

**N.-C. Gellrich, A. Eckardt, A. Schramm**

## **I Epidemiologie**

In Europa sind 3-5% Prozent aller malignen Tumoren des Menschen Tumoren der Mundhöhle, davon stellen die Plattenepithelkarzinome mit 95% den größten Anteil. Verruköse Karzinome, Adenokarzinome, Mischtumoren mit epithelialen und mesenchymalen Komponenten, Sarkome, Melanome sowie Rhabdomyome verteilen sich auf die restlichen 5%.

Dabei liegt der Anteil bei Frauen bei ca. 1,2% während der Anteil bei Männern bei ca. 3,8% liegt. Die Inzidenz beträgt 10,3/100000 Einwohner pro Jahr. Die Neuerkrankungsrate beträgt 7,3/100000. Über 85% der Patienten sind älter als 50 Jahre. Die Mortalität liegt bei 4/100000. Die Prognose hängt von der Lokalisation des Tumors, der Dynamik des Tumorgeschehens und vom Allgemeinzustand des Patienten ab.

Das Erscheinungsbild des Mundhöhlenkarzinomes ist unterschiedlich. Makroskopisch unterscheidet man eine endophytisch von einer exophytisch wachsenden Form. In 99% der Fälle handelt es sich um die endophytische Form, die als induriertes Ulkus erscheint. Zu einem Prozent handelt es sich um die exophytische Form, die ein verruköses Aussehen hat, langsamer wächst und später metastasiert.

## **II Ätiologie**

Die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinomes ist multifaktoriell bedingt. Auslösende Faktoren sind insbesondere Nikotin und Alkohol, virale Infektionen, kanzerogene Chemikalien, physikalische Prozesse wie UV- und radioaktive Strahlen, ein geschwächtes Immunsystem (z.B. bei Patienten mit HIV), schlechte Mundhygiene, chronische mechanische Traumen (z.B. durch schlecht passende Prothesen, scharfkantige Füllungen).

Etwa 80% aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom sind starke Raucher. In Abhängigkeit von der Menge des Tabakkonsumes ist das Risiko für das Auftreten

eines Mundhöhlenkarzinomes bei Tabakkonsumenten gegenüber Nichtrauchern um den Faktor 3-6 erhöht. Demgegenüber konnte Alkohol alleine als auslösender Faktor für das Mundhöhlenkarzinom bislang nicht nachgewiesen werden. Dagegen ist das Risiko des Auftretens eines Mundhöhlenkarzinomes bei Rauchern, die gleichzeitig einen Alkoholabusus aufweisen, nochmal um den Faktor 2,5 gegenüber alleinigem Nikotinabusus erhöht. Dies läßt sich z.B. dadurch erklären, dass durch Alkoholabusus die Permeabilität der Mundschleimhaut für tabak-assoziierte Substanzen erhöht wird.

Neuere Studien zeigen, dass auch HPV-Viren (Humanes Papillom Virus), besonders HPV-16, für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinomes eine nicht unerhebliche Rolle spielen. So wurde bei einer DNA-Untersuchung von Mundhöhlenkarzinomzellen bei ca.  $\frac{1}{3}$  der Zellen DNA- Bestandteile von HPV-DNA nachgewiesen. Patienten, die zur Berufsgruppe der Maschinenarbeiter gehören, haben ein erhöhtes Risiko einer Erkrankung an Mundhöhlenkarzinomen. Schadstoffe wie Metallstäube sowie chrom- und nickelhaltige Farben und Lacke werden für das erhöhte Risiko verantwortlich gemacht.

### **III Präkanzerosen**

Wichtige Präkanzerosen, aus denen ein Mundhöhlenkarzinom entstehen kann sind überwiegend Leukoplakien, gefolgt von der Erythroplakie, der Hyperplasie und der Dysplasie. Dabei geht der Dysplasie, d.h. einem Gewebe mit präneoplastischen Zelltypen immer eine Hyperplasie voraus. Die Dysplasie weist unterschiedliche Stadien auf, der Übergang zu einem Carcinoma in situ ist fließend. Eine Präkanzerose geht nicht zwingend in ein Karzinom über, sie ist jedoch das Vorstadium vieler Karzinome.

Die Bedeutung der Vorsorgeuntersuchung scheint in Deutschland nicht immer richtig eingeschätzt zu werden. Im Gegensatz zu anderen medizinischen Disziplinen (z.B. Gynäkologie und Urologie) gibt es für den Mundhöhlenkrebs in Deutschland keine gesetzlich verankerte Vorsorgeuntersuchung. Nur bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom, die mindestens einmal jährlich einen Zahnarzt aufsuchten, wurde der Tumor vom Zahnarzt entdeckt. Allerdings ist auch die Einbeziehung der Hausärzte in die Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen wichtig, weil diese häufiger mit tumorgefährdeten Patienten in Kontakt kommen.

