entnommen werden, das heißt möglichst wenig quetschen und – falls machbar – mit möglichst wenig Energie bei einer Entnahme mit dem elektrischen Messer oder dem Laser.

#### 6. Histopathologisches Grading

Die folgende Definition der G-Kategorien wird bei Tumoren aller Kopf-/Hals-Regionen außer der Schilddrüse angewandt. Der Grad der Differenzierung erlaubt eine gewisse Aussage über den Malignitätsgrad des Tumors.

GX	Der Grad der Differenzierung kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

**Anmerkung zum Grading:** G1- und G2-Tumoren können zu Tumoren niedriger Malignität (low grade) zusammengefasst werden.

G3- und G4-Tumoren verhalten sich biologisch ähnlich und können zu Tumoren hoher Malignität (high grade) zusammengefasst werden, wobei auch ein Grading-schema, das nur 3 Grade umfasst, angewendet werden kann. G3- und G4-Karzinome sind dann als G3-Karzinome zusammenzufassen.

#### 7. Bildgebende Diagnostik

Einfache Röntgenaufnahmen sind bei der Diagnostik von Tumoren des Pharynx und Larynx von untergeordnetem Wert. Sie können nur begrenzte Zusatzinformationen zu den palpatorisch, inspektorisch oder auch endoskopisch erhobenen Befunden bieten. Eine Ausnahme stellen Röntgenbreischluck-Untersuchungen bei Patienten dar, die im Verlauf oder der Nachfolge einer Tumorthherapie Schluckstörungen aufweisen. Mittels Röntgendurchleuchtung mit hochfrequenter Bildaufzeichnung (Cinematographie) des Schluckaktes ist es möglich, solche Störungen detailliert zu



analysieren und auf dieser Grundlage adäquate therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Als Standardmethode zur prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik und zur Tumornachsorge werden die Computertomographie (CT) und/oder die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt, die als Schnittbildverfahren gleichermaßen alle oberflächlichen und tiefen Organregionen im untersuchten Bereich überlagerungsfrei darstellen. Prätherapeutisch sollte eine CT- oder MRT-Untersuchung in der Regel bei allen Tumoren unabhängig von deren Lokalisation im klinischen Stadium T2 oder höher, sowie bei unklarem Lymphknotenstatus oder anderen vermuteten Komplikationen durchgeführt werden. Posttherapeutisch richtet sich die Indikation zum einen nach den in den entsprechenden Kapiteln vorgeschlagenen Nachsorgeprotokollen. Zusätzlich kann eine CT oder MRT erforderlich werden, wenn posttherapeutisch Beschwerden auftreten, deren Ursachen in den tief gelegenen Organregionen zu vermuten und somit durch eine klinische Untersuchung nur unzureichend beurteilbar sind.

Die CT ermöglicht eine detaillierte Darstellung der Anatomie des Gesichtsschädels mit hoher Orts- und Dichteauflösung. Sowohl Knochen- als auch Weichteilgewebe werden überlagerungsfrei und maßstabsgetreu abgebildet. Die CT wird heute üblicherweise als Spiral-CT durchgeführt. Der Untersuchungsbereich soll unabhängig von der Lokalisation der Pharynx-/Larynx Tumoren kranial die Schädelbasis und kaudal das obere Mediastinum mit erfassen. Die Schichtdicke soll 5 mm nicht überschreiten. Eine intravenöse Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels ist unverzichtbar. Falls hierfür Kontraindikationen vorliegen, sollte alternativ eine MRT durchgeführt werden.

Die MRT bietet im Vergleich zur CT einen besseren Weichteilkontrast. Sie ist der CT deshalb in der Darstellung kleiner Tumoren des Pharynx und Larynx sowie der Definition der Tumorgrenzen häufig überlegen. Eine bessere Beurteilbarkeit der Tumorausdehnung wird auch dadurch erreicht, dass mit der MRT Schnittbilder frei in jeder Aufnahmeebene angefertigt werden können. Patienten mit älteren ferromagnetischen Herzschrittmachern oder intrazerebralen Gefäßclips dürfen keine MRT-Untersuchung erhalten. Bei anderen medizinischen Hilfsmitteln, die metallhaltig sind und sich nicht vom Patienten entfernen lassen, empfiehlt sich wegen eventueller Auswirkungen auf die MRT-Untersuchung eine Rücksprache mit dem untersuchenden Radiologen.

Als weiteres Schnittbildverfahren steht die Sonographie zur Verfügung. Sie ist mit einem vergleichsweise geringeren apparativen Aufwand verbunden. Ihr Einsatz ist allerdings auf oberflächlich gelegene Strukturen beschränkt. Zur Beurteilung von in der Tiefe gelegenen Tumoren und Lymphknotenstationen (Regionen V, VI, VII) ist sie nicht geeignet.

Für den Fall, dass die genannten Untersuchungsverfahren keine ausreichende Klärung erlauben, kann die zusätzliche Durchführung einer PET-Untersuchung (Posit-

CT

MRT

Sonographie

PET



ronen-Emissions-Tomographie) hilfreich sein. Dieses nuklearmedizinische Verfahren ist relativ aufwändig und steht nur an einigen Zentren zur Verfügung. Im Gegensatz zu den oben genannten morphologisch basierten Untersuchungsmethoden beruht dieses Verfahren auf dem Nachweis tumorbiologischer Wachstumsaktivität. Insbesondere in der posttherapeutischen Verlaufsdagnostik hat sich gezeigt, dass eine PET-Untersuchung in unklaren Situationen, z. B. zur Unterscheidung von normalen therapeutischen Effekten und Rest-/Rezidivtumoren, wertvolle Zusatzinformationen liefern kann.

## 8. Chirurgische Therapie

Zur Therapie maligner Tumoren des Kopf-/Hals-Bereiches stehen verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung. Sie unterscheiden sich neben der Basistechnik in der Wahl des schneidenden Instruments (Skalpell, Laser, elektrisches Messer) und in ihrem Zugangsweg zur Tumorregion. Das Ziel der chirurgischen Therapie von malignen Tumoren des Kopf-/Hals-Bereiches ist eine vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der Lymphknotenmetastasen (R0-Resektion). Nach ausgedehnter Tumorresektion können funktionell beeinträchtigende Defekte entstehen, die mit Hilfe rekonstruktiver Verfahren verschlossen werden. Hierzu steht eine Vielzahl unterschiedlicher Transplantate und Rekonstruktionsmethoden zur Verfügung, die je nach individuellen Bedürfnissen eingesetzt werden.

Die operative Behandlung von Rezidivtumoren ist meist schwieriger als die des Ersttumors, vor allem bei bereits bestrahlten Patienten. Da die Prognose beim Rezidivtumor allgemein als relativ ungünstig eingestuft wird, muss die Indikation speziell zu radikal chirurgischen Eingriffen kritisch abgewogen werden.

Auch bei inoperablen Tumoren oder beim ausgedehnten Rezidiv kann ein chirurgisches Vorgehen zur Verbesserung der Lebensqualität des Patienten beitragen (Palliativeingriff). Ein Eingriff, der in palliativer Absicht durchgeführt wird, sollte jedoch zu keiner weiteren als der bereits bestehenden funktionellen Einschränkung führen.

Die Operation des Primärtumors wird häufig von einer Ausräumung verschiedener Lymphknotengruppen begleitet. Art und Umfang einer solchen Neck dissection sind abhängig von der Anzahl, Größe und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen und der Lage des Primärtumors. Ist durch die klinische Untersuchung und durch bildgebende Diagnostik (Sonographie, CT, MRT) eine Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen (N0), so kann trotzdem eine Ausräumung verschiedener Lymphknotengruppen, entsprechend dem typischen Metastasierungsweg des Primärtumors, angezeigt sein (elektive, selektive Neck dissection). Die Entscheidung für eine elektive, selektive Neck dissection ist abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung (oberflächlich/tief) des Primärtumors. Liegt das Risiko für klinisch okkulte Halsmetastasen unter 10 %, so ist eine abwartende Haltung vertretbar, wobei jedoch engmaschige Nachsorgeuntersuchungen gewährleistet sein müssen (z. B. Sonographie und/oder CT, MRT des Halses). Besteht aufgrund der Ausdehnung des

Neck dissection



Primärtumors die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie, kann auf die operative Behandlung des NO-Halses verzichtet werden, wenn das regionäre Lymphabflussgebiet bestrahlt wird. Bei der kurativen Form der Neck dissection (präoperativer Nachweis von Metastasen/N+) werden die betreffenden Metastasen einschließlich weiterer Lymphknotengruppen (je nach Sitz des Primärtumors) entfernt.

Die Neck dissection wird uni- oder bilateral durchgeführt, je nach Tumorlokalisation (Überschreiten der Mittellinie) oder bekanntem Risiko für kontralaterale Metastasierung (z. B. Zungengrund).

Die Neck dissection erfolgt in der Regel in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Operation des Primärtumors. Sie kann auch zeitversetzt vorgenommen werden.

Es gibt unterschiedliche Definitionen für die verschiedenen Formen der Neck dissection. Die Mitglieder der Konsensuskommission empfehlen die folgende, auch international überwiegend akzeptierte Terminologie. Sie basiert auf einer Untergliederung der Halslymphknoten in fünf Regionen:

- Submentale und submandibuläre Lymphknoten
- Tiefe cranio-juguläre Lymphknoten
- Tiefe medio-juguläre Lymphknoten
- Tiefe caudo-juguläre Lymphknoten
- Lymphknoten des posterioren Halsdreiecks, so genannte Accessoriusgruppe

### **Radikale Neck dissection (RND)**

Basisverfahren der Halsweichteilausträumung aller fünf Lymphknotengruppen mit Entfernung der wichtigsten nichtlymphatischen Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius).

### **Modifiziert radikale Neck dissection (MRND)**

Resektion aller fünf Lymphknotengruppen mit Erhalt einer oder mehrerer nichtlymphatischer Strukturen.

### **Selektive Neck dissection (SND)**

Resektion von mindestens zwei Lymphknotengruppen, Erhalt von mindestens einer nichtlymphatischen Struktur.

### **Erweiterte radikale Neck dissection (ERND)**

Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z. B. intraparotideale Lymphknoten) oder nichtlymphatischer Strukturen (z. B. Glandula parotis, Schilddrüse).

## **9. Radiotherapie (Strahlentherapie)**

Die Radiotherapie wird entweder als alleinige Behandlungsmethode oder als komplementäre Maßnahme vor oder nach der Operation eingesetzt. Die interstitielle Brachytherapie (manuelles oder automatisches Afterloading) ist geeignet zur loka-



len Dosiserhöhung („Boost“) nach großvolumiger perkutaner Radiotherapie oder als alleinige Maßnahme für die lokalisierte Radiotherapie eines kleinen umschriebenen Primärtumors oder eines Rezidivs.

In Kombination mit der Operation kann die Radiotherapie entweder prä- oder postoperativ eingesetzt werden. Vorteil der postoperativen Radiotherapie ist die Möglichkeit der strengeren Indikationsstellung aufgrund der auf pathologisch-anatomischen Befunden begründeten Stadieneinteilung.

Eine kurative Resektion nach neoadjuvanter Therapie (geplante präoperative Radio- und/oder Chemotherapie) sollte entsprechend den ursprünglichen (primären, prätherapeutischen) Tumorgrenzen erfolgen. Eine prätherapeutische Tätowierung der Tumorausdehnung an der Oberfläche ist nicht ausreichend, da die tatsächlichen Infiltrationsgrenzen des Tumors in der Tiefe nicht erfasst werden können. MRT und/oder CT erlauben keine absolut verbindliche Aussage. Es besteht die Gefahr der unvollständigen Resektion, da insbesondere multilokuläre Tumorrreste in der Tiefe derzeit mit bildgebenden Verfahren nicht zuverlässig identifiziert werden können. Die neoadjuvante Therapie sollte deshalb derzeit nur im Rahmen von Studien erfolgen. Lokoregionär fortgeschrittene Tumoren werden in der Regel in Abhängigkeit von der Lokalisation primär operiert und postoperativ bestrahlt. Alternativ kann in besonderen Fällen eine primäre Radiochemotherapie erwogen werden.

Lokoregionäre Rezidive bei nicht-vorbestrahlten Patienten werden wie Tumoren im Rahmen einer Primärtherapie bestrahlt. Lokoregionäre Rezidive nach vorausgegangener Radiotherapie können operiert oder unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. Art und Dosis der vorausgegangenen Bestrahlung) nochmals bestrahlt werden.

**Indikationen für die postoperative Radiotherapie** (Abweichungen: siehe entsprechende Kapitel der jeweiligen Organtumoren)

Indiziert	nach R1- und R2-Resektion pT4 (Infiltration von Nachbarstrukturen) pN2, 3 Lymphknotenkapselruptur Lymphangiosis carcinomatosa
Fakultativ	pT1 – 3pN0 pT1 – 3(p)N1

Bei der Indikation zur Radiotherapie des zervikalen Lymphabflusses werden im Allgemeinen beide Halsseiten bestrahlt. Ausnahmen sind z. B. Speicheldrüsenkarzinome und Hautkarzinome.

## 10. Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie

Tumoren, die aufgrund ihrer lokoregionären Tumorausdehnung inoperabel sind, werden primär hochdosiert bestrahlt. Die Langzeitergebnisse sind unbefriedigend. Deshalb wurde die sequentielle oder simultane Gabe von radiosensibilisierenden Substanzen sowie Zytostatika untersucht. Die simultane Anwendung führt zu einer erhöhten therapieassoziierten akuten Morbidität. Sie verlangt besondere Erfahrung



auf dem Gebiet der Supportivtherapie. Die simultane Radiochemotherapie erbringt signifikant höhere Raten an lokoregionärer Tumorfreiheit und ein verbessertes Gesamtüberleben sowohl im Vergleich zur alleinigen (konventionell fraktionierten) Radiotherapie als auch zur sequentiellen Radiochemotherapie. Aufgrund der bisher vorliegenden Metaanalysen und den in den letzten 18 Monaten publizierten neuen Studien [1–5] kann in Abweichung von der Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2000 die Radiochemotherapie jetzt als Standardtherapie angesehen werden. Substanzen, die sich simultan mit einer hochdosierten RT applizieren lassen, sind das 5-Fluorouracil, auch in Kombination mit Cis- oder Carboplatin, Mitomycin C und die Taxane. Die meisten Daten liegen zur Kombination von 5-FU mit Cisplatin und für Mitomycin C vor.

Eine sequentielle Chemo- und Radiotherapie ist derzeit Gegenstand der Forschung im Rahmen von Studien.

Eine höhere Therapieeffizienz resultiert auch aus dem Einsatz hyperfraktionierter Bestrahlungsserien, wohingegen ein Vorteil durch die akzelerierte Fraktionierung bisher noch nicht eindeutig belegt ist. Ergebnisse neuerer Studien belegen, dass die simultane Radiochemotherapie auch in Kombination mit hyperfraktionierten und akzelerierten Radiotherapien im Vergleich zu einer alleinigen akzelerierten oder hyperfraktionierten Radiotherapie zu verbesserten Ergebnissen führt. In aktuellen Studien werden derzeit die simultane Radiochemotherapie mit hyperfraktionierten und akzelerierten Radio- bzw. Radiochemotherapie-Konzepten randomisiert überprüft.

Die primäre simultane Radiochemotherapie gewinnt zunehmend in der Organerhaltung fortgeschrittener Kopf-/Hals-Tumoren an Bedeutung. Trotz vorliegender ermutigender Ergebnisse einer sequentiellen Chemo- und Radiotherapie müssen weitere Studien abgewartet werden, bevor diese als Standard empfohlen werden kann.

## 11. Zytostatische Chemotherapie

Die alleinige Chemotherapie wird bislang nur in palliativer Absicht bei Patienten mit Metastasen oder bei lokoregionärem Rezidiv ohne weitere chirurgische oder strahlentherapeutische Optionen eingesetzt. Dabei haben sich bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-/Hals-Bereiches folgende Substanzen als wirksam erwiesen: Cisplatin, Carboplatin und 5-Fluorouracil. Die höchsten Remissionsraten haben die Kombinations-Chemotherapien mit Cisplatin bzw. Carboplatin und einer 5-Fluorouracil-Dauerinfusion. Die deutlich höhere Toxizität der Polychemotherapie muss dabei bedacht werden. Es wird zurzeit die Wirksamkeit weiterer Substanzen wie z. B. die der Taxane geprüft.

## 12. Prätherapeutische Sicherung der Ernährung

Der physiologische Weg der Nahrungsaufnahme ist bei Tumorerkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes häufig behindert. Insbesondere durch lokales Tumorstadium an Zunge, Mundboden, Oro- und Hypopharynx und (Supra-)Glottis wird



zum einen durch Passagebehinderung, mehr aber durch die starken Schmerzen (vor allem bei exulzerierten, entzündlich superinfizierten Tumoren) die Aufnahme vor allem fester Nahrung zunehmend beeinträchtigt. Ein weiterer Co-Faktor ist der häufig vorgefundene desolante Zahnstatus.

Die Patienten gehen zwangsweise auf weichere, mehr flüssige Kost über, wodurch es infolge der unausweichlichen Verminderung der Energiezufuhr zu einem nicht unerheblichen Gewichtsverlust kommt. Durch den nicht selten „kompensatorisch“ gesteigerten Alkoholkonsum wird der Teufelskreis der Mangelernährung weiter gefördert.

Alle antitumorösen Therapien – seien es operative, strahlen- und/oder chemotherapeutische Maßnahmen – akzentuieren die Malnutrition. Deshalb muss der Ernährungstherapie bereits in der Frühphase der diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen die entsprechende Bedeutung beigemessen werden. Ziel ist es, eine ausreichende Therapietoleranz zu ermöglichen.

Aus vielfachen Gründen ist die enterale Ernährung der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Als Applikationsweg empfiehlt sich vorrangig die perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG), da damit der natürliche Nahrungsweg nach einem anfänglichen Bypass erreicht werden kann und so fast alle Vorteile der natürlichen Nahrungszufuhr bestehen bleiben. Weitere Vorteile der PEG sind die Möglichkeit einer zusätzlichen oralen Nahrung, sofern möglich und vom Patienten gewünscht, und andererseits die Unabhängigkeit der Nahrungszufuhr von Vigilanz und Appetit. Sehr wichtig ist auch der Wegfall der sozialen Stigmatisierung, da die Sonde durch die Kleidung verdeckt ist. Nahezu alle zum Einsatz kommenden Pharmaka können über die PEG-Sonde appliziert werden. Andere Sondenarten wie nasogastrale Sonden (als kurzfristige Übergangslösung geeignet) oder Katheterjejunostomien stehen für Sonderindikationen zur Verfügung.

### 13. Zahnärztliche Begleittherapie radiotherapeutisch behandelter Patienten

#### Auswirkungen der Strahlentherapie

Radiotherapeutische Maßnahmen im Kopf-/Hals-Bereich, bei denen Mundhöhle, Speicheldrüsen und Kieferknochen im Bestrahlungsfeld zu liegen kommen, führen bei unterschiedlicher Strahlensensibilität der Gewebe zu einer Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen, die die orale Gesundheit der Patienten erheblich beeinträchtigen können. Von besonderer Bedeutung für den zahnmedizinischen Bereich sind die strahleninduzierte Mukositis als akute Nebenwirkung, die Radioxerostomie, die „Strahlenkaries“ und das Risiko einer infizierten Osteoradionekrose als mögliche Spätfolgen.

**Mukosa:** Die radiogene Mukositis der Mundschleimhaut zählt zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen und entwickelt sich im Allgemeinen 1–2 Wochen nach Bestrahlungsbeginn. Die dabei auftretenden Schmerzen können dazu führen, dass



Mundhygienemaßnahmen nicht mehr durchführbar werden und die Nahrungsaufnahme stark eingeschränkt wird.

**Speicheldrüsen:** Vor allem durch die im Verlauf der Strahlentherapie einsetzende Degeneration der serösen Drüsenbestandteile kommt es zu erheblichen quantitativen und qualitativen Veränderungen der Speichelproduktion. Der Speichelfluss kann je nach Lage und Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes sehr stark reduziert sein. Der Speichel wird viskös, der pH-Wert (gesund neutral) fällt auf  $< 5,0$ , Bikarbonat- und IgA-Konzentration nehmen ab. Die kariesprotektiven Faktoren (Pufferkapazität, Remineralisation, Selbstreinigung) des Speichels gehen dadurch weitgehend verloren. Zusätzlich entstehen Schluckbeschwerden, Sprachschwierigkeiten, Geschmacksstörungen und orale Missempfindungen. Die Xerostomie kann über Monate bis Jahre oder dauerhaft bestehen bleiben.

**Orale Mikroflora:** Die veränderten Umgebungsbedingungen führen zu einer Beeinträchtigung des ökologischen Gleichgewichts der Mundhöhle. Azidogene, d.h. kariogene Mikroorganismen (Mutans Streptokokken, Laktobazillen) und Candida-Spezies vermehren sich überproportional.

**Zähne:** Eine frühe Reaktion der Zähne während der Bestrahlung ist häufig eine reversible Hypersensibilität. Die zum Teil rasch progrediente Strahlenkaries (Grad 1–4, analog RTOG/EORTC-Score, vgl. [6]) tritt als Spätfolge der Strahlentherapie im Allgemeinen zeitlich verzögert auf. Als Ursache wird ein synergistischer Effekt aus einer direkten Strahlenschädigung des Zahnes unter anderem im Bereich der Schmelz-Dentin-Grenze und einer indirekten kariösen Schädigung infolge von Xerostomie und Veränderungen der Mikroflora (sehr hohes Kariesrisiko) angenommen. Weiter verschlechtert wird die Situation durch die häufig unzureichende Compliance der Patienten, erschwerte Selbstreinigung, mangelhafte Mundhygiene und die Ernährungsumstellung auf weiche, kohlenhydratreiche Kost.

**Osteoradionekrose:** Der während der Radiotherapie im Strahlenfeld gelegene Knochen verfügt kaum noch über Abwehr- und Reparationsmechanismen. Er ist durch die Keime der Mundhöhle einem stark erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt (infizierte Osteoradionekrose). Kommt es über lokale Eintrittspforten (Zahnextraktion, operativer Eingriff, marginale/apikale Parodontitis, Prothesendruckstelle) zur bakteriellen Infektion des bestrahlten und somit meist geschädigten Knochens, können nichtheilende Wunden, Spontanfraktur bis hin zum Verlust ganzer Kieferabschnitte die Folge sein. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten ist das Risiko einer infizierten Osteoradionekrose der Mandibula wesentlich größer als das der Alveolarfortsätze der Maxilla.

## Zahnärztliche Therapieplanung

Ziel der zahnärztlichen Prävention und Therapie ist die Gesunderhaltung der Zähne und des Parodonts, die Verhinderung von Komplikationen und die Linderung aku-



ter Beschwerden. Somit umfasst die zahnärztliche Betreuung die Zeit vor, während und nach der Radiotherapie [7].

### **Prä radiationem: Sanierung**

#### ***Diagnostik:***

- Klinische Inspektion einschließlich Sensibilitätstest und Parodontalbefund
- Röntgenologische Untersuchung: Orthopantomogramm (OPT), bei Bedarf Zahnfilme

#### ***Therapie:***

- Aufklärung über potentielle Strahlenfolgen
- Hygieneinstruktion und Motivation
- Professionelle Zahnreinigung
- Festlegung eines Extraktionsplanes: Parameter, die beachtet werden müssen, sind Lage und Ausdehnung des Strahlenfeldes und die Gesamtstrahlendosis. In die Überlegungen einfließen sollten die vermutliche Compliance des Patienten, der angetroffene Zahnstatus und die Prognose der Grunderkrankung. Einerseits wird eine zurückhaltende selektive Indikationsstellung zur Extraktion von Zähnen mit fraglicher Prognose befürwortet (Patienten mit konservierend behandelbarer Karies, keine fortgeschrittene parodontale Vorschädigung), andererseits scheint ein radikaleres Vorgehen gerechtfertigt (konservierend nicht sanierbarer Zahnstatus, fortgeschrittene Parodontalerkrankung).
- Konservierende Sanierung erhaltungswürdiger Zähne
- Chirurgische Sanierung: Abschluss 10–14 Tage vor Bestrahlungsbeginn, um ausreichend Zeit zur Heilung zu gewährleisten
- Abdrucknahme und Herstellung von Prophylaxeschienen für die Restbeziehung
- Recallorganisation

### **Intra radiationem**

- Vermeidung zahnärztlicher und chirurgischer Maßnahmen
- Mukositisprophylaxe
- Prothesenkarenz
- Vermeidung externer Noxen (Nikotin, Alkohol, scharfe, saure Speisen)
- Erhöhte Flüssigkeitszufuhr
- Hochdosierte Fluoridapplikation mit Prophylaxeschienen 1 x täglich 5 min (siehe unten)
- Bei Bedarf Mundöffnungsübungen
- Medikamentöse Therapieansätze zur Verminderung der Radioxerostomie sind derzeit noch Gegenstand der Untersuchung.



**Post radiationem**

Alle zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen im bestrahlten Gebiet mit Bakteriämierisiko werden unter antibiotischer Abdeckung durchgeführt (Risiko der infizierten Osteoradionekrose!):

- Zahnextraktion und operative Zahnentfernung nur unter besonderen Kautelen
- Parodontale Behandlungsmaßnahmen (z. B. Taschensondierung, Zahn- oder Implantat-Reinigung mit lokaler Blutungsmöglichkeit, Scaling)
- Restaurative Therapie mit lokaler Blutungsmöglichkeit
- Implantation
- Endodontische Behandlungsmaßnahmen mit Wurzelkanalaufbereitung
- Lokalanästhesie

**Weitere Maßnahmen:**

- Engmaschiges Recall (2–3 Monate) mit sorgfältiger klinischer Inspektion und bei Bedarf röntgenologischen Kontrollen
- Hochdosierte Fluoridapplikation mit Prophylaxeschienen 1 x täglich 5 min meist lebenslang
- Applikation von Chlorhexidinpräparaten, bei Bedarf Untersuchung der Besiedlung mit Mutans Streptokokken
- Mundhygienereinstruktion
- Speicheldrüsenstimulationen oder symptomatische Behandlung der Xerostomie
- Prothesenkarenz
- Restaurative Therapie neu auftretender kariöser Läsionen

**Prävention der Strahlenkaries mit Fluoriden**

Durch die tägliche Applikation hochdosierter Fluoridpräparate (1,1 %–1,25 %; 1–2 x täglich 5 min) in individuell gefertigten Prophylaxeschienen kann die Entwicklung neuer kariöser Läsionen unter anderem durch Förderung der Remineralisation eingeschränkt werden. Gebräuchliche Fluorid-Gele haben einen pH-Wert  $\pm 4$ . Bei ausgeprägter Xerostomie sollten jedoch neutrale Fluoridpräparate verordnet werden, da sie von den Patienten mit sehr empfindlicher Schleimhaut besser toleriert werden und kein Risiko zusätzlicher Erosionen für die vorgeschädigten Zähne besteht. Die ergänzende, aber zeitlich getrennte Anwendung von Chlorhexidingel (1 %) zur Reduktion der kariogenen Flora trägt ebenfalls zur Verhinderung neuer Läsionen bei. Speichelersatzmittel, die zur symptomatischen Therapie der Xerostomie häufig eingesetzt werden, sind keine Alternative zu Fluoridpräparaten, da ihnen eine ausreichende remineralisierende Wirkung fehlt, sondern lediglich eine Ergänzung.



## II. Maligne Tumoren des Pharynx

Bösartige Neubildungen der Pharynx bilden eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren. Man unterscheidet zwischen Nasopharynx-, Oropharynx- und Hypopharynx-Tumoren.

Die **Inzidenz** ist in den letzten beiden Dekaden stetig angestiegen. Sie betrug im Jahr 1990 für Mundhöhle und Rachen laut saarländischem Krebsregister 23,5 pro 100.000 Einwohner für Männer und 4,4 pro 100.000 Einwohner für Frauen. Die häufigste Lokalisation innerhalb des Pharynx ist der Oropharynx, gefolgt vom Hypopharynx. Dagegen sind Nasopharynx-Tumoren in Deutschland eine relativ seltene Entität.

**Ätiologisch** spielen die gleichen Risikofaktoren eine Rolle wie beim Larynxkarzinom (siehe dort), allerdings steht chronischer Alkoholabusus in Kombination mit Nikotinabusus bei den Oro- und Hypopharynxkarzinomen noch stärker im Vordergrund. Beim Nasopharynxkarzinom spielen dagegen Alkohol- und Nikotinabusus eine untergeordnete Rolle.

**Histologisch** handelt es sich vorwiegend um undifferenzierte Plattenepithelkarzinome oder lymphoepitheliale Tumoren, häufig mit einer Assoziation zum Epstein-Barr-Virus.

### II.1 Maligne Tumoren des Nasopharynx

(ICD-O C11)

#### A. Einführung

Aus vielerlei Gründen nimmt das Nasopharynxkarzinom eine Sonderstellung unter den malignen Geschwülsten des Kopf- und Halsgebietes ein. So ist es beispielsweise der einzige Tumor in diesem Bereich, der aufgrund seiner besonderen anatomischen Lage keine sichere Seitendifferenzierung eine Körperhälfte betreffend zeigt. Weiterhin scheinen hinsichtlich der Karzinomgenese die ansonsten bei den Kopf- und Halsmalignomen üblichen Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum oder vermehrte Expositionen gegen physikalische Noxen wie beispielsweise ultravioletter Strahlung keine Rolle zu spielen. Ganz im Gegensatz dazu scheint die Epidemiologie dieses bei uns seltenen Tumors dafür zu sprechen, dass genetische Faktoren und wahrscheinlich auch eine Virusätiologie (Epstein-Barr-Virus) von ätiopathogenetischer Bedeutung sind.

Trotz unserer heute doch sehr weit fortgeschrittenen diagnostischen Möglichkeiten bleibt das Epipharynxkarzinom nach wie vor einer der heimtückischsten Tumoren im HNO-Gebiet. Dies liegt unter anderem daran, dass das Nasopharynxkarzinom häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, wenn also der Primärtumor bereits benachbarte Strukturen beteiligt hat, eine fassbare klinische Symptomatik zeigt. In den Anfangsstadien bestehen oft keine oder nur uncharakteristische subjektive Beschwerden. Überdies entwickelt sich der Tumor in einem relativ schwer



zugänglichen bzw. überschaubaren Gebiet, dem Nasenrachen oder Epipharynx. Der Nasopharynx kommuniziert nicht nur mit den unteren Schlund-Etagen, sondern auch mit den Nasenhaupthöhlen, einem Teil der Nasennebenhöhlen (hinteres Siebbein, Keilbeinhöhlen) und via Eustachische Röhre mit den Mittelohrräumen. Diese anatomischen Besonderheiten sind von praktischer Bedeutung für die Onkologie, da sich ein Teil der Symptomatik dieser Tumoren hieraus erklärt. Wegen der in den Anfangsstadien fehlenden oder uncharakteristischen Beschwerden vergeht von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn sehr viel Zeit (6–10 Monate), so dass die Patienten häufig erst mit fortgeschrittenen Tumorstadien zur stationären Behandlung kommen.

### 1. Inzidenz

Das Nasopharynxkarzinom ist eine bösartige Erkrankung mit einer bemerkenswerten rassischen und geographischen Verteilung. In den meisten Ländern der Erde handelt es sich um einen seltenen Tumor mit einer Inzidenz von 1:100.000. Das männliche Geschlecht ist gegenüber dem weiblichen bevorzugt betroffen; das Verhältnis beträgt etwa 2:1 bis 3:1. Die höchsten Inzidenzquoten in westlichen Ländern liegen im 5. und 6. Dezennium. Im Gegensatz dazu gehört das Nasenrachenkarzinom z. B. im südchinesischen Raum mit einer Inzidenz von 30–50 Neuerkrankungen pro 100.000 zu den häufigsten bösartigen Neubildungen. In Hongkong stellt das Nasopharynxkarzinom die dritthäufigste maligne Neubildung des Mannes und die sechsthäufigste bei Frauen dar. In diesen Regionen liegt der Altersgipfel der Erkrankung rund 10–15 Jahre früher im 4. und 5. Dezennium.

### 2. Prognose und Letalität

Mit der Einführung der Hochvolttechnik in der Strahlentherapie hat die 5-Jahres-Überlebensrate kontinuierlich zugenommen. Unter Ausnutzung aller Therapieoptionen beträgt sie im Stadium I und II ca. 60 %, im Stadium III und IV ca. 25 %. Beim verhornenden Plattenepithelkarzinom ist die 5-Jahres-Überlebenszeit mit ca. 15–20 % deutlich schlechter.

### 3. Ätiologie

Man darf heute mit Recht annehmen, dass das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine entscheidende Rolle bei der Ätiologie des Nasenrachenkarzinoms spielt. Heute gilt als gesichert, dass das EBV-Virus zumindest Lymphozyten durch Integration des Virusgenoms in das Zellgenom maligne transformieren kann.

Weitere ätiologische Faktoren sollen chronisch entzündliche Krankheiten der Nase und der Nasennebenhöhlen sein, außerdem auch kanzerogene Substanzen wie Benzpyrene und Anthracene, Rauchgewohnheiten und die Aufnahme von karzinogenen Stoffen durch die Nahrung, insbesondere Nitrosamine bei gesalzenem Fisch oder gepökeltem Fleisch.



#### 4. Vorsorge

Bei jedem persistierenden Paukenerguss bei Erwachsenen muss ein Tumor im Nasenrachenraum ausgeschlossen werden. Insbesondere wenn die Patienten mit entsprechender Symptomatik asiatischer Abstammung sind, muss in weit größerem Ausmaß mit einem Nasopharynx tumor gerechnet werden (vgl. auch Kapitel C. „Klinik“).

#### 5. Differentialdiagnose

Ungefähr 80 % der Nasenrachenmalignome entfallen auf die histologische Diagnose Plattenepithelkarzinom. Von den verbleibenden 20 % entfallen ungefähr 10 % auf die malignen Lymphome.

Die restlichen 10 % umfassen seltene Tumorentitäten wie Adenokarzinome, adeno- idzystisches Karzinom, malignes Melanom und die verschiedenen Sarkomformen. Weitere Tumortypen wie Plasmazytom, eosinophiles Granulom, Histiocytosis X etc. beschränken sich in der Literatur meist auf Einzelmitteilungen.

Eine besondere Erwähnung verdient das juvenile Nasenrachenfibrom (-hämangio- fibrom), das nur männliche Jugendliche befällt.

Weitere gutartige Tumoren bzw. tumorartige Läsionen, welche in die differentialdi- agnostischen Überlegungen miteinbezogen werden müssen, sind die Adenoide, Pa- pillome, pleomorphe Adenome und die Bursa pharyngica (Thornwaldt'sche Zyste).

## B. Klassifikation und Stadieneinteilung

### TNM-Klassifikation des Nasopharynx (nach UICC 2002)

#### T-Klassifikation

- |    |   |
|----|---|
| T1 | Tumor auf den Nasopharynx begrenzt  |
| T2 | Tumor breitet sich auf Weichteile des Oropharynx und/oder der Nasenhöhle aus  |
|    | T2a Ohne parapharyngeale Ausbreitung  |
|    | T2b 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

- |     |   |
|-----|---|
| NX  | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden   |
| N0  | Keine regionären Lymphknotenmetastasen  |
| N1  | Metastase(n) in unilateralen Lymphknoten über der Supraklavikular- grube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| N2  | Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten über der Supraklavikular-grube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung   |
| N3a | Metastase(n) in Lymphknoten größer 6 cm oberhalb der Supraklavikulargrube   |
| N3b | Metastase(n) in der Supraklavikulargrube  |



## 1. Stadien

### Stadieneinteilung der Nasopharynxkarzinome (nach UICC 2002)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T2a	N0	M0
Stadium IIb	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2a, T2b	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

## 2. Histologie

Die naso-pharyngealen Karzinome werden am besten nach der WHO-Klassifikation eingeteilt:

- Das verhornende Plattenepithelkarzinom  
Grading: G1–G3. Schwache Assoziation zu EBV. Tendenz zum lokalen Wachstum. Variable Ansprechbarkeit auf Radiotherapie. Selten bei unter 40-Jährigen.
- Das nicht verhornende Karzinom
  - A Differenzierte, nicht verhornende Karzinome
  - B Undifferenzierte Karzinome

**Anmerkung:** Nicht verhornende Karzinome haben manchmal Ähnlichkeit mit Transitionalzellkarzinomen der Harnblase. Es besteht eine starke Assoziation zu EBV und Metastasierungsneigung sowie eine variable, meist gute Ansprechbarkeit auf Radiotherapie.

Undifferenzierte Karzinome (lymphoepitheliales Karzinom, „Lymphoepitheliom“) können in gut umschriebenen Tumorzapfen wachsen (Regaud-Typ) oder in unscharf begrenzten Zellnestern und Einzelzellen, besonders eng durchmischt mit Lymphozyten (Schmincke-Typ). Es besteht eine starke Assoziation mit EBV und deutliche Metastasierungsneigung sowie eine gute Ansprechbarkeit auf Radiotherapie. Alle drei Karzinomtypen sind Varianten des Plattenepithelkarzinoms.