## IV Tumorklassifikation

### 1. Tumorlokalisation

Über 80 % der Mundhöhlenkarzinome sind im Bereich der unteren Etage der Mundhöhle lokalisiert (siehe Abb.2), nur etwa 5% im Bereich des Oberkiefers, der Rest verteilt sich auf die übrigen Bereiche der Mundhöhle. Am häufigsten ist der Mundboden (ca. 36%) betroffen, gefolgt von der Zunge (ca. 22 %) (im fortgeschrittenen Stadium sind Mundboden und Zunge häufig gemeinsam betroffen) und Mundschleimhaut (ca. 15%), der Rest verteilt sich auf die übrigen Bereiche der Mundhöhle; bei etwa 10% der Tumoren kann der Ausgangspunkt des Tumors nicht eindeutig identifiziert werden.

Dabei ist im Bereich des Unterkiefers eine postcanine Lokalisation am häufigsten, gefolgt von einer präcaninen Lokalisation. Postmolare Lokalisationen sind dagegen weniger häufig (siehe Abb.3).

Die jeweilige Lokalisation des Mundhöhlenkarzinomes ist ein therapierelevanter Aspekt, da einschließlich des zu wahrenen Sicherheitsabstandes wesentliche Funktionsbereiche der Mundhöhle beeinträchtigt sein können.

### 2. Metastasierung

Im Krankheitsverlauf bilden Mundhöhlenkarzinome zunächst regionäre Lymphknotenmetastasen, danach können aber auch hämatogene Fernmetastasen auftreten. Bei initialer Diagnose eines oralen Karzinoms liegen in mehr als 30% der Fälle bereits okkulte Metastasen, sog. Mikrometastasen der regionären Lymphknoten vor, die sich mittels üblicher Diagnostik nicht darstellen lassen. Das Lymphabflußsystem im Kopf-/Halsbereich wird in der international akzeptierten Klassifikation der AAO-HNS in 6 Level eingeteilt; sie bilden die Grundlage der Terminologie für die Klassifikation der Neck dissection der Karzinome der Kopf-Hals-Region.

Dabei ist zu beachten, dass sich die Lymphbahnen der Zunge und des Mundbodens kreuzen. Die Lymphdrainage der Zungenspitze erfolgt vorwiegend in die submentalen und jugulären Lymphknoten mit einer hohen Tendenz zur Seitenkreuzung. Die Zungenmitte hat ihren Lymphabfluß in die untere interne juguläre Lymphknotenkette mit geringer Tendenz zur Kreuzung. Der Zungengrund drainiert in die obere interne juguläre Kette mit starker Tendenz zur Seitenkreuzung. Die Lymphbahnen des Mundbodens münden in die sublingualen und/oder submentalen Lymphknoten. Im anterioren Bereich ist am ehesten mit einer kontralateralen Metastasierung zu rechnen. Im posterioren Mundbodenbereich erfolgt der Abfluß in die oberen internen jugulären Lymphknoten.

Der häufigste falsch positive Lymphknotenbefund ist eine vergrößert tastbare Glandula submandibularis. Differentialdiagnostisch ist die Lymphknotenmetastase von entzündlich geschwollenen Lymphknoten abzugrenzen. Eine Tuberkulose, Halszysten und andere Primärtumoren sind ebenfalls auszuschließen.

Über 10% aller Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom haben ein simultanes Mehrfachkarzinom, d.h. sie haben mehr als einen malignen Tumor. Bei einem Zweitkarzinom muß sichergestellt sein, dass es sich nicht um eine Metastase des Primärtumors handelt. Darüberhinaus müssen Zweitkarzinome eine unabhängige histologische gesicherte Erscheinung haben und von gesunder Schleimhaut umgeben sein. Am häufigsten treten Zweitkarzinome im Bereich des oberen Aeorodigestivtraktes auf.

### 3. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation stellt die gebräuchlichste Form der Tumor-Klassifikation dar. Dabei beschreibt T die Tumorgroße, N das Ausmaß des Lymphknotenbefalles und M eine etwaige Fernmetastasierung (siehe unten).

In der TNM-Einteilung variieren die Kriterien für das T-Staging bezüglich des Sitzes des Primärtumors (z.B. Kieferhöhle oder Mundboden), N- und M-Staging sind dagegen einheitlich. Die histopathologische Differenzierung wird durch das Grading beschrieben, das Ausmaß der operativ erreichten Radikalität durch die Residualtumor-Klassifikation.