## C. Klinik

Die präinitiale Symptomatik des Nasenrachenmalignoms ist uncharakteristisch. Alle Tumoren des Nasopharynx rufen vergleichbare Symptome hervor. Obwohl das Nasenrachenmalignom von jeder Stelle des Nasenrachenraumes ausgehen kann, befindet sich der häufigste Sitz am Tubenwulst, dann folgen Rosenmüller'sche Grube und das Rachendach. Das Wachstum ist anfangs versteckt, oft überwiegend submukös, dann rasch fortschreitend per continuitatem unter frühzeitigem Knochenbefall und regionärer Metastasierung. Bis zu 90% der Patienten haben bei der Erstunter-



suchung bereits tastbar vergrößerte Halslymphknoten, die typischerweise unter dem oberen Drittel des Musculus sternocleidomastoideus liegen. Ein doppelseitiger Befall ist häufig.

Eine hämatogene Metastasierung wird bei rund einem Drittel der Nasopharynxkarzinomträger beobachtet. Am häufigsten werden Fernmetastasen in Lunge und Mediastinum beobachtet, an zweiter Stelle stehen Knochenmetastasen. Lebermetastasen machen bis zu einem Drittel der Fernmetastasierung aus. Auch Milz und Nebenniere können befallen werden.

Die Krankheitssymptome im Frühstadium können in vier Grundformen unterschieden werden:

- Respiratorisch (behinderte Nasenatmung)
- Otologisch (therapieresistenter Paukenerguss mit Schall-Leitungsschwerhörigkeit)
- Regionär-metastatisch (hochsitzende Halslymphknotenvergrößerung)
- Ophthalmo-neurologisch (einseitige Neuralgien und/oder Hirnnervenausfälle, besonders des 2. und 3. Trigeminusastes)

Die Symptomatologien wurden von einzelnen Autoren zu Syndromen zusammengefasst. Zu nennen wäre hier die Seitennischentrias nach Zange, die Trotter'sche Trias und, basierend auf dieser, das so genannte Sechser-Syndrom.

### **Syndrome beim Nasenrachenmalignom**

#### **Seitennischentrias nach Zange**

- Einseitige Trigeminusneuralgie
- Tubenverschluss
- Lymphknotenmetastase

Sitz: laterale Epipharynxwand

#### **Trottersche Trias**

- Schwerhörigkeit
- Trigeminusneuralgie
- Behinderte Nasenatmung
- Verwölbung des weichen Gaumens

Sitz: Rachendach mit Ausdehnung nach lateral, nasal und kaudal

#### **Sechсersyndrom**

- Trotter'sche Trias plus
- Lymphknotenmetastase und
- Kieferklemme

Sitz: Mit Ausdehnung nach lateral, nasal und kaudal sowie infiltrativ und destruierend nach retromaxillär

In der Frühphase der Erkrankung dominiert bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (bis zu 50 %) der rhinologisch-otologische Symptomenkomplex.

Folgende Krankheitszeichen bei erwachsenen Personen sollten den Verdacht auf das Vorliegen eines Nasopharynxkarzinoms wecken:

- Einseitige Schall-Leitungsschwerhörigkeit
- Einseitiger Schnupfen und neu aufgetretene einseitige Behinderung der Nasenluftpassage



- Einseitige seröse oder blutig-seröse Nasensekretion
- Einseitige hochsitzende Halsschmerzen, insbesondere mit begleitenden Otagien („Jakobson-Anastomose“; Verbindung zwischen Nervus glossopharyngeus und Nervus trigeminus)

Sollte der Patient eines oder mehrere dieser Symptome nennen, so sollte immer durch eine ausführliche Diagnostik ein Nasenrachenmalignom ausgeschlossen werden. Ein- oder beidseitige Lymphknotenschwellungen, die unter dem oberen Drittel des Musculus sternocleidomastoideus liegen, müssen auch bei Fehlen der o.g. Symptome so lange als Metastasen eines Nasopharynxkarzinoms betrachtet werden, bis ein solches mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Das **neuro-ophthalmologische** Symptombild, das mit der Geschwulstinfiltation der Schädelbasis und der Orbita einhergeht, ist im Hinblick auf den Frühbefall weitaus vielgestaltiger als die rhinologische und otologische Symptomatik. Es muss darauf hingewiesen werden, dass ophtho-neurologische Symptome beim Nasopharynxkarzinom bereits in der Frühphase der Erkrankung auftreten können und damit erstes und manchmal ausschließliches Zeichen eines primär infiltrierenden Neoplasmas sein können. Es sind drei typische Ausbreitungswege bekannt, über die Nasenrachenmalignome die Schädelbasis erreichen und schon zu einem relativ frühen Zeitpunkt zu einer Beeinträchtigung von Hirnnerven führen können:

- Der erste Weg nimmt seinen Ausgang von der lateralen Wand des Nasenrachens und/oder der Rosenmüller'schen Grube. Dieser führt über den Tubenknorpel in den oberen Teil des parapharyngealen Raumes. Dieser Ausbreitungsweg ist zunächst extrakraniell gelegen, er bereitet aber im weiteren Verlauf den intrakraniellen Tumoreinbruch vor, welcher über das Foramen lacerum, die Pyramidenspitze, über das Foramen rotundum, das Foramen ovale oder die Fissura retro-sphenoidales erfolgen kann (pterygo- und retrosphenoidaler Syndromkomplex). Als Folge können eine Trigemimusneuralgie des zweiten und dritten Astes, eine partielle Okulomotoriuslähmung, eine Ophthalmoplegie sowie eine Amaurose auftreten.
- Der zweite Weg führt ebenfalls über die Rosenmüller'sche Grube, jedoch näher nach kranio-lateral, direkt auf das Foramen lacerum zu und über weiteres intrakranielles Wachstum in das Gebiet des Sinus cavernosus, wobei die Arteria carotis interna und die begleitenden Augenmuskelnerven bzw. der Nervus trigeminus erreicht werden können. Die hier zu erwartenden Hirnnervenausfälle betreffen die Nerven I–VI.
- Der dritte Weg verläuft vom Rachendach über die Keilbeinhöhle nach intrakraniell und erreicht so den Sinus cavernosus, wo dadurch ebenfalls entsprechende Hirnnervensymptome ausgelöst werden (retrosphenoidales Syndrom). Die Hirnnervenausfälle betreffen die Nerven IX–XII.

Bei einer Alteration des Plexus cervicalis findet man das hierfür typische Horner-Syndrom.

Der Ausfall eines Hirnnerven oder einer Nervengruppe muss nicht immer einem direkten Tumorbefall gleichbedeutend sein, sondern kann seine Ursache in einer

#### Ausbreitung



mehr indirekten, tumorabhängigen, gefäßbedingten Zirkulationsstörung haben. Dies gilt besonders für die Beteiligung der Hirnnerven II–IV, die sich aus der innigen Nachbarschaft zum Sinus cavernosus und zur Arteria carotis interna erklärt. Im Falle einer intrakraniellen Ausbreitung sind die Patienten durch einen Einbruch des Tumors in die Arteria carotis interna oder des Sinus cavernosus gefährdet.

## D. Diagnostik

Notwendig:

- HNO-Status, einschließlich Endoskopie mit Hopkins-Optiken
- Palpation und Sonographie des Halses
- Biopsie mit histologischer Begutachtung
- CT und ggf. MRT des Schädels und Halses (prävertebrale und parapharyngeale Lymphknoten)
- Skelettszintigraphie
- EBV-Titer: Der Anti-Early-Antigen-IgA-Titer hat eine hohe Spezifität, so dass ein erhöhter Titer ein verlässlicher Indikator für das Vorliegen eines Nasopharynxkarzinoms ist.
- Röntgen-Thorax

## E. Therapie

### Undifferenziertes, Anti-EBV-IgA positives Karzinom

Therapie der Wahl ist die primäre Radiatio, da eine hohe Strahlensensibilität zu erwarten ist. Die Strahlentherapie muss so konzipiert sein, dass sie neben dem Primärtumor auch beide Gefäßscheiden mit erfasst. Wenn nach Abschluss der Radiotherapie der Primärtumor nicht mehr, aber resektable regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind, ist eine Neck dissection angezeigt. Bei großen Metastasen (N3a), vor allem beim Plattenepithelkarzinom, kann in ausgewählten Fällen evtl. eine Neck dissection vor der Radiotherapie durchgeführt werden.

Von einer bilateralen Neck dissection nach voll dosierter Radiotherapie beider Halsseiten mit klinisch kompletter Remission wird abgeraten.

Insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien kann eine simultane Radiochemotherapie, ggf. ergänzt durch eine Erhaltungskemotherapie erwogen werden.

### Plattenepithelkarzinom (Anti-EBV-IgA negativ; selten)

In Abhängigkeit von der Tumorgröße, der Ausdehnung und dem histologischen Typ sollten diese Tumoren von einem in der Schädelbasis-Chirurgie versierten HNO-Chirurgen operativ entfernt werden.

## F. Nachsorge

Prinzipiell gelten bei den Nasopharynxkarzinomen die Zeitintervalle und das klinische Vorgehen wie unter Kapitel V. „Nachsorge“ für die Tumoren mit hohem Risiko. In der Nachsorge der undifferenzierten Karzinome kann der Anti-EBV-IgA-Titer zur Verlaufskontrolle dienen. Steigt der Titer an, so muss mit einem Rezidiv gerechnet werden.

Bei Paukenerguss durch Verlegung der Tube erfolgt die symptomatische Einlage von Paukenröhrchen.



## II.2 Maligne Tumoren des Oropharynx

(ICD-O C01, C05.1,2; C09.0,1,9; C10.0,2,3)

### A. Einführung

Bei den bösartigen Geschwülsten des Oropharynx handelt es sich in über 90 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome unterschiedlicher Reifungsstufen. Die weiteren Ausführungen beziehen sich deshalb auf diese zahlenmäßig dominierende Tumor-entität.

Über 70 % der Oropharynx-Tumoren entstehen in der Tonsillenregion oder am Zungengrund. Von dort erfolgt die weitere Krankheitsausbreitung in die benachbarten Regionen, wobei sowohl eine Ausbreitung Richtung Mundhöhle, Nasopharynx, Hypopharynx als auch Larynx erfolgen kann. Die lymphogene Metastasierung erfolgt frühzeitig, so dass zum Zeitpunkt der Diagnose über 60 % der Fälle bereits befallene Lymphknoten aufweisen, 15 % davon doppelseitig. Fernmetastasen treten nur in ca. 10 % der Fälle auf, wobei Lunge (über 70 %), Skelett, Leber und Gehirn die typischen Lokalisationen sind. Bei NO-Patienten sind hämatogene Fernmetastasen eine Rarität. In bis zu 15 % der Fälle kommen gleichzeitig Zweitkarzinome an anderen Stellen des Schluckweges vor. Diese Zweitkarzinome werden meistens in der Nähe des Erstkarzinoms sowie im Ösophagus und im Bronchialsystem gefunden.

#### 1. Inzidenz

Oropharynxkarzinome haben eine Inzidenz von ca. 3,5 pro 100.000 pro Jahr. Männer sind ca. 3- bis 4-mal häufiger befallen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

#### 2. Prognose und Letalität

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Tonsillenkarzinom beträgt bei kurativer Behandlung 40–45 % (im Stadium I bis 93 %, im Stadium II bis 84 %, im Stadium III bis 50 % und im Stadium IV bis 35 %). Bei Befall des Zungengrundes verschlechtert sie sich auf etwa 25 % (im Stadium I bis 68 %, im Stadium II bis 50 %, im Stadium III bis 37 %, im Stadium IV bis 18 %).

Bereits ein einzelner positiver Lymphknoten vermindert die 5-Jahres-Heilungserwartung um 45 %. Ein extranoduläres Tumorwachstum hat sich als ein prognostisch extrem ungünstiger Faktor erwiesen. Er reduziert die 5-Jahresprognose auf 10 %. Zudem zeigt der Nachweis eines extranodalen Wachstums ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen an.

#### 3. Ätiologie

Alkohol in Zusammenhang mit schlechter Ernährung sowie die Kombination von Rauchen und Trinken sind sowohl für das Mundhöhlen- als auch für das Oropharynxkarzinom von größter ätiologischer Bedeutung. Weitere ätiologische Faktoren

90 % Platten-  
epithelkarzinome



sind die Einwirkung toxischer Substanzen (z. B. bei Textilarbeitern PCP Lindan), Zustand nach Strahlentherapie, Immunsuppression, Vitamin-A-Mangel. Der Einfluss einer schlechten Mund- bzw. Zahnhygiene sowie einer damit häufig verbundenen pathologischen Speichelzusammensetzung wird ebenfalls als ätiologischer Faktor angesehen.

#### 4. Vorsorge

Alle hyperkeratotischen, meist als Leukoplakien imponierenden Veränderungen, rote, leicht blutende Areale (Erythroplakien) sowie nicht rasch abheilende Ulzerationen, die länger als drei Wochen bestehen, sind Verdachtsmomente für das Vorliegen von präkanzerösen Läsionen oder bereits Ausdruck eines beginnenden invasiven malignen Wachstums. Diese Veränderungen können exogen ausgelöst sein durch Zahnkanten, Zahnprothesen, Rauchen (Pfeife) oder Alkoholismus (Änderung der protektiven Speichelzusammensetzung).

Bei jeder länger als drei Wochen bestehenden Schleimhautveränderung muss zum Ausschluss eines Malignoms eine Biopsie entnommen werden.

#### 5. Differentialdiagnose

Zungengrundstruma, Hämangiome, Lymphangiome, Papillome, Fibrome, Morbus Bowen, Zysten.

Maligne Lymphome: Sie bilden im Oropharynx nach den Plattenepithelkarzinomen mit ca. 20 % die zweithäufigste Gruppe. Im Oropharynx sind die Tonsillen und der Zungengrund mit 83 % am häufigsten betroffen.

## B. Klassifikation und Stadieneinteilung

### TNM-Klassifikation der Oropharynxkarzinome (nach UICC 2002)

#### T-Klassifikation

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen und Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

#### N-Klassifikation

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung



**N-Klassifikation**

N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
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

**1. Stadien****Stadieneinteilung der Oropharynxkarzinome (nach UICC 2002)**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
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

**2. Histologie**

Plattenepithelkarzinome sind die häufigsten malignen Tumoren des Oropharynx. Es kommen sowohl verhornte als auch nicht verhornte Plattenepithelkarzinome vor. Die WHO-Klassifikation unterscheidet nach zytologischen Merkmalen zwischen gut differenzierten (Grad 1), mäßig differenzierten (Grad 2) und wenig differenzierten (Grad 3) Plattenepithelkarzinomen. Als Varianten sind das verruköse Karzinom, das Spindelzellkarzinom und das lymphoepitheliale Karzinom (Schmincke-Tumor) abzugrenzen. Das verruköse Karzinom ist ein hochdifferenziertes, zunächst papillär-exophytisch und dann auch papillär-endophytisch wachsendes Plattenepithelkarzinom, das relativ spät metastasiert. An der Invasionsfront finden sich sehr plumpe Epithelzapfen mit nur geringen Zellatypien. Eine sichere Diagnose ist an oberflächlichen Biopsien oft nicht möglich. Beim Spindelzellkarzinom handelt es sich um ein stark entdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit einer spindelzelligen Tumorkomponente, die an ein Sarkom erinnert (pseudosarkomatöses Plattenepithelkarzinom). Das lymphoepitheliale Karzinom (siehe Nasopharynx Tumoren, Kapitel B.2. „Histologie“) kommt im Oropharynx vor allem im Bereich der Tonsillen vor. Neben Karzinomen finden sich im Bereich der Tonsillen vor allem maligne Lymphome.



## C. Klinik

Frühe Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx unter 1 cm können völlig asymptomatisch sein und als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Insbesondere bei Mundhöhlenkarzinomen (Mundboden und Zungenkörper) ist die Symptomatik zu Beginn oft erstaunlich gering. Malignome des Oropharynx (z. B. Zungengrund und Tonsillen) verursachen früher Beschwerden, wie z. B. starke Schmerzen beim Schlucken und verwaschene, kloßige Sprache. Eine einseitige Größenzunahme der Tonsille, Induration des Zungengrundes, Hypoglossusparese (direkte Tumordinfiltration), Kieferklemme, Fötor ex ore, blutig tingiertes Sputum und ins Ohr ausstrahlende Schmerzen sind typische Zeichen des Oropharynxmalignoms. Nicht selten ist eine regionale Halslymphknotenmetastase das erste auffallende Krankheitszeichen (bis zu 20 %). Schmerzen treten zumeist spät bei Befall sensibler Nervenendigungen auf. Eine Korrelation zwischen Symptombdauer und Tumorstadium besteht nicht.

## D. Diagnostik

Notwendig:

- HNO-Status
- Palpation und ggf. Sonographie des Halses
- Panendoskopie (Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms in 15 %) mit Biopsie zur histologischer Diagnosesicherung
- Staging
- Hals-CT; in Einzelfällen MRT besser!
- Thorax in zwei Ebenen
- Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen (falls klinische Zeichen einer Knochenbeteiligung vorliegen)
- Abdomen-Sonographie

## E. Therapie

### 1. Chirurgische Therapie

Ein primär chirurgisch kuratives Behandlungskonzept erfordert die operative Exstirpation des Tumors im Gesunden, in der Regel gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie.

Tis	Exzision
T1	Transorale, ausnahmsweise transzervikale Resektion bei Befall des Zungengrundes, primärer Defektverschluss selten notwendig
T2	Transzervikale (laterale Pharyngotomie, evtl. mediane oder suprahyoidale Pharyngotomie) oder transorale Resektion, evtl. plastische Rekonstruktion mit reanastomosierten Unterarmklappen oder anderen Transplantaten
T3	Transzervikale Resektion (laterale Pharyngotomie, evtl. mit temporärer Mandibulotomie). Rekonstruktion mit freien oder gestielten Lappenplastiken



T4	Oft nicht unter Organ- bzw. Funktionserhalt operabel. Transzervikale Resektion (laterale Pharyngotomie, evtl. mit temporärer Mandibulotomie), Laryngektomie evtl. notwendig (Befall des Zungengrundes). Plastische Rekonstruktion. In ausgewählten Fällen: transorale Resektion
N0	SND, evtl. Beobachtung
N1	SND oder MRND
N2	SND oder MRND, in seltenen Fällen RND
N3	RND, evtl. MRND

Wegen der hohen Inzidenz mikroskopischer Metastasen (20–38 %) wird auch bei nicht palpablem und radiologisch unverdächtigem Lymphknotenstatus eine elektive ND ein- oder beidseitig vorgenommen.

## 2. Strahlentherapie

### Primäre Radio-(Chemo-)Therapie

Bei Vorliegen von internistischen Kontraindikationen bezüglich einer Operation ist in den Stadien I und II (T1N0 bzw. T2N0) eine primär kurativ intendierte alleinige Radiotherapie indiziert. In fortgeschrittenen Stadien kann alternativ zu einer Operation eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden. Lymphknoten der Klassifikation N3 können in Einzelfällen initial chirurgisch entfernt werden. Bei kompletter Remission des Primärtumors nach Strahlentherapie sollte das Residuum einer Lymphknotenmetastase exstirpiert werden.

### Postoperative adjuvante Radiotherapie

- Karzinome von Uvula/Gaumenbogen: pT1–4
- Karzinome von Tonsillen, Zungengrund: pT2–4 (p) N+
- Fakultativ: pN0 mit Lymphangiosis carcinomatosa im Primärtumor

## 3. Chemotherapie

Die Chemotherapie als Monotherapie beim Plattenepithelkarzinom ist ohne nachweisbaren Nutzen.

## 4. Spezielle Aspekte bei der Therapieentscheidung

Die Grundsätze für Therapieentscheidungen bei fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die Kombination von Operation und anschließender Bestrahlung stellt bei diesen Tumoren nach wie vor die erfolgversprechendste Behandlung dar.
- Der Nachweis für die Gleichwertigkeit der alleinigen Strahlentherapie bei weniger fortgeschrittenen Tumoren des Oropharynx steht bisher noch aus.
- Mit der Radiochemotherapie zeichnet sich eine Alternative für die Behandlung weit fortgeschrittener Oropharynxkarzinome ab.

Grundsätze



- Bei der Operation fortgeschrittener Oropharynxkarzinome sollte der Resektionsdefekt unter funktionellen Aspekten verschlossen bzw. rekonstruiert werden und, wenn möglich, sollte die Kontinuität des Unterkiefers erhalten bleiben.
- Erfordert die Tumorausdehnung eine Resektion der Arteria carotis communis bzw. interna, eine komplette Glossektomie und/oder eine totale Laryngektomie, dann sollte eine Operation nur in begründeten Einzelfällen durchgeführt werden.
- Die Therapieentscheidung hängt weniger vom Alter als von der Co-Morbidität des Patienten ab. Bei ansonsten gleichwertigen Behandlungsmaßnahmen oder bei ausgesprochen schlechter Prognose quoad vitam erhält die Lebensqualität als Entscheidungskriterium zentrale Bedeutung.

## F. Nachsorge

vgl. Kapitel V. „Nachsorge“



## II.3 Maligne Tumoren des Hypopharynx

(ICD-O C12; C13)

### A. Einführung

Das Hypopharynxkarzinom hat eine extrem ungünstige Prognose. 25 % der Patienten sind bei der Erstdiagnose bereits inkurabel. Die häufigsten Gründe hierfür sind

- schlechter Allgemeinzustand bei lokal inoperablem Tumor oder
- ein fortgeschrittener Halslymphknotenbefall und/oder
- Fernmetastasen.

Oft ist es schwierig, über die biologische Inkurabilität zu entscheiden. Entscheidungshilfen können das Festlegen des Karnofski-Status und die Berücksichtigung der Lebensumstände des betroffenen Patienten sein.

Bis zu 90 % der Hypopharynxkarzinome kommen in einem fortgeschrittenen Stadium zur Primärdiagnose. In ca. 20 % der Fälle treten Zweitmalignome im oberen Respirations- oder Verdauungstrakt auf.

#### Anatomische Unterbezirke des Hypopharynx

- Regio postcricoida (ICD-O–148.0): erstreckt sich von der Ebene der Aryknorpel und ansetzenden Schleimhautfalten zur Ringknorpelunterkante (pharyngo-ösophageale Grenze)
- Recessus piriformis (ICD-O–148.1): erstreckt sich von der aryepiglottischen Falte bis zum Ösophagusmund, wird lateral vom Schildknorpel und medial von der Oberfläche der aryepiglottischen Falte, des Aryhöckers und des Ringknorpels begrenzt
- Hintere Rachenwand (ICD-O–148.3): erstreckt sich von der Ebene der Valleculabasis bis zum Krikoarytenoidgelenk

#### 1. Inzidenz

Die Inzidenz von Hypopharynxkarzinomen beträgt ca. 3 pro 100.000 Einwohner und pro Jahr mit einem Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich von 7:1 bei Sinus piriformis-Tumoren und 4:1 bei Tumoren der Hypopharynxhinterwand. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr.

#### 2. Prognose und Letalität

Auch für Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom ist der prätherapeutische Lymphknotenstatus – neben dem M-Status – entscheidend für die Prognose. Da bereits bei ca. 75 % der Patienten mit einem Tumor im Sinus piriformis bei der Erstdiagnose palpable ipsilaterale Lymphknoten und in 5 % auch kontralaterale palpable Lymphknoten vorliegen, ist die Prognose insgesamt sehr schlecht.

Patienten mit einer Tumorlokalisation im postkrikoidalen Raum zeigen zwar „nur“ in ca. 20 % ipsilaterale und in ca. 5 % bilaterale Lymphknoten, aber in ca. 15 % haben sich im Mediastinum paratracheale Lymphknotenmetastasen entwickelt.



Trotz multimodaler Therapiekonzepte hat sich die Prognose der Hypopharynxkarzinome innerhalb der letzten 10 Jahre nur unwesentlich verbessert.

Die Ergebnisse vieler retrospektiver Studien, egal mit welchem Therapieansatz, sind häufig sehr widersprüchlich und nicht miteinander vergleichbar.

Am günstigsten sind natürlich die Ergebnisse der Tumoren im Stadium I (Tis-T1N0) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 70 %. Tumoren in diesem Stadium sind aber leider bei der Erstdiagnose nur als Zufallsbefund zu erfassen.

Alle weiteren Stadien zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von maximal 14–28 %. Die meisten lokoregionären Rezidive treten innerhalb der ersten zwei posttherapeutischen Jahre auf, woraufhin die Patienten versterben. Danach sind meist andere Ursachen wie Fernmetastasen und Zweitumoren für den Tod verantwortlich.

Bei Hypopharynxkarzinomen besteht mit ca. 25 % die höchste Inzidenz für Fernmetastasen. Bevorzugt befallen sind Lunge, Leber und Skelett.

### 3. Ätiologie

Als Co-Faktoren der Karzinomentstehung gelten Alkohol, Rauchen und eine pathologische Speichelzusammensetzung auch im Zusammenhang mit mangelhafter Mund- und Zahnhygiene. Einige wenige Patienten weisen in der Anamnese ein Plummer-Vinson-Syndrom auf. Auch eine Bestrahlung des Halses (gewöhnlich bei Thyreotoxikose) mit einem Intervall von 20–30 Jahren besteht gelegentlich in der Vorgeschichte. Vgl. auch entsprechendes Kapitel bei den Oropharynx-Tumoren.

### 4. Vorsorge

Da Hypopharynxkarzinome in frühen Stadien (I–II) meist völlig asymptomatisch sind, ist eine Vorsorge quasi nicht möglich. Geringer oder kein Alkohol- oder Nikotingenuss reduzieren das Karzinomentstehungsrisiko.

### 5. Differentialdiagnose

Nur selten spielt die differentialdiagnostische Abwägung zwischen einem Fremdkörper oder einer Pilzerkrankung eine Rolle.

Bei großen Tumoren dieser Region (T3, T4) kann aber u.U. nicht mehr sicher entschieden werden, ob es sich um ein primäres Hypopharynx-, Larynx- oder Oropharynxkarzinom handelt.

Tumoren des zervikalen Ösophagus verhalten sich gleich wie Tumoren des postkrikoidalen Raumes, so dass es häufig auch nicht möglich ist, die primäre Lokalisation festzulegen. Die Behandlung des postkrikoidalen Hypopharynxkarzinoms entspricht im Prinzip auch der Behandlung des zervikalen Ösophaguskarzinoms (vgl. auch Kapitel E. „Therapie“).



## B. Klassifikation und Stadieneinteilung

### TNM-Klassifikation der Hypopharynxkarzinome (nach UICC 2002)

#### T-Klassifikation

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 Mediastinums

#### N-Klassifikation

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
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

## 1. Stadien

### Stadieneinteilung der Hypopharynxkarzinome (nach UICC 2002)

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	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1



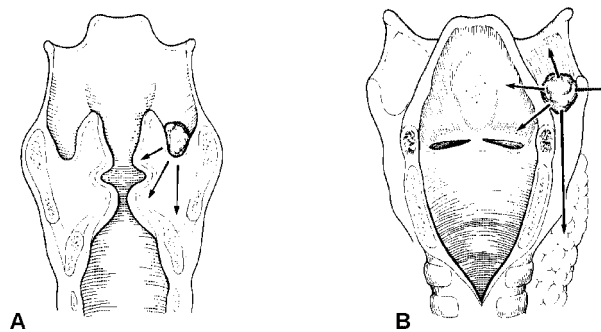
## 2. Histologie

Plattenepithelkarzinome kommen im Hypopharynx in den bereits beschriebenen Varianten und unterschiedlichen Differenzierungsgraden vor (ca. 99%). Äußerst selten sind Karzinosarkome, Leiomyome und Fibromyome.

## C. Klinik

Die Nachgiebigkeit des Sinus piriformis führt dazu, dass Tumoren dieser Region meist bis zur Größe T3 völlig asymptomatisch sind. Gelegentlich wird über ein unspezifisches Globusgefühl geklagt.

Beim Hypopharynxkarzinom führt häufig die schmerzlose Halslymphknotenschwellung den Patienten erstmals in ärztliche Behandlung. Ferner können Dysphagie und Schmerzen beim Schlucken, die bis in die Ohren ausstrahlen, Heiserkeit und Atembehinderung bei direktem Befall des Kehlkopfes oder des N. recurrens auftreten. Fötur ex ore und blutiger Auswurf kommen bei Tumoren in fortgeschrittenen Tumorstadien vor.



**Abb. 1:** Ausbreitungsrichtung von Tumoren des Sinus piriformis mit Ausgang. (A) Mediale Wand. (B) Laterale Wand. Quelle: [8]

## D. Diagnostik

Notwendig:

- HNO-Status
- Lupenlaryngoskopie (Stimm lippenbeweglichkeit)
- Palpation und evtl. Sonographie des Halses
- Panendoskopie (Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms; 15%) mit Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung
- Röntgen-Thorax
- Hals-CT und ggf. MRT (in fortgeschrittenen Stadien und bei Befall der Hinterwand notwendig)



In Einzelfällen nützlich:

- Ösophagusendoskopie
- Exfoliativzytologie oder „Bürstenbiopsie“
- Interdisziplinäre Untersuchung (Tumorstaging: Abdomen-Sonographie, Skelettszintigraphie)

## E. Therapie

### 1. Chirurgische Therapie

Ein primär chirurgisch kuratives Behandlungskonzept erfordert die radikale Exstirpation des Tumors im Gesunden (transzervikal oder endoskopisch laserchirurgisch), in der Regel gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie.

Tis	Exzision
T1	Hypopharynxteilresektion (transoral oder transzervikal) evtl. mit plastischer Deckung. In seltenen Fällen kann eine Laryngektomie notwendig sein (z. B. Postcricoid-Region)
T2	Partielle Pharyngektomie transzervikal oder transoral unter Erhalt des Larynx evtl. mit Resektion des ipsilateralen Schilddrüsenlappens, ggf. plastische Rekonstruktion; ggf. Pharynx-Larynx-Teilresektion oder Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie und ggf. Rekonstruktion. Alternativ: transorale laserchirurgische Resektion
T3	Laryngektomie mit Teilpharyngektomie evtl. mit Resektion des ipsilateralen Schilddrüsenlappens und ggf. Rekonstruktion. Transorale Resektion in ausgewählten Fällen möglich
T4	Pharyngolaryngektomie mit Resektion des ipsilateralen Schilddrüsenlappens und Rekonstruktion mit Magenhochzug mit einem freien mikrovaskulär reanastomosierten Transplantat (Jejunum-Segment, fasziokutaner Unterarmlap- pen) oder anderem Transplantat
N0	SND, eventuell Beobachtung. Bei postoperativ geplanter Radiotherapie kann auf eine elektive Neck dissection verzichtet werden
N1	SND oder MRND
N2	SND oder MRND, in seltenen Fällen RND
N3	RND, eventuell MRND oder ERND

### 2. Strahlentherapie

#### Primäre Radiotherapie

Alternativ zur Operation (bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Operation) kann für das Stadium I (T1N0) eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie in kurativer Absicht durchgeführt werden. Ist eine Laryngektomie indiziert, ist der Patient über die Möglichkeiten eines Larynxerhaltes mittels primärer Radiochemotherapie aufzuklären. Nach den Ergebnissen internationaler Studien (Veterans-Administration-Study; EORTC-Study (European Organization for Research and Treatment of Cancer); RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)-Studie) ist die primäre Radiochemotherapie gegenüber der primären Laryngektomie für die Patienten nicht mit einem Überlebensnachteil verbunden. Der Erhalt eines funktionellen La-



rynix gelingt bei ca. 35 % der langzeitüberlebenden Patienten. Neben dem lokoregionären Rezidiv kann auch ein nach Radiochemotherapie chronisch persistierendes Larynxödem eine Indikation zur sekundären Laryngektomie bedeuten. Die Salvage-Laryngektomie ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Wundheilungsstörungen im Vergleich zur primären Laryngektomie verbunden.

### Postoperative Radiotherapie

Tumor non in sano reseziert: (R1, R2), wenn keine Nachresektion möglich  
 Hypopharynxkarzinome: pT3–4 pN0 und pT1–4 pN1–3  
 Fakultativ: pT2 pN0 und bei Vorliegen einer Lymphangiostomatose im Primärtumor

## F. Nachsorge

Nach erfolgter Operation und/oder Strahlentherapie wird sich der Patient in regelmäßigen Abständen in der onkologischen Sprechstunde vorstellen:

Im 1. Jahr	alle 6–8 Wochen
Im 2 und 3. Jahr	alle 3 Monate
Im 4. und 5. Jahr	alle 6 Monate
Im späteren Verlauf	einmal pro Jahr

Vgl. auch Kapitel V. „Nachsorge“.



## III. Maligne Tumoren des Larynx

(ICD-O C32.0,1,2; C10.1)

### A. Einführung

Die Larynxkarzinome sind mit ca. 50 % die häufigsten Malignome im Kopf-/Halsbereich. Ihre Häufigkeit nimmt aber allmählich zu Gunsten der Karzinome der oberen Schluckstraße ab.

Wegen seiner vergleichsweise günstigen Prognose sind die exakte Diagnostik und sinnvolle Therapie ein besonderes Anliegen für optimale Heilungsergebnisse. Viele der betroffenen Patienten kommen in einem frühen Stadium der Erkrankung zum Arzt und ermöglichen damit einen kurativen Ansatz. Dank vieler konzeptioneller und technischer Entwicklungen (Laserchirurgie) ist es heute möglich, den größten Teil der Patienten vom Tumorleiden zu heilen und gleichzeitig einen ausreichenden Funktionserhalt zu ermöglichen.

Gegenwärtige Schwerpunkte des klinischen Interesses sind die frühe Diagnose des Larynxkarzinoms als Voraussetzung für bessere Behandlungsergebnisse, endoskopische Chirurgie und Lasertherapie bei früheren Larynxkarzinomen, die Behandlung des „NO-Halses“ sowie die chirurgische Stimmrehabilitation. Fortschritte der Tumorbiologie hinsichtlich der Karzinogenese, der Mechanismen der Karzinominfiltration und Metastasenbildung, des Tumorstoffwechsels und der Tumorummunologie werden auch beim Kehlkopfkarcinom Strategien für die Prävention, Diagnostik und Therapie beeinflussen; sie sind bisher vorwiegend von wissenschaftlichem Interesse und erfordern für eine klinische Relevanz noch prospektive analytische Untersuchungen.

#### **Anatomische Bezirke und Unterbezirke**

Sowohl klinisch als auch anatomisch wird der Kehlkopf in drei Teile untergliedert. Die UICC unterscheidet bei der Einstufung der T-Kategorien zwischen Karzinomen der Supraglottis, der Glottis und der Subglottis (siehe Abb. 2).

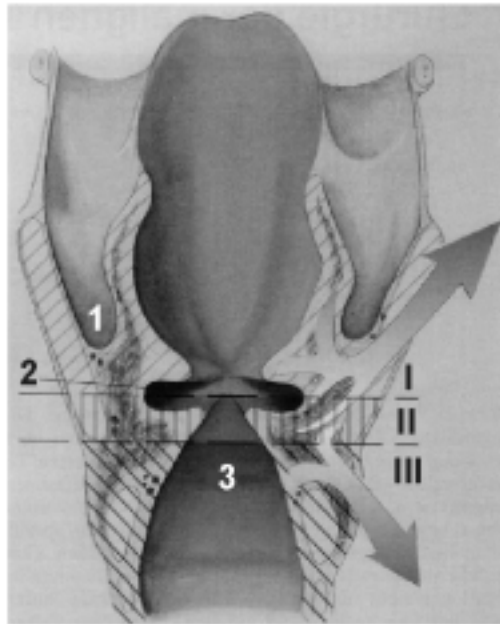
Die Abgrenzung einer subglottischen Region von einem glottischen Kehlkopfanteil entspricht auch der unterschiedlichen embryologischen Herkunft dieser Teile. Damit sind Blutversorgung und lymphatischer Abfluss dieser Regionen einer gewissen Trennung unterzogen. Dieser Umstand wird als Grundlage für bestimmte Operationsverfahren herangezogen, wobei aber bemerkt werden muss, dass es eine exakt definierte Barriere für das lokale Tumorwachstum nicht gibt.

#### **Unterbezirke der Kehlkopfreionen**

##### **Supraglottische Unterregionen (C32.1)**

- Suprahyoideale Epiglottis (einschließlich freiem Epiglottisrand, lingualer (C10.1) und laryngealer Oberfläche)
- aryepiglottische Falte, laryngeale Oberfläche
- Arytenoidgegend





**Abb. 2:** Die 3 Kehlkopfregionen (I–III), die für Indikation und Prognose der verschiedenen kanzerologischen Eingriffe eine wichtige Rolle spielen. Die Abbildung zeigt gleichzeitig die prinzipielle Lymphdrainage des Endolarynx und ihre Beziehung zur tiefen Jugularis-Lymphknoten-Kette (dicke Pfeile rechts).

I = supraglottisch (> 30 %)  
 II = glottisch (> 65 %)  
 III = subglottisch (~ 1 %)  
 (Zahlenwerte in Klammern geben die prozentuale Häufigkeit der Lokalisation der Larynxkarzinome an)

1 = Sinus piriformis  
 2 = Morgagnischer Ventrikel  
 3 = Subglottischer Raum

Quelle: [8]

(Epilarynx einschl. Grenzzone)

- infrahyoidale Epiglottis
- Taschenfalten

Supraglottis (ohne Epilarynx)

### Glottische Unterregionen (C32.0)

- Stimmlippen
- vordere Kommissur
- hintere Kommissur

### Subglottis (C32.2)

Von der Glottisunterkante bis zur unteren Begrenzung des Ringknorpels dehnt sich die subglottische Region aus.

## 1. Inzidenz

Das Kehlkopfkarcinom ist der häufigste bösartige Kopf-/Hals-Tumor. Die Inzidenz beträgt ca. 10 von 100.000 Einwohnern pro Jahr, wobei Männer ca. 10-mal häufiger betroffen sind als Frauen. Der Hauptaltersgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei mehr als 90 % der Patienten liegt ein Plattenepithelkarzinom vor. Seltenerer Formen sind das Adenokarzinom und das verruköse Karzinom.

Kehlkopfkarcinome machen nur etwa 1–2 % aller bösartigen Tumoren aus, sind aber bislang das häufigste Malignom im Kopf- und Halsbereich (ca. 50 %). Die Häufigkeit der Plattenepithelkarzinome des Larynx hat sich zwar entsprechend der Zunahme auch anderer Karzinome des Respirationstraktes ebenfalls erhöht, aber we-



niger rasch als die Anzahl der Krebsfälle im Bereich der oberen Schluckstraße. Unter Zugrundelegung der Daten des Tumorregisters [9] in den Jahren 1984–1990 zeigt sich bei insgesamt steigender Anzahl der Karzinomerkrankungen im Kopf-/Halsgebiet ein prozentual gleichbleibender Anteil des Kehlkopfkrebsses, während sich der Prozentsatz an Malignomen der oberen Schluckstraße von 42 % auf ca. 50 % erhöht hat. Die Inzidenz beträgt ca. 10 von 100.000 Einwohnern pro Jahr, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind. Mit dem zunehmenden Zigarettenkonsum, welcher als wichtigster exogener Risikofaktor beim Larynxkarzinom statistisch gesichert ist, nimmt auch allmählich die Rate der Kehlkopfkarzinome beim weiblichen Geschlecht zu. So geht die frühere Rate von 15:1 heute auf den Wert von 5:1 zu. Im Spektrum des Lebensalters zeigen Neuerkrankungen an Kehlkopfkrebs einen Gipfel bei 55–66 Jahren. Bei Männern geht man in Deutschland von ca. 3.200 Neuerkrankungen und bei Frauen von 500 Neuerkrankungen pro Jahr aus.

## 2. Prognose und Letalität

Die Zahlen für die Neuerkrankungen liegen deutlich höher als die Todesfälle. Die Mortalität unterliegt starken regionalen Einflüssen. So finden sich z. B. hohe Mortalitäten mit 8,4 % für Männer in Ungarn, während dieser Wert in Finnland bei nur 1,3 % liegt.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Larynxkarzinomen beträgt, gerechnet über alle Stadien, ca. 67 %. Bei den Behandlungsergebnissen zeigen sich insgesamt Verbesserungen der lokalen und regionären Tumorkontrolle um ca. 10 % in den letzten 20 Jahren. Fernmetastasen und synchrone Zweitkarzinome führen zu einer Verschlechterung der Prognose.

## 3. Ätiologie

Tabak- und Alkoholkonsum sind als Hauptrisikofaktoren bekannt. Eine berufliche Exposition mit Chrom, Nickel, Senfgas, ionisierenden Strahlen, Asbest und Teerinhaltstoffen werden als Risikofaktoren eingestuft, ebenso wie bestimmte Infektionen mit HPV-Viren sowie eine Mangelernährung (zu wenig Vitamin A, E, C, Riboflavin, Spurenelemente).

Bei der Entstehung des Larynxkarzinoms wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen, bei welchem endogene Faktoren und exogene Noxen eine Rolle spielen.

Endogene Faktoren sind eine genetische familiäre Disposition (z. B. Mutationen von p53 bei 60 % der Larynxkarzinome), hormonelle Einflüsse und diätetische Faktoren (Vitamin-A- und Vitamin-C-Mangel; möglicherweise Magnesium-Mangel). Wichtigster exogener Faktor ist auch beim Larynxkarzinom inhalierter Tabakrauch. Das Risiko, an einem Larynxkarzinom zu erkranken, beträgt bei 20 Zigaretten pro Tag etwa 6 %.

Auch ein alleiniger hoher Alkoholgenuss führt zu einem relativen Risiko von 4 %, ein Kehlkopfkarzinom zu entwickeln. Durch die Kombination der Noxen Alkohol



und Nikotin kommt es zu einer dramatischen Potenzierung des relativen Risikos auf über 40 %.

Andere inhalative Noxen, bei denen höhere Kehlkopfkrebsarten beschrieben werden, sind Schwefelsäureexposition, Zementstaub, Fichtenholzstaub, Steinkohlenteer, Lacke und Lösungsmittel, Diesel- und Benzindämpfe, Chromverbindungen, Nickel, Senfgas (siehe oben), polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Glasfaserstaub.

Bei entsprechender Asbestbelastung ist das Kehlkopfkarzinom als Berufskrankheit (Nr. 4104) anerkannt.

Eine chronische hyperplastische Laryngitis tritt häufig mit einem Kehlkopfkarzinom zusammen auf, für dessen Entstehung sie aber lediglich als ein begünstigender Faktor anzusehen ist. Auch ein gastroösophagealer Reflux mit Laryngitis wird als ätiologischer Faktor bei Karzinomen sowohl der hinteren Kommissur als auch der vorderen zwei Drittel diskutiert, wenn diese Patienten weder rauchen noch trinken. Die chronische Laryngitis gilt jedoch nicht als Präkanzerose.

Humanen Papilloma-Viren (HPV) wird eine Bedeutung für die Entstehung des Kehlkopfkarzinoms beigemessen; insbesondere die Varianten 16, 18 und 33 werden gehäuft in Karzinomen nachgewiesen (30–40 %).

Die gewöhnlich solitären Papillome des Erwachsenen zeigen in höherem Alter in bis zu 50 % eine Kanzerisierung, häufig begleitet von der Entwicklung eines verrukösen Karzinoms.

Die juvenile virale, häufig multilokuläre Kehlkopfpapillomatose neigt selten zur Kanzerisierung.

Ionisierende Strahlen, die früher selbst bei gutartigen Prozessen im Kopf-/Halsgebiet (z. B. Hyperthyreose, Lupus der Halshaut, tuberkulöse Halslymphknoten, juvenile Kehlkopfpapillomatose) appliziert wurden, können mit einer Latenzzeit von 15–20 Jahren ein radiogenes Kehlkopfkarzinom induzieren.

Auch als Folge einer therapeutischen Bestrahlung eines Kehlkopfkarzinoms können sich Larynxkarzinome nach einem Intervall von mindestens 5 Jahren nach der Strahlentherapie des Erstkarzinoms entwickeln.

Die berufsbedingte Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen (z. B. Uranbergbau) hat ebenfalls ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms.

#### 4. Vorsorge

In Anbetracht des Zigaretten- und Alkoholabusus als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Larynxkarzinoms erscheint die gezielte Prävention besonders wichtig und dringlich.

#### 5. Differentialdiagnose

Vor allem bei Frühstadien kann die Abgrenzung z. B. gegen eine chronische Laryngitis, eine Tuberkulose des Kehlkopfes oder gegen gutartige Läsionen und Tumoren (Stimm lippenpolypen, Stimm lippenknötchen, Reinke-Ödem, juvenile Papillomato-



se, Granulome, Sarkoidose, Amyloidose, Hämangiome, Lymphangiome) Schwierigkeiten bereiten.

Sehr seltene im Larynx beschriebene gutartige Veränderungen sind außerdem: Adenome (pleomorphe und monomorphe Adenome), Weichgewebstumoren (Fibrome, Lipome), Myome (Leiomyome und Angioleiomyome, Rhabdomyome), neurogene Tumoren (Paragangliome, Neurofibrome, Neurilemmome, Granularzelltumor), Chondrome.

Die Klärung muss dann immer durch sorgfältige Untersuchung der in genügender Menge entnommenen Probebiopsien herbeigeführt werden.

## B. Klassifikation und Stadieneinteilung

### TNM-Klassifikation der Larynxkarzinome (nach UICC 2002)

#### T-Klassifikation

##### Supraglottis

- |     |   |
|-----|---|
| T1  | Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit  |
| T2  | Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals 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 Postkrikoidbezirks, 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 interna  |

##### Glottis

- |     |   |
|-----|---|
| T1  | Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit<br>T1a: Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt<br>T1b: Tumorbefall beider Stimmlippen  |
| T2  | Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit (phonatorisch), ohne Fixation   |
| T3  | Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit 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 interna  |



## Subglottis

- T1 Tumor auf die Subglottis begrenzt
- T2 Tumor breitet sich auf eine Stimmlippe oder beide Stimmlippen aus; diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit (ohne Fixation)
- T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
- T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfs 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 interna

**N-Klassifikation**

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- 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

**M-Klassifikation der Fernmetastasierung**

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

**1. Stadien****Stadieneinteilung der Larynxkarzinome (nach UICC 2002)**

Stadium 0	TIS	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
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



## 2. Histologie

### Präkanzerosen

Eine Präkanzerose ist definiert als morphologisch verändertes Gewebe, in welchem sich ein Karzinom mit größerer Wahrscheinlichkeit entwickelt als in dem ihm entsprechenden normal erscheinenden Gewebe. Das klinische Erscheinungsbild der Veränderungen kann sehr variabel sein, so dass eine endgültige Beurteilung einer auffälligen Epithelveränderung erst im Rahmen einer histologischen Untersuchung möglich ist. Makroskopisch unterscheidet man prinzipiell anhand der Oberfläche zwischen:

- Erythroplakien
- Leukoplakien
- Mischformen (so genannte Erythroleukoplakien)

Bei der histologischen Einteilung der Präkanzerosen (Epitheldysplasien) hat sich eine Gliederung in drei Grade durchgesetzt. Grundlage der Einstufung ist die Beurteilung von zytologischen Atypien und Architekturstörungen.

- Plattenepitheldysplasie Grad I  
Das Plattenepithel ist meist hyperplastisch verdickt, zeigt eine regelmäßige Schichtung und eine Basalzellhyperplasie mit geringer Zellkernvergrößerung und Hyperchromasie. Es handelt sich um eine fakultative Präkanzerose.
- Plattenepitheldysplasie Grad II  
Das Plattenepithel ist verdickt mit örtlich begrenzten Differenzierungsstörungen und vereinzelt Kernatypien.
- Plattenepitheldysplasie Grad III oder Carcinoma in situ oder schwere Dysplasie  
Es finden sich wahrscheinlich irreversible Veränderungen mit groben Störungen der zytologischen Architektur wie Differenzierungsstörungen, Schichtungsstörungen und Kernatypien, aber kein infiltrierendes Wachstum. Es handelt sich um eine Präkanzerose, die unbehandelt mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später in ein infiltrierendes Karzinom übergeht.

Vom Carcinoma in situ zu unterscheiden sind biologisch gleichartige, oberflächlich nur wenig ausgeprägte Mikrokarzinome sowie mikroinvasive Karzinome, welche eine diskrete, umschriebene Infiltration durch die Basalmembran zeigen, den Muskelkörper der Stimmlippe aber noch nicht infiltriert haben.

Die Entfernung einer solchen Epithelveränderung schließt einen erneuten Prozess geringeren oder höheren Grades derselben oder der gegenseitigen Stimmlippe nicht aus. Dies hat Konsequenzen für die Langzeitbeobachtung mit ggf. wiederholten Biopsien und Dekortikationen sowie für die Differentialdiagnose von Residual-, Rezidiv- und Zweitkarzinomen im Larynx.

Die klinische Symptomatik der Präkanzerosenveränderung unterscheidet sich nicht wesentlich von manifesten Karzinomen. Die Behandlung der Dysplasie Grad III unterliegt den Regeln der Therapie konkreter Karzinome.

Gliederung



### Plattenepithelkarzinom

Auch im Larynx kommen Plattenepithelkarzinome in den bereits beschriebenen Varianten und Differenzierungsgraden vor. Verhornende Plattenepithelkarzinome sind dabei relativ häufig. Adenokarzinome und adenoid-zystische Karzinome sind selten.

## C. Klinik

Die Symptomatologie des Kehlkopfkarzinoms ist von der Tumorlokalisation abhängig. Beim **Glottiskarzinom** ist das erste Syndrom fast stets eine persistierende und zunehmende Stimmstörung bzw. Heiserkeit, welche eine Frühdiagnose ermöglicht. Jede Heiserkeit, die länger als drei Wochen anhält, muss laryngoskopisch abgeklärt werden.

Bei **supraglottischen Tumoren** sind unbestimmte Halsbeschwerden, Dysphagie oder Odynophagie, unter Umständen auch in die Ohren ausstrahlende Schmerzen als Erstsymptome häufig, aber meist verbunden mit fortgeschrittenem Tumorstadium. Eine Schluckstörung ist vor allem bei Beteiligung des Sinus piriformis zu erwarten.

Bei **Epiglottiskarzinomen** fehlen oft jegliche Symptome.

Bei **subglottischen Tumoren** kann Dyspnoe das Erstsymptom sein.

Als Spätsymptome bei fortgeschrittenen Tumorstadien sind der inspiratorische Stridor mit Dyspnoe, blutiger Auswurf und/oder schmerzhaftes, hochgradiges Schluckbehinderung anzusehen.

Eine ipsi- oder kontralaterale Halsschwellung durch Lymphknotenmetastasen kann ebenfalls eine Erstmanifestation sein.

### Metastasierung

Der wesentliche Faktor für die Metastasierung von Larynxkarzinomen in die regionalen Halslymphknoten ist zum einen die Lokalisation und zum anderen die Größe des Primärtumors sowie der histologische Differenzierungsgrad.

Bei supraglottischen Karzinomen ist mit 30–45 % (oft bilateral), bei subglottischen Karzinomen in 30–40 % und bei transglottischen Karzinomen in etwa 50 % der Fälle mit Halslymphknotenmetastasen zu rechnen.

Lymphknotenmetastasen beim Glottiskarzinom sind im frühen Stadium (T1 und T2) sehr selten und dann verdächtig auf eine Tumorausbreitung in eine andere Larynxregion oder eine extralaryngeale Wucherung. Die Wahrscheinlichkeit einer regionalen Metastasierung nimmt mit zunehmender Größe der Stimmlippenkarzinome bis auf 40 % zu.

Eine kontralaterale Lymphknotenbeteiligung synchron oder nach primärer Behandlung ist prognostisch besonders ungünstig; sie beträgt bei supraglottischen und transglottischen Karzinomen mit positiven ipsilateralen Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung oder nach primärer Behandlung fast 50 %.

Bei ca. 10 % der Patienten mit supraglottischem Karzinom und ca. 5 % der Patienten mit glottischem Karzinom muss trotz lokoregionärer Kontrolle des Tumors mit dem Auftreten von Fernmetastasen innerhalb der Nachbeobachtungszeit gerechnet



werden. Meistens sind sie in der Lunge lokalisiert, seltener im Knochen oder in der Leber.

Mit zunehmender Häufigkeit werden bei Patienten mit Larynxkarzinom synchrone und metachrone Mehrfachkarzinome diagnostiziert, insgesamt in bis zu 12% der Fälle. Am häufigsten handelt es sich in Folge der zugrunde liegenden exogenen Noxen um Bronchialkarzinome, seltener um Tumoren im Bereich des Gastrointestinaltraktes (vor allem Ösophagus), der Mundhöhle und des Pharynx, aber auch in der Harnblase. Umgekehrt haben Patienten mit Bronchialkarzinom ein erhöhtes Risiko, später ein Larynxkarzinom zu entwickeln.

## D. Diagnostik

Notwendig:

- HNO-Status, einschließlich Lupenlaryngoskopie (Tumorausdehnung, Stimmlippenbeweglichkeit) und phoniatischer Untersuchung (Stroboskopie, Erläuterung der Stimmrehabilitation)
- Palpation des Halses (auf präalaryngeale Lymphknoten achten)
- Sonographie des Halses
- CT, MRT (ab T2)
- Röntgen-Thorax
- Mikrolaryngoskopie (Tumorausdehnung, Infiltration) und Panendoskopie (Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms); Biopsie zur histologischen Diagnose-sicherung

In Einzelfällen nützlich:

- Abstrich mit Zytologie oder „Bürstenbiopsie“
- Interdisziplinäre Untersuchung (Tumorstaging: Abdomen-Sonographie, GKS)

## E. Therapie

### 1. Chirurgische Therapie

#### Supraglottis

Tis	Exzision im Rahmen der diagnostischen Mikrolaryngoskopie
T1	Transorale laserchirurgische oder transzervikale Kehlkopfteilresektion
T2	Transorale laserchirurgische oder transzervikale Kehlkopfteilresektion
T3	Teillaryngektomie transoral laserchirurgisch oder transzervikal, evtl. mit Teilpharyngektomie, ggf. Rekonstruktion beispielsweise mit fasziokutanen Unterarmklappen, in Ausnahmefällen wird eine Laryngektomie notwendig
T4	Laryngektomie kombiniert mit Teilpharyngektomie, evtl. Pharyngolaryngektomie mit plastischer Rekonstruktion (z. B. Jejunum-Interponat; fasziokutaner Unterarmklappen). In ausgewählten Fällen transorale oder transzervikale Teilresektion evtl. mit Teilpharyngektomie



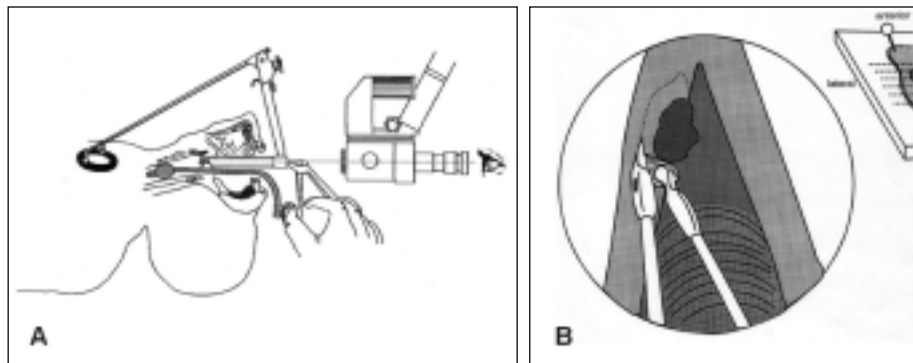
- N0 Bevorzugt bilaterale SND, evtl. Beobachtung bei oberflächlichem T1.  
Ab T2 N0 ist eine Neck dissection bilateral zu erwägen
- N1 SND oder MRND und SND kontralateral
- N2 SND oder MRND (in seltenen Fällen RND) und SND kontralateral
- N3 RND, eventuell MRND oder ERND und SND kontralateral

### Glottis

- Tis Exzision im Rahmen der diagnostischen Mikrolaryngoskopie
- T1 Transorale laserchirurgische Chordektomie, in Einzelfällen transzervikal
- T2 Transorale laserchirurgische Teilresektion oder transzervikal (in besonderen Fällen Laryngektomie)
- T3 Laryngektomie oder Teillaryngektomie transzervikal oder transorale CO<sub>2</sub>-Laserchirurgie
- T4 Laryngektomie mit Teilpharyngektomie, evtl. mit plastischer Rekonstruktion mit z. B. mikrovaskulär reanastomosierten Unterarmklappen.  
In ausgewählten Fällen Teilresektion möglich
- N0 Bei T1–T2 oberflächlichem Tumor keine Neck dissection  
Bei T2 tief infiltrierendem Tumor (< 5 mm) SND oder Kontrolle  
Bei T3–T4 SND
- N1 SND oder MRND
- N2 SND oder MRND, in seltenen Fällen RND
- N3 RND, evtl. MRND, ERND  
Bei T2–T4 Karzinomen mit bilateraler Tumorausdehnung und falls Supraglottis erreicht, bilaterale Neck dissection

### Subglottis

- T1–T4 Es gibt keine standardisierte Therapie, da der Tumor sehr selten ist.  
Beim operativen Vorgehen ist meist eine Laryngektomie notwendig.  
Selten ist Teil-resektion möglich, immer bilaterale Neck dissection.



**Abb. 3:** (A) Endolaryngeale (minimale invasive) Mikrochirurgie mit Hilfe eines Kleinsasser-Rohres. Das Mikroskop ist bei Bedarf mit einem Laser (z. B. CO<sub>2</sub>) ausgestattet.  
(B) Blick durch das Mikroskop bei der Abtragung eines dysplastischen Bezirkes von der Stimmlippe.



## 2. Strahlentherapie

### Supraglottis

#### *Primäre Radiotherapie*

Bei Bestrahlung der Primärtumorregion sind die zervikalen Lymphknoten mit eingeschlossen und werden mit einer Gesamtdosis bestrahlt, die adjuvant als wirksam betrachtet wird, so dass auf eine elektive Neck dissection verzichtet werden kann. Im Stadium I (T1N0) kann alternativ zur Operation eine alleinige Radiotherapie in kurativer Intention durchgeführt werden. Beim Stadium II (T2N0) sollte der Operation der Vorzug gegeben werden.

Ist operativ eine Laryngektomie indiziert, ist der Patient über die Möglichkeit eines larynxerhaltenden Vorgehens aufzuklären (siehe Abschnitt Glottis). Dieses Konzept ist Gegenstand klinischer Forschung.

Der Patient ist vor dem endgültigen Therapieentscheid über alle Behandlungsoptionen und deren Vor- und Nachteile zu informieren.

#### *Postoperative adjuvante Radiotherapie*

Tumor non in sano reseziert (R1, R2), wenn keine Nachresektion möglich ist.

Tumorbett und regionäres Lymphabflussgebiet sollen ab der Kategorie pT3 und/oder pN1–3 bestrahlt werden.

Fakultativ: pT2 pN0

### Glottis

#### *Primäre Radiotherapie*

Bei den Primärtumorkategorien (Tis) T1a und T1b kann alternativ zur Operation eine primäre hochdosierte Radiotherapie in kurativer Intention durchgeführt werden.

Ist eine Laryngektomie indiziert, ist der Patient über die Möglichkeit eines Larynxerhaltes mit primärer Radiochemotherapie aufzuklären. Nach den Ergebnissen internationaler Studien (Veterans-Administration-Study, EORTC-Studie, RTOG-Studie) ist die primäre Radiochemotherapie gegenüber der primären Laryngektomie für die Patienten nicht mit einem Überlebensnachteil verbunden. Der Erhalt eines funktionellen Larynx gelingt bei ca. 60 % der langzeitüberlebenden Patienten. Neben dem lokoregionären Rezidiv kann auch ein nach Radiochemotherapie chronisch persistierendes Larynxödem eine Indikation zur sekundären Laryngektomie bedeuten. Die Salvage-Laryngektomie ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Wundheilungsstörungen im Vergleich zur primären Laryngektomie verbunden. Dieses Konzept ist Gegenstand klinischer Forschung.

#### *Postoperative adjuvante Radiotherapie*

pT4, pN2–3

Tumor non in sano reseziert (R1, R2), wenn eine Nachresektion nicht möglich ist (Organerhalt).

Fakultativ: pT2–3, pN1



### Subglottis

*Primäre Radiotherapie:* Alternativ zur Operation (bei Vorliegen von Kontraindikationen)

*Postoperative Radiotherapie:* Alle subglottischen Karzinome

### 3. Chemotherapie

Die Chemotherapie ist beim Larynxkarzinom weiterhin als experimentell anzusehen, da ihr Wert auch bei dramatischer Tumorrückbildung für die Lebenszeitverlängerung bisher durch keine gezielte randomisierte Untersuchung nachgewiesen wurde; ebensowenig ist die Verkürzung des Intervalls bis zum Auftreten eines Rezidivs gesichert. Dies gilt sowohl für eine Monotherapie als auch für die multimodale Therapie als Teil der initialen Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen. Das Konzept der multimodalen Therapie hat als Ziele die initiale Tumorverkleinerung, die Sensibilisierung für die Strahlentherapie und die Eliminierung von Mikrometastasen.

Der Einsatz der Chemotherapie erfolgt heute bei Karzinomen der Kopf- und Halsregion vor allem im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie, z. B. mit Cisplatin und 5-FU sowie Mitomycin C. Bei Kehlkopfkarzinomen, die chirurgisch nur unter Entfernung des Kehlkopfes therapierbar sind, stellt sich die Frage, ob primär eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt wird. Kommt es zu keiner vollen Remission, kann eine „salvage surgery“ (Rettungschirurgie, meist in Form einer Laryngektomie) angeschlossen werden. Der Einsatz neuer Chemotherapeutika (Paclitaxel) wird möglicherweise den Stellenwert der simultanen Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen erhöhen.

Die neoadjuvante Chemotherapie (so genannte Induktionschemotherapie) wird als initiale Behandlung vor einer definitiven lokalen Therapie (entweder Operation oder meistens Bestrahlung) bei Patienten mit potentiell kurablen M0-Tumoren verwendet. Ziele sind dabei eine Verkleinerung und verbesserte Operabilität („downstaging“) des Tumors, eine bessere lokale und regionäre Kontrolle, sowie weniger Mikrometastasen und Fernmetastasen.

Sie könnte als Alternative der Standardtherapie (kombinierte chirurgisch-radioonkologische Behandlung) bei ausgedehnten Kehlkopfkarzinomen eingesetzt werden, falls diese kontraindiziert ist oder nicht gewünscht wird.

Als Palliativmaßnahme wird die Chemotherapie bei operativ und radiologisch ausbehandelten Patienten für Rezidive und/oder Fernmetastasen eingesetzt, ggf. auch kombiniert mit einer Strahlentherapie. Dadurch werden sehr häufig Teilremissionen mit kurzzeitig verbesserter Lebensqualität erreicht. Auch hier bietet sich durch den Einsatz von Paclitaxel eine erweiterte Möglichkeit.

Neoadjuvante  
Chemotherapie



## F. Rehabilitation und Nachsorge

### Stimmrehabilitation nach Laryngektomie

Die größte Sorge des Patienten, bei dem eine Laryngektomie durchgeführt werden muss, ist der Verlust der Stimme. Daher muss der Patient schon präoperativ auf die Möglichkeiten der Stimmrehabilitation und damit der sozialen Reintegration aufmerksam gemacht werden. Die Stimmrehabilitation kann vor allem durch drei verschiedene Maßnahmen durchgeführt werden: die Ösophagusersatzstimme, die Stimmprothese und die Servox-Sprechhilfe.

Die Stimmrehabilitation (nach Total- oder Teilentfernung des Kehlkopfes) erfolgt in der Regel in enger Kooperation mit einem Phoniater und Logopäden. Präoperativ sollte eine Schwerhörigkeit ausgeschlossen und ggf. symptomatisch mit Hörgeräten ausgeglichen werden.

#### Ösophagusstimme (Ructussprache)

Das Erlernen der Ösophagusersatzstimme unter logopädischer Anleitung bedeutet für den Patienten ein hohes Maß an Unabhängigkeit, da hierzu keine Hilfsmittel notwendig sind. Allerdings ist ein mehrmonatiger logopädischer Unterricht erforderlich, nach dem nur bei einer Minderzahl der Patienten eine gute Verständigung am Telefon besteht (durch den PLTT [Postlaryngektomie-Telefon-Test] nach Zenner feststellbar). Bei der Ösophagusersatzstimme drückt der Patient Luft in die Speiseröhre, die er anschließend dosiert in den Pharynx entlässt, wodurch ein Ton (= Stimme) entsteht. Der Ton kommt durch Vibrationen einer physiologischen, funktionellen Engstelle zustande, die dem Ösophagus als Windkessel vorgeschaltet ist. Die exakte Lokalisation der Engstelle (funktionelle Pseudoglottis) ist von untergeordneter Bedeutung. Sie kann ihren Sitz zwischen Zungengrund und Rachenhinterwand oder im hypopharyngoösophagealen Übergang haben. Wenn die Artikulation des Laryngektomierten normal ist, kann der entstehende Ton genutzt werden, um eine verständliche Sprache zu formulieren.

Neben der echten Ösophagusersatzstimme stellt die **Pseudoflüstersprache** eine tonlose Art der Spracherzeugung dar. Sie ist einfach zu erlernen und stellt eine häufige Art der Verständigung Laryngektomierter dar. Die Qualität der Verständigung ist jedoch sehr schlecht.

#### Stimmprothese

Die operative Anlage eines Shunts zwischen Trachea und Pharynx ermöglicht das Einbringen einer Stimmprothese (z. B. ESKA-Hermann, Blom-Singer oder Groningen-Stimmprothese, Provox). Dies führt bei 60–80% der Patienten zu einer besonders schnellen Stimmrehabilitation (innerhalb von 1–8 Tagen). Man unterscheidet zwischen der primär chirurgischen und der sekundär chirurgischen Stimmrehabilitation. Bei der primären Methode wird bereits bei der Laryngektomie ein Shunt zwischen Trachea und Ösophagus kurz unterhalb des Tracheostomas angelegt. Während des Eingriffs wird gleichzeitig eine Myotomie des M. constrictor pharyngis inferior durchgeführt. Bei der sekundären Methode wird über ein Öso-



phagoskop ein Shunt zur Trachea hin angelegt und für 14 Tage ein Platzhalter eingelegt, bis die endgültige Prothese eingesetzt werden kann.

Der Nachteil gegenüber der Ösophagusersatzstimme besteht darin, dass bei einem Teil der Patienten das Tracheostoma während der Phonation mit dem Finger zugehalten werden muss. Der Einsatz eines Tracheostomaventils ist jedoch bei vielen Patienten möglich, dies gewährleistet eine fingerfreie Sprache. Der Patient presst die Luft während der Expiration durch die Prothese in den Pharynx. Die Tonproduktion wird wie bei der Ösophagusersatzstimme durch die so genannte Pseudoglottis übernommen.

Wurde eine primär chirurgische Stimmrehabilitation vorgenommen, so ist eine anschließende Radiatio bei liegender Prothese komplikationslos möglich. Umgekehrt bedeutet die sekundäre Anlage eines Shunts bei einem bereits bestrahlten Patienten ein mehr als 30%iges Komplikationsrisiko mit Entstehung einer ösophagotrachealen Shuntinsuffizienz mit Aspiration und Gefahr der Aspirationspneumonie. Wir raten daher von einer sekundären Stimmrehabilitation beim bestrahlten Patienten ab. Daraus ergibt sich, dass sich auch bei einem zu bestrahlenden Patienten die Alternative der sekundären Stimmrehabilitation bei Versagen der Ösophagusersatzstimme nicht stellt. Vielmehr muss bei geplanter Radiatio bereits zum Zeitpunkt der Laryngektomie die Entscheidung für oder gegen eine Stimmprothese fallen. Hingegen kann ein Stimmprothesenträger, wenn er es wünscht, jederzeit die Ösophagusersatzstimme erlernen. Wir bevorzugen es, präoperativ die Problematik Ösophagusersatzstimme/Stimmprothese ausführlich mit dem Patienten zu besprechen und den Wunsch des Patienten in die Indikationsstellung einzubeziehen.

Während einer Bestrahlung lässt die Stimmqualität des Stimmprothesenträgers deutlich nach. Nach abgeschlossener Bestrahlung normalisiert sie sich in der Regel ohne weitere Maßnahmen. Die Stimmprothese bedarf einer besonderen Pflege durch den Patienten und muss regelmäßig gesäubert werden. Von Zeit zu Zeit ist die Hilfe des HNO-Arztes notwendig.

Die Anlage eines Stimmshunts kann auch durch die intraoperative Bildung eines Hautkanales (Unterarmklappen, lokale Lappen) erreicht werden.

Mögliche Komplikationen:

- Bei Protheseninsuffizienz mit Aspiration durch die Prothese: Wechseln der Prothese, da diese meist defekt ist. Prüfung durch Milch- oder Blauschluck (Methylenblau mit Wasser verdünnt).
- Bei Shuntinsuffizienz mit Aspiration neben der Prothese: Wurde der Patient nicht bestrahlt, kann die Prothese für 1–2 Stunden herausgenommen werden. Dadurch wird der Shunt enger, die Prothese kann wieder eingesetzt werden. Wurde der Patient bestrahlt, so wird die Prothese 1–14 Tage lang herausgenommen und der Shunt mit einem Absaugschlauch der Größe 12 offen gehalten. Um eine Aspiration zu verhindern, muss eine geblockte Trachealkanüle eingelegt werden. Sobald sich der Shunt verkleinert hat, kann die Prothese wieder eingesetzt werden.



- Falls keine Phonation mehr möglich ist: Es genügt oft eine Reinigung der Prothese.
- Prothesenverlust: Sollte die Stimmprothese herausfallen, muss sie innerhalb der nächsten Stunden wieder eingesetzt werden, da sich sonst der Shunt verschließen kann. Ein entsprechender Applikator wird daher vom Laryngektomierten ständig mitgeführt.

### **Servox-Sprechhilfe**

Mit Hilfe von elektronischen Sprechhilfen wird ein Primärklang erzeugt, der durch die Artikulation des Patienten moduliert wird. Er hält dabei den Tonerzeuger gegen den Mundboden oder den Hals, wobei der Primärklang dem Sprachansatzrohr zugeleitet wird. Die Verwendung eines elektronischen Hilfsmittels (z.B. Servox-Sprechhilfe) ist nur für Patienten vorgesehen, die die Ösophagusersatzstimme oder den Umgang mit der Stimmprothese nicht erlernen, und kann auch in Notsituationen (Versagen der körpereigenen Ersatzstimme z.B. aufgrund von Erregungszuständen oder Anschwellen der Schleimhaut bei Infekten) eingesetzt werden.

### **Sport nach Laryngektomie**

Sportliche Betätigung wie z. B. Radfahren ist nach der Rekonvaleszenz auch beim Laryngektomierten möglich, Leistungssport sollte jedoch wegen der eingeschränkten Atemfunktion vermieden werden. Auch Schwimmen ist mit einem Spezialgerät, das eine wasserdichte Verbindung zwischen Mund und Tracheostoma herstellt und so eine Aspiration verhindert, möglich. Übungsstunden werden von den örtlichen Verbänden der Kehlkopflösen initiiert.

### **Patientenselbsthilfegruppen**

Eine hohe Anzahl der ca. 20.000 Kehlkopflösen in Deutschland ist bei den örtlichen Gruppen des Bundesverbandes der Kehlkopflösen eingeschrieben. Wir empfehlen den Betroffenen auf jeden Fall die Mitgliedschaft. Die meisten Ortsverbände haben Mitglieder, die z. B. bei Klinikbesuchen bereits vor der Therapie mit dem Kranken Kontakt aufnehmen, um ihm dadurch zu vermitteln, dass auch nach Verlust des Kehlkopfes ein lebenswertes Leben möglich ist.

*Bundesverband der Kehlkopflösen e.V.*

Obererle 65, 45896 Gelsenkirchen, Tel.: 0209/592282

*Bundesverband der Kehlkopflösen, Bezirksverein Tübingen e.V.*

Schriftführer: Volker Birkenbeil, Sandäckerstraße 71, 72070 Tübingen-Unterjesingen, Tel. und Fax: 07073/2861



### Tumornachsorge

Für die Tumornachsorge gilt das in Kapitel V. „Nachsorge“ Dargelegte. Folgende Zeitintervalle sollten eingehalten werden:

Im 1. Jahr	alle 4 – 6 Wochen
Im 2. Jahr	alle 8 Wochen
Im 3. Jahr	alle 12 Wochen
Im 4. und 5. Jahr	alle 6 Monate
Im späteren Verlauf	einmal jährlich

Zur Untersuchung gehören die Inspektion einschließlich endoskopischer Untersuchungen, die Palpation mit Sonographie und ggf. CT des Lymphabflussgebietes. In halbjährlichen Abständen bis zum 3. Jahr erfolgt zusätzlich eine Röntgenuntersuchung des Thorax.



## IV. Lymphknotenmetastasen des Halses bei unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom)

### A. Einführung

Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor machen einen Anteil von etwa 5 % der metastatischen Halslymphknotenerkrankungen aus.

Damit sind die Lymphknotenketten des Halses ein häufiger Manifestationsort eines „carcinoma of unknown primary“, eines so genannten CUP-Syndroms.

Es handelt sich um eine oder mehrere histologisch gesicherte Metastasen eines malignen Tumors (in der Regel Plattenepithelkarzinom), dessen Lokalisation mit Hilfe diagnostischer Maßnahmen nicht bestimmt werden kann. Die häufigste Lokalisation für das Erstauftreten von Metastasen bei CUP-Syndrom sind die Lymphknotenstationen des Körpers (37%). 31 % dieser Lymphknotenmetastasen finden sich im Kopf-/Halsbereich, die übrigen in den anderen Lymphknotenstationen des Körpers. Andere Lokalisationen sind in absteigender Häufigkeit Leber, Knochen und Lunge.

Das Therapiekonzept maligner Erkrankungen wird vor allem von der Histologie und Lokalisation des Primärtumors bestimmt. Da dieser bei CUP-Syndrom nicht bekannt ist, wird der behandelnde Arzt insbesondere vor drei Fragen gestellt:

- In welchem Ausmaß soll Diagnostik betrieben werden, um den bekannten Primärtumor aufzufinden?
- Welche Therapie der Erkrankung ist empfehlenswert, wenn der Primärtumor nicht aufgefunden wird?
- Mit welchem Verlauf muss der Patient rechnen?

**Hinweis:** Primärtumor und Metastasen sind beim CUP-Syndrom häufig uncharakteristisch in Lokalisation und Wachstumsverhalten.

Mögliche Ursachen: Maligne Tumoren metastasieren in der Regel lymphogen in die regionalen Lymphknoten oder hämatogen in das erste nachgeschaltete Kapillarnetz. Offensichtlich kann diese erste Station jedoch auch übersprungen werden. Weiterhin haben aus Metastasen stammende Tumorzellen möglicherweise eine größere Tendenz zur Dissemination als Primärtumorzellen. So kann ein kleiner Primärtumor multiple Metastasen produzieren, die sich durch schnelleres Wachstum klinisch eher manifestieren als der Primärtumor. Möglich ist auch, dass es aufgrund von Veränderungen im Tumor-Phäno- und -Genotyp zu einer Primärtumorrückbildung kommt, oder dass die Primärtumorwachstumsrate durch lokoregionäre immunologische Einflüsse abnimmt und im Krankheitsverlauf eine Tumorinvolution stattfindet. Für Melanome ist diese Annahme gesichert. Auch Nasopharynxkarzinome werden häufig erst durch eine Lymphknotenmetastasierung klinisch auffällig.

### Definition



## 1. Inzidenz

Die Angaben zur CUP-Inzidenz reichen von 1,8 % bis 10 %. Eine statistische Auswertung des Scottish-Health-Service [10] zeigt, dass 2 % von einer Million maligner Neuerkrankungen als CUP-Syndrom auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren und Männer erkranken etwas häufiger als Frauen.

Bei ca. 60–80 % der Patienten mit der Diagnose eines CUP-Syndroms wird durch Autopsieergebnisse der okkulte Primärtumor gefunden. Deswegen weisen Schätzungen bezüglich Inzidenz und Prognose des CUP-Syndroms in der Literatur erhebliche Unterschiede auf. Durch neue immunhistochemische Untersuchungen der Probebiopsien ist zudem eine sichere Zuordnung vieler Tumoren wie den Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, Melanomen, Rhabdomyosarkomen, Schilddrüsenmalignomen, Prostatakarzinom und neuroendokrinen Tumoren möglich geworden, was den deutlichen Rückgang der Angaben über die Häufigkeit des CUP-Syndroms in neuen Veröffentlichungen erklärt.

## 2. Prognose und Letalität

Die insgesamt schlechte Prognose für Patienten mit CUP-Syndrom wird verständlicher, wenn man sich vergegenwärtigt, dass bei jedem Patienten mit CUP-Syndrom mindestens ein Stadium III der Tumorerkrankung (TxN1Mx) vorliegt.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei kombiniertem chirurgisch-strahlentherapeutischem Vorgehen beträgt bei Plattenepithelkarzinommetastasen bis 50 % bei N1, ca. 38 % bei N2 und ca. 26 % bei N3. Die Prognose bei Plattenepithelkarzinommetastasen ist deutlich besser als die anderer Histologietypen. Insbesondere bei Adenokarzinommetastasen und neuroendokrinen Metastasen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate maximal 28 % (0–28 %) bei einem medianen Überleben von 15 Monaten. Lokale Lymphknotenmetastasenrezidive sind unabhängig vom Therapieansatz häufig (bis 20 % innerhalb von 5 Jahren), ebenso das Auftreten von Fernmetastasen (13–16 % in 4 Jahren).

Posttherapeutisch ist innerhalb von 5 Jahren mit dem Auftreten eines malignen Tumors in ca. 54 % (4–54 %) zu rechnen, wobei es sich sowohl um den bisher okkulen Primärtumor, als auch in 5 % der Fälle um ein sekundäres Malignom handeln kann.

Einen Zusammenhang hinsichtlich der Überlebensrate zwischen Patienten, bei denen in der weiteren Folge der Primärtumor gefunden wurde und bei denen der Primärtumor nicht gefunden wurde, scheint es nicht zu geben.

## 3. Ätiologie

Klinisch ist es sinnvoll, Patienten mit Lymphknotenmetastasen im kranialen Halsbereich von solchen mit Lymphknotenmetastasen im kaudalen Halsbereich zu unterscheiden. In der ersten Gruppe ist der Primärtumor mit großer Wahrscheinlichkeit im Kopf-/Halsbereich zu lokalisieren, während Metastasen im unteren Bereich des Halses ihren Ursprung meist von einem Primärtumor nehmen, der kaudal des Schlüsselbeins lokalisiert ist.



Mehr als 70 % der Patienten mit metastatischem Lymphknotenbefall der oberen und mittleren jugulären Lymphknoten (Level I – III) haben Plattenepithelkarzinome. Die Lokalisation des okkulten Plattenepithelkarzinoms sind am häufigsten die Tonsillen, der Zungengrund, der Nasopharynx, der Hypopharynx und die Supraglottis.

Lymphknotenmetastasen im unteren Drittel der Gefäßnervenscheide (Level IV – VI) stammen häufig aus infraklavikulär gelegenen Regionen, wobei der häufigste okkulte Tumor das Bronchialkarzinom ist (32 %). Weitere Lokalisationen des Primärtumors sind zu suchen im Bereich des Ovars, der Mamma, der Speiseröhre, des Magens, der Prostata, der Speicheldrüsen, der Schilddrüse, des Pankreas, der Haut (malignes Melanom) und der Hoden (Hodenkarzinom bei jüngeren Männern).

#### 4. Vorsorge

Eine über längere Zeit bestehende ein- oder beidseitige Schwellung am seitlichen Hals oder einer anderen kollaren Region muss immer an einen bösartigen Prozess denken lassen. Über 30 % aller Lymphknotenschwellungen am Hals bestehen beim Erwachsenen aus Metastasen eines Malignoms. Klinisch und prognostisch ist es von Bedeutung, möglichst früh auch kleinere Lymphknotenmetastasen zu entdecken. Deshalb sollte frühzeitig die Überweisung zu einem Facharzt erfolgen, insbesondere da häufig neben einer unspezifischen Halsschwellung zunächst keine weiteren „beängstigende Symptome“ vorliegen.

Serumtumormarker sind diagnostisch nicht aussagekräftig.

Ausnahmen:

- Erhöhte Seruntiter für Thyreoglobulin (Schilddrüsenkarzinom)
- Prostataspezifisches Antigen (PSA, Prostatakarzinom)
- Epstein-Barr-Virus-Antikörper (IgE-EA)

#### 5. Differentialdiagnose

Je nach Größe und Beschaffenheit (derb, fixiert, nekrotisierend) der zervikalen Schwellung können folgende nicht maligne Prozesse bzw. Erkrankungen vorliegen: Unspezifische virale Entzündungen (z. B. Mononukleose, Röteln, Zytomegalie, Varizellen), bakterielle Entzündungen (durch Streptokokken oder Staphylokokken) oder „spezifische“ Lymphadenopathien (z. B. Tuberkulose, Sarkoidose, Toxoplasmose, Katzenkratzkrankheit, Tularämie, Brucellose, Aktinomykose, AIDS).

Auch eine laterale Halszyste, gutartige Primärtumoren und Prozesse, die der Schilddrüse oder den Speicheldrüsen zuzuordnen sind, sind mit einer Halsschwellung vergesellschaftet. Eine eindeutige Abgrenzung liefert nur die Histologie.

Ein indolentes, langsam an Größe zunehmendes Lymphom beim Erwachsenen muss immer Tumorverdacht erwecken.

### Lokalisation

### Fazit



## B. Klassifikation und Stadieneinteilung

Es gilt die N-Klassifikation aller Kopf-/Hals-Tumoren.

### 1. Stadien

Bei Patienten mit einem CUP-Syndrom liegt rein definitionsgemäß mindestens ein Stadium III = TxN1Mx vor, wobei angemerkt werden muss, dass für das CUP-Syndrom keine generell akzeptierte Stadieneinteilung existiert.

### 2. Histologie

Bei Plattenepithelkarzinommetastasen in zervikalen Lymphknoten ist zunächst an einen Primärtumor im oberen Aerodigestivtrakt zu denken. Primärtumoren im Ösophagus und im Bronchialsystem sollten jedoch klinisch ausgeschlossen werden. Besteht der Verdacht auf ein lymphoepitheliales Karzinom, so kann der molekularbiologische Nachweis von Epstein-Barr-Virus, der auch am formalinfixierten und paraffineingebetteten Gewebe möglich ist, die Diagnose sichern. Bei Adenokarzinommetastasen ist unter anderem an einen Primärtumor im Gastrointestinaltrakt, in der Mamma, im Bronchialsystem und in der Niere zu denken. Der immunhistochemische Nachweis von Zytokeratinen, Tumormarkern und Hormonrezeptoren kann entscheidende Hinweise zum Sitz des Primärtumors liefern. Papilläre Schilddrüsenkarzinome sind im Allgemeinen am typischen histologischen Bild schon in der konventionellen Histologie zu erkennen. Bei wenig differenzierten Karzinomen sollte immer ein medulläres oder anaplastisches Schilddrüsenkarzinom ausgeschlossen werden, was in den meisten Fällen immunhistochemisch möglich ist.

## C. Klinik

Meist zeigt sich eine indolente, langsam an Größe zunehmende Halsschwellung. Mit der Größenzunahme sind häufig die Haut oder die darunterliegenden Weichteilstrukturen durch eine Infiltration fest mit dem Knoten verbacken. Häufig findet man in solchen großen Lymphknotenkonglomeraten eine Entzündung mit Einschmelzung, wodurch ein Abszess vorgetäuscht wird. In diesem Stadium treten meist auch Schmerzen sowie Hirnnervenausfälle auf. In Extremfällen kommt es zu einer Exulzeration der Lymphknotenmetastase mit nachfolgender, häufig tödlich verlaufender Blutung aus den großen Halsgefäßen.

## D. Diagnostik

Notwendig:

- HNO-Status, Endoskopie, Mikroskopie
- Palpation und Sonographie des Halses
- Panendoskopie, einschließlich Probeexzision aus Nasopharynx und Zungenrund, sowie Tonsillektomie beidseits
- Biopsie: Wenn möglich Feinnadelaspirationszytologie, evtl. isolierte Lymphknotenexstirpation im Rahmen der Panendoskopie. In Zweifelsfällen und bei Ver-



dacht auf ein malignes Lymphom ist die Lymphknotenexstirpation immer erforderlich. Bei sehr großen Lymphknotenmetastasen kann in Ausnahmefällen eine Keilexzision oder Stanzbiopsie vorgenommen werden.

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen
- EBV-Serologie
- Hals-CT und ggf. MRT

In Einzelfällen nützlich:

- PET
- Interdisziplinäre Diagnostik mit der Frage: infraklavikulärer Primärtumor (Urologe, Pneumologe, Chirurg, Gastroenterologe, Gynäkologe, Dermatologe)
- Serumtumormarker: Thyreoglobulin, prostataspezifisches Antigen (PSA)

**Anmerkung:** Eine Jodkontamination durch gebräuchliche jodhaltige Kontrastmittel verhindert zum einen die Diagnostik als auch die effiziente <sup>131</sup>Jodtherapie beim Vorliegen eines follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinoms. Deshalb sollte vor der Durchführung einer Computertomographie zuerst die Schilddrüse als Primärtumor ausgeschlossen werden.

## E. Therapie

### 1. Chirurgische Therapie

- N1 SND oder MRND  
N2 SND oder MRND, in besonderen Fällen RND  
N3 RND, eventuell MRND

### 2. Strahlentherapie

#### Primäre Strahlentherapie

Bei einer sehr großen (N3) oder fixierten Metastase oder bilateralen Metastasen sollte eine Bestrahlung kombiniert mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie durchgeführt werden. Sind drei Monate nach Beendigung der „Primärtherapie“ (Radiatio und/oder Chemotherapie) noch Metastase(n) nachweisbar, wird eine Neck dissection angeschlossen.

#### Postoperative Strahlentherapie

Sie ist indiziert insbesondere, wenn eine extranodale Tumorausbreitung nachweisbar ist und wenn mehr als eine Lymphknotenmetastase im Neck-dissection-Präparat vorliegt. Das Zielvolumen umfasst in jedem Fall die ipsilateralen, zervikalen Lymphknotenstationen. Ob ein Vorteil durch eine bilaterale Bestrahlung der Lymphknoten einschließlich der Schleimhäute von Naso-, Oro- und Hypopharynx erreicht werden kann, wird derzeit noch in Studien untersucht.



### 3. Chemotherapie

Für Metastasen okkulten Plattenepithelkarzinome zeigt sich bisher keine Überlegenheit einer induktiven oder adjuvanten Chemotherapie.

Für undifferenzierte Karzinome sollten Kombinationschemotherapieprotokolle unter Einbindung von Cisplatin, Etoposid, 5-FU und Mitomycin, ggf. auch Kombinationsprotokolle mit Taxanen, Carboplatin und Gemcitabin bzw. Vinorelbin/Gemcitabin evaluiert werden.

Für Adenokarzinome wird in einer Studie Vinorelbin/Gemcitabin versus Carboplatin/Taxol geprüft. Ansprechpartner: Prof. Dr. Link, Med. Klinik I, Westpfalzkrankenhaus Kaiserslautern, E-Mail: HLink@rhrk.uni-kl.de, und Dr. Vogel, Med. Klinik II, Universitätsklinik Tübingen.

### F. Nachsorge

Die Nachsorge muss sowohl die Region der Erstmanifestation des CUP-Syndroms, also die zervikalen Lymphknotenstationen, als auch die Körperregionen, die als Lokalisation des okkulten Primärtumors in Betracht kommen, erfassen.

Sinnvolle Nachsorgeintervalle:

Im 1. Jahr	alle 6 Wochen
Im 2. Jahr	alle 12 Wochen
Im 3.–5. Jahr	alle 6 Monate
Ab dem 5. Jahr	einmal jährlich

Sowohl die Nachsorgeintervalle als auch der Aufwand der Zusatzuntersuchungen sind aber beim CUP-Syndrom nur individuell festlegbar.

Erforderlich sind dabei eine vollständige HNO-Untersuchung (inklusive Endoskopie des Nasopharynx und des Larynx), Palpation der Zunge und des Vestibulum oris und eine Sonographie der Halsweichteile. In den ersten zwei Jahren sollte halbjährlich eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt werden. Eine EBV-Serologie ist sinnvoll (Titer-Verlauf).

### G. Schlussbemerkung

Die Prognose für einen Patienten in einem kurativ behandelbaren TNM-Stadium mit CUP-Syndrom verbessert sich signifikant, wenn der Primärtumor vor Therapiebeginn aufgefunden wurde. Selbst bei metastasierenden Adenokarzinomen kann ein kurabler Tumor vorliegen (Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom etc.). Diagnostische Maßnahmen bei Schwerstkranken, die keine therapeutische Konsequenz haben, sind für die Patienten nutzlos und belastend, auch wenn sie gelegentlich zur Diagnose des okkulten Primärtumors führen. Deshalb sollte nur bei Patienten mit potentiell kurabler Tumorerkrankung eine intensive Primärtumorsuche durchgeführt werden. Bei nicht kurabel erscheinenden Patienten mit multiplen Metastasen sollten nur die Untersuchungen durchgeführt werden, die für eine palliative Behandlung notwendig sind.



## V. Nachsorge

### 1. Nachsorge von Patienten mit Kopf-/Hals-Tumoren

Neuere Veröffentlichungen hinterfragen den Nutzen aufwändiger Nachsorgeuntersuchungen bei allen Patienten, die wegen einer Kopf-/Hals-Geschwulst behandelt wurden. Sowohl die mäßige Erfassungsrate früher asymptomatischer Tumormanifestationen als auch die deutlich begrenzten Möglichkeiten in Bezug auf weitere Behandlungsoptionen erfordern ein individuelles, in erster Linie von Sitz, Größe und Behandlungsart des jeweiligen Tumors abhängiges Vorgehen bei der Nachsorge. Das Ziel liegt in einer effizienteren, von Klinik und Praxis getragenen Nachsorge für Patienten mit Kopf-/Hals-Tumoren.

Tumornachsorge heißt: Behandlung von Folgestörungen, Rezidivfrüherkennung, Rehabilitation.

Unter dem Begriff Tumornachsorge werden diejenigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zusammengefasst, die nach Beendigung der Primärbehandlung erforderlich sind:

- Erkennung und Behandlung von neuen Tumormanifestationen
  - Tumorrezidiv
  - Zweitneoplasie
- Erkennung und Behandlung von Folgeerkrankungen der Tumorthherapie und unabhängig auftretenden Erkrankungen
- Somatische, psychische und soziale Rehabilitation und Reintegration
  - Anschlussheilbehandlung
  - Stationäre Nachbehandlung
  - Heil- und Hilfsmittel
  - Zusatztherapien
  - Berufliche Eingliederung
  - Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit
  - Sozialhilfe
  - Soziale Dienste
  - Beratungsstellen
  - Selbsthilfegruppen
- Verlaufskontrolle als Maßnahme zur Kontrolle der Therapieeffizienz

Das hauptsächliche Ziel der Tumornachsorge liegt in der möglichst frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs oder einer regionären bzw. systematischen Metastasierung und der Zweitkarzinome. Die mit diesem Grundkonzept verbundene Hoffnung auf möglicherweise kurative Behandlungsoptionen hat sich bisher aber nur bedingt bestätigt.

Wie bei fast allen soliden epithelialen Tumoren wird auch die Prognose der Patienten mit Kopf-/Hals-Karziomen nahezu ausschließlich vom Erfolg der Erstbehandlung bestimmt, da sich selbst aus der Früherkennung von Rezidiven oder Metastasen kurative Therapiemaßnahmen meist nicht mehr ableiten lassen.



Eine engmaschige Kontrolle durch die behandelnde Klinik ist dann sinnvoll, wenn das therapeutische Arsenal noch nicht ausgeschöpft wurde, z. B. bei allen operierten kleinen Tumoren, die im Falle eines Rezidivs, einer Lymphknotenmetastase oder eines Zweittumors weiter mit Aussicht auf Erfolg behandelt werden können. Das Gleiche gilt für erfolgreich bestrahlte Patienten dieser Gruppen.

Das Auftreten von Fernmetastasen oder von Zweitkarzinomen (auch bei der Früherkennung) muss praktisch immer noch mit Inkurabilität gleichgesetzt werden, so dass es angemessen ist, im symptomatischen Stadium die Diagnose zu stellen und unter Umständen eine palliative Behandlung einzuleiten.

Das Gleiche trifft für das Aufdecken eines Ösophaguskarzinoms oder einer Lebermetastase zu, da dann in der Regel nur noch palliative Behandlungskonzepte anwendbar sind.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt lediglich der chirurgisch-kurativ angehbare solitäre Lungenrundherd ein, wobei berücksichtigt werden muss, dass es sich hierbei auch um einen primären Lungentumor handeln kann.

## 2. Nachsorgezeitraum

Bei den Kopf-/Hals-Tumoren ist in einem erheblichen Prozentsatz mit Zweitneoplasien zu rechnen. 90 % der Rezidive bzw. Metastasen treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstbehandlung auf.

Erfahrungsgemäß kann nach 5-jähriger Tumorfreiheit von einer Heilung gesprochen werden. Andererseits können bestimmte Geschwülste wie z. B. das adenoidzystische Karzinom auch noch nach vielen Jahren rezidivieren.

Aus den o.g. Gründen umfasst die Tumornachsorge zumeist einen 5-Jahres-Zeitraum.

Die Nachsorgeuntersuchungen selbst sind bei optimaler Durchführung aufwändig und zeitraubend: Sie beinhalten die Anamneseerhebung für das zurückliegende Nachsorgeintervall, die Inspektion (unterstützt durch Lupenlaryngoskopie) und/oder flexible Endoskopie der Primärtumorregion und – zum Ausschluss von Zweitumoren – aller übrigen Schleimhäute des Kopf-/Hals-Bereichs, die Palpation und die Sonographie der Halsweichteile sowie die Austastung des Operationsgebietes.

Bei neu auftretenden Beschwerden bzw. bei Rezidiv- oder Metastasenverdacht kommen die verschiedenen bildgebenden Verfahren wie konventionelles Röntgen, Computertomographie und Magnetresonanztomographie zur Anwendung. Suspekte Veränderungen werden biopsiert. Bei positiver Histologie wird dann ein Re-Staging durchgeführt.

Für die Früherkennung von typischen Metastasen bzw. Zweittumoren müssen zudem jährlich Röntgen-Thorax-Aufnahmen in zwei Ebenen durchgeführt werden. Zwei weitere, sehr wichtige Aufgaben der Nachsorge sind die Behandlung von Tumor- und Therapiefolgestörungen sowie der Komplex psychosoziale Rehabilitation und gesellschaftliche Re-Integration (siehe oben).



### 3. Zusammenschau zwischen Klinik und Praxis

Idealerweise erfolgt die Tumornachsorge durch den Arzt, der auch die Behandlung durchgeführt hat, also durch den Operateur und/oder den Radiotherapeuten oder zumindest in der erstbehandelnden Klinik. Da dies wegen der großen Zahl der Patienten nicht möglich und in vielen Fällen auch nicht erforderlich ist, muss und kann die Nachsorge in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Hals-Nasen-Ohren-Facharzt erfolgen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass ausreichende Kenntnisse in der Tumorchirurgie bestehen, die für die Tumornachsorge maßgeblichen Untersuchungstechniken einschließlich Sonographie beherrscht werden und funktionelle und psychosoziale Rehabilitationsverfahren eingeleitet und überwacht werden können.

Alle Patienten, bei denen eine kurative Behandlung eines eventuellen Rezidivs wegen Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten nicht mehr in Frage kommt, werden effektiver vom Haus- bzw. Hausfacharzt betreut. Dieser stellt den Patienten erst wieder vor, wenn Atem-, Schluck- oder Schmerzprobleme auftreten.

Ausschließlich in der Klinik nachbetreut werden sollten Patienten immer dann, wenn ungewöhnliche oder neue Operationstechniken angewendet wurden, wenn die Behandlung im Rahmen eines Studienprotokolls stattgefunden hat oder wenn wegen der histopathologischen Diagnose des Tumors eine geänderte Nachsorge unter Einbeziehung anderer Fachdisziplinen erforderlich ist.

#### 3.1 Zahnärztliche Betreuung bestrahlter Patienten in der Nachsorge

Zur Prävention von Spätfolgen der Radiotherapie im Mundbereich ist ein engmaschiges Recall in 3-monatigen Abständen notwendig. Ziel ist zum einen das möglichst frühzeitige Erkennen entstehender Läsionen und ein umgehendes therapeutisches Eingreifen, zum anderen die Remotivation der Patienten bei den oft lebenslang durchzuführenden Prophylaxemaßnahmen. Erst nach einer adäquaten Zeitspanne (6 Monate bis 2 Jahre) im Anschluss an die Bestrahlung sind bei Bedarf prothetische und ggf. implantologische Versorgungen indiziert.

Eine gute Kooperation zwischen Hauszahnarzt und Klinik ist in der Nachsorge erforderlich.

### 4. Zusammenfassung

Zielsetzung und Umfang der Nachsorge von Patienten mit einem unter kurativer Zielsetzung behandelten Kopf-/Hals-Tumor werden sich zunehmend nach der Größe und Lokalisation der Erkrankung und der Art ihrer Behandlung richten. Das Festhalten an einem allgemein gültigen Nachsorgeprogramm ist aus den erwähnten unterschiedlichen Gründen häufig weder praktikabel noch sinnvoll. Auch die Zeitintervalle sind lediglich grobe Orientierungspunkte und müssen in der Regel individuell festgelegt werden.



Eine erste Tumornachsorge sollte innerhalb von 6 Wochen nach Therapieende durchgeführt werden mit dem Ziel der Kontrolle des Lokalbefundes sowie der Erkennung und Behandlung von subakuten Strahlenfolgen. Der Strahlentherapeut sollte prinzipiell zur Erkennung von Strahlenspätfolgen die Nachkontrollen selbst durchführen oder unmittelbar daran teilnehmen. Sofern der Strahlentherapeut nicht an den Nachkontrollen teilnehmen kann, ist der nachsorgende Arzt auf die Mitteilungspflicht gegenüber dem behandelnden Strahlentherapeuten hinzuweisen.

Folgende Empfehlungen (mit den o.g. Einschränkungen) in Bezug auf die Zeitintervalle und auf die durchzuführende Diagnostik sind sinnvoll:

**Tumor mit geringem Risiko für Rezidive oder für metachrone HNO-Zweitumoren** (z. B. Stimmlippenkarzinome, keine Metastasen, R0-Resektion):

Im 1. Jahr	3-monatige Abstände
Im 2. Jahr	4–6-monatige Abstände
Im 3.–5. Jahr	6-monatige Abstände
Ab dem 5. Jahr	jährliche Abstände

In Einzelfällen sind keine weiteren Kontrolluntersuchungen notwendig.

Notwendig:

- HNO-Status, Endoskopie, ggf. Mikroskopie
- Palpation des Halses

In Einzelfällen nützlich:

- Sonographie des Halses
- Stroboskopie des Kehlkopfes
- CT/MRT
- Röntgen-Thorax

**Tumoren mit hohem Risiko** (fortgeschrittenes Tumorstadium [z. B. Stadium III und IV] und/oder R1- bzw. R2- oder RX-Resektion):

Im 1. Jahr	Untersuchung in 6-wöchigen Abständen; erstes Kontroll-CT, eventuell MRT [Tumorregion einschließlich lokaler Lymphabfluss] nach 3 Monaten
Im 2. Jahr	Untersuchungen in 3-monatigen Abständen; zweites Kontroll-CT, eventuell MRT [Tumorregion einschließlich lokaler Lymphabfluss])
Im 3.–5. Jahr	6-monatige Abstände
Ab dem 5. Jahr	jährliche Abstände

Notwendig:

- HNO-Status, Endoskopie, ggf. Mikroskopie
- Palpation des Halses
- Sonographie des Halses



In Einzelfällen nützlich:

- Stroboskopie des Kehlkopfes
- Exfoliatzytologie, Punktionszytologie, Biopsie mit histologischer/zytologischer Begutachtung
- CT, MRT
- Röntgen-Thorax
- PET



## VI. Anhang

### 1. Halslymphknoten (Neck dissection: Klassifikation & Level-Einteilung)

(vgl. dazu Kapitel I.8)

**Classification of neck dissections**

**Comprehensive**

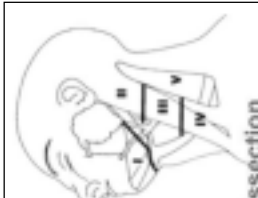
- Radical
- Modified radical
- Type I
- Type II
- Type III

(corresponds to functional dissection of Bocca)

**Selective**

- Lateral
- Supraomohyoid
- Anterolateral
- Posterolateral

**Extended**

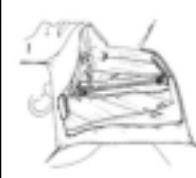


**Comprehensive neck dissection**


**Classification of neck dissections**

Level 1	Submental and submandibular nodes	superior medial anterior	myofascial digastric muscle
Level 2	upper jugular nodes	superior lateral anterior	post. belly of digastric muscle sternocleidomastoid muscle level of hyoid bone
Level 3	nodular lymph node	superior lateral inferior	sternocleidomastoid muscle thyroid gland level of hyoid bone
Level 4	lower jugular nodes	medial anterior	thyroid gland sternocleidomastoid muscle
Level 5	posterior triangle nodes	superior medial anterior	scalp base sternocleidomastoid muscle trapezius muscle clavicle
Level 6	lymph nodes of the anterior (central) neck compartment	superior lateral (on inferior)	level of hyoid bone medial border of the sternocleidomastoid muscle suprasternal notch


**Radical neck dissection**  
(Level I-4; nerve II, sternocleidomastoid muscle, internal jugular vein removed)




**Modified radical neck dissection (Type I)**  
(Level I-4; sternocleidomastoid muscle, internal jugular vein removed)




**Modified radical neck dissection (Type II)**  
(Level I-4; sternocleidomastoid muscle)




**Modified radical neck dissection (Type III)**  
(Level I-4; all structures preserved)




**Lateral neck dissection**  
(Level 2-4)




**Supraomohyoid neck dissection**  
(Level 1-3)



**Anterolateral neck dissection**  
(Level 1-4)



**Posterolateral dissection**  
(Level 2-4)



**Extended neck dissection**



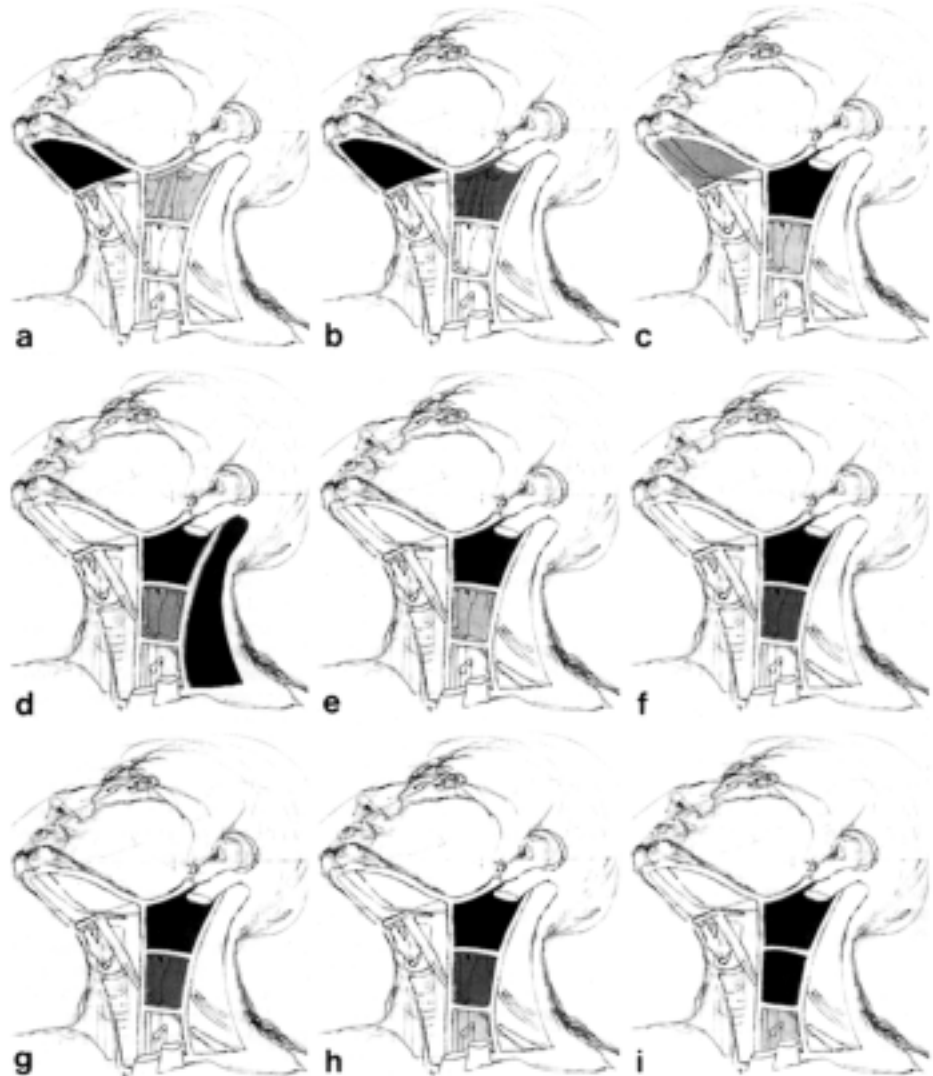
## 2. Okkulte Metastasierung, Gesamtmetastasierungsfrequenz und Tendenz der bilateralen Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen der oberen Luft- und Speisewege

Primärtumor-lokalisierung	Okkulte Metastasierung	Metastasierungs-rate	Bilaterale Metastasierung
Nasopharynx	28–50 %	48–90 %	25–50 %
Unterlippe	3–10 %	7–37 %	10–25 %
Gingiva	17–22 %	18–52 %	9–15 %
Buccoalveolarkomplex	7–25 %	9–43 %	7–13 %
Mundboden	10–31 %	30–65 %	8–12 %
Orale Zunge	20–36 %	34–75 %	10–15 %
Retromolares Dreieck	10–30 %	32–45 %	6–12 %
Weicher Gaumen	22–30 %	30–68 %	20–32 %
Tonsille	25–32 %	58–76 %	7–22 %
Zungengrund	22–38 %	50–85 %	20–50 %
Sinus piriformis	30–50 %	52–87 %	8–15 %
Supraglottis	16–43 %	31–70 %	20–32 %
Glottis	0,5–12 %	0,5–39 %	7–16 %

Quelle: [11]



### 3. Häufigste Metastasierungsrichtung der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes



#### Schematische Darstellung zur vorwiegenden Metastasierungsrichtung der Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege.

Diese Abbildung veranschaulicht das initiale lymphogene Metastasierungsverhalten von Karzinomen unterschiedlicher Lokalisation, ermittelt an einer umfangreichen Literaturrecherche. Es handelt sich also nicht um eine Darstellung der Gesamtmetastasierungsfrequenz. **a** Unterlippe, **b** Mundboden, **c** vordere Zweidrittel der Zunge, **d** Nasopharynx, **e** Tonsilla palatina, **f** Zungengrund, **g** Supraglottis, **h** Glottis, **i** Sinus piriformis.

Die Wahrscheinlichkeit initial betroffener Regionen steigt mit dem Grad der Schwärzung.

Quelle: [11]



## VII. Literatur

- (1) Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr., Kish JA, Ensley JF et al. (2003) An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21 (1):92–98
- (2) Budach VG, Geismar D, Lammert I, Stuschke M, Jahnke KD, Baumann M et al. (2003) Accelerated hyperfractionated radiation therapy to 70,6 Gy plus 5-Fu/MMC (C-HART) is more effective than HART to 77,6 Gy alone for locally advanced head and neck cancer. Four-year results of German ARO 95–6 trial in 384 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2 Suppl):153f.
- (3) Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T 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 (1):93–98
- (4) Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J et al. (2000) Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18 (7):1458–1464
- (5) Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A et al. (2003) Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy – a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(1) :78–92
- (6) Grötz KA et al. (2001) Chronic radiation effects on dental hard tissue (radiation caries). Classification and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol* 177 (2):96–104
- (7) Grötz KA (2002) Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde DGZMK. *DZZ* 57:509–511
- (8) Naumann HH (Hrsg) (1998) Kopf- und Hals-Chirurgie Bd. 3, Thieme Verlag
- (9) Clasen BPE, Kellermann S, Steinhoff HJ, Schwab W (1991) Das Larynxkarzinom in Deutschland. *Otorhinolaryngol Nova* 1:321–327
- (10) Muir C (1995) Cancer of unknown primary site. *Cancer* 75:353–356
- (11) Werner JA (1997) Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. In: Theissing J (Hrsg) *Klinik und Therapie in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Kopf- und Hals-Chirurgie im Wandel*. Springer, Berlin/Heidelberg, 47–85



## VIII. Mitglieder der Arbeitsgruppe

Dr. med. Rainer Zimmermann, Universitätsklinik für HNO-Heilkunde, Tübingen (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Dr. med. Ingo Baumann, Universitätsklinik für HNO-Heilkunde, Tübingen

PD Dr. med. Carsten Bokemeyer, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. Wilfried Budach, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Radioonkologie, Tübingen

Prof. Dr. med. Arne Burkhardt, Kreiskliniken Reutlingen, Pathologisches Institut

PD Dr. med. Florian Dammann, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen

Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Medizinische Universitätsklinik, Abt. Innere Medizin II, Tübingen

Prof. Dr. med. Rudolf Hagen, Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Plastische Operationen

Dr. med. Stefan Hiller, Katharinenhospital Stuttgart, Klinik für Onkologie

Prof. Dr. med. Hans-G. Mergenthaler, Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie

Frau Dr. med. dent. Christiane von Ohle, Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abt. Poliklinik für Zahnerhaltung

Dr. med. Harald Preßler, Universität Tübingen, Institut für Pathologie

PD Dr. med. Peter Ruck, pathol. Gemeinschaftspraxis Leonberg, vormals. Pathologisches Institut, Universität Tübingen

Dr. med. Christian Simon, Universitätsklinik für HNO-Heilkunde, Tübingen

PD Dr. Manfred Wehrmann, Universität Tübingen, Institut für Pathologie

Dr. med. Nicola Weidner, Radiologische Universitätsklinik, Abt. Radioonkologie, Tübingen (koord. Ärztin)

Prof. Dr. med. Hans-Peter Zenner, Universitätsklinik für HNO-Heilkunde, Tübingen