## TNM – Klassifikation

T <sub>x</sub>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T <sub>0</sub>	kein Anhalt für Primärtumor
T <sub>is</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T <sub>2</sub>	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T <sub>3</sub>	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T <sub>4a</sub>	Tumor infiltriert durch kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle oder Gesichtshaut
T <sub>4b</sub>	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Proc. pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna
N <sub>x</sub>	Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden
N <sub>0</sub>	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N <sub>1</sub>	Metastase in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung
N <sub>2a, 2b, 2c</sub>	Metastase(n) in einem solitären ipsilateralen (2a), multiplen ipsilateralen (2b), kontra- oder bilateralen (2c) Lymphknoten, 3 – 6 cm in größter Ausdehnung
N <sub>3</sub>	Metastase(n) von mehr als 6cm in größter Ausdehnung
M <sub>x</sub>	Fernmetastase kann nicht beurteilt werden
M <sub>0</sub>	kein Anhalt für Fernmetastase
M <sub>1</sub>	Fernmetastase(n)

Aus den TNM-Kategorien ergeben sich Tumorstadien laut folgender Einteilung:

Stadium 0:  $T_{is}N_0M_0$

Stadium I:  $T_1N_0M_0$

Stadium II:  $T_2N_0M_0$

Stadium III:  $T_3N_0M_0$ , sowie  $T_aN_1M_0$ ; a: 1-3

Stadium IVA:  $T_{1-3}N_2M_0$

$T_{4a}N_{0-2}M_0$

Stadium IVB: jedes T,  $N_3M_0$

$T_{4b}$ , jedes N,  $M_0$

Stadium IVC: jedes T, jedes N,  $M_1$

#### 4. Residualtumorklassifikation

Die Residualtumor-Klassifikation beschreibt das Ausmaß der operativ erreichten Radikalität.  $R_x$  Residualtumor kann nicht beurteilt werden

$R_0$  kein Resttumor

$R_1$  mikroskopisch Resttumor

$R_2$  makroskopischer Resttumor

#### 5. Differenzierung und histologisches Grading

Die Differenzierung ist ein Maß für die Malignität eines Tumors. Histologisch werden vier Differenzierungsgrade (Malignitätsgrad I-IV) unterschieden. Je höher der Differenzierungsgrad, desto schlechter ist die Prognose. Mit zunehmendem Differenzierungsgrad nehmen Infiltration und Metastasierung zu.

Gut differenzierte Tumoren (Malignitätsgrad I) zeigen noch viele Charakteristika des Ursprungsgewebes. Mäßig oder mittelgradig differenzierte Tumoren (Malignitätsgrad II) sind stärker verwildert, schlecht differenzierte Tumoren (Malignitätsgrad III) zeigen kaum noch Merkmale des Ursprungsgewebes. Bei einem undifferenzierten Tumor ist das Ursprungsgewebe nicht mehr erkennbar (Malignitätsgrad IV).

Bei Mundhöhlenkarzinomen hängt jedoch die Malignität neben dem histologischen Grading von der Lokalisation und dem Zeitpunkt der Metastasierung ab. So metastasieren weiter ventral gelegene Tumoren der Mundhöhle später als weiter dorsal gelegene, folglich ist die Prognose besser.

## V Diagnostik

### 1. Allgemeines

Mehr als 75% aller Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen weisen Begleiterkrankungen auf, d.h. es handelt sich um multimorbide Patienten. Im Hinblick auf die Therapie ist es von äußerster Wichtigkeit, in der Anamnese evtl. bestehende Begleiterkrankungen zu erfassen. Häufige Begleiterkrankungen sind Hypertonus (ca. 30%), Arteriosklerose (ca. 33%), Herzinsuffizienz (ca. 20%), koronare Herzerkrankungen (ca. 16%), neurologische Erkrankungen (ca. 23%), eingeschränkte Leberfunktion (ca. 14%), eingeschränkte Nierenfunktion (ca. 3%), vorherige Tumorerkrankungen (ca. 10%) sowie Zweittumoren (ca. 10%).

Weniger als 2% der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom haben vollbezahnte Kiefer. Bei der Beurteilung der Mundhygiene wurde diese bei ca. 80% als schlecht eingestuft. Bei der Beurteilung der Panoramaschichtaufnahme weisen ca. 90% weitere pathologische Befunde wie Osteolysen, verbliebene Wurzelreste und die Kombination der beiden erstgenannten auf.

### 2. Anamnese

Oftmals werden Mundschleimhautveränderungen vom Patienten selbst bemerkt. Im Falle eines Mundhöhlenkarzinomes vergehen vom Zeitpunkt der Feststellung der Mundschleimhautveränderung bis zur Diagnosesicherung nicht selten etwa 6 Monate.

Leitsymptome eines Mundhöhlenkarzinomes können Sensibilitätsstörungen, Schmerzen, eingeschränkte Zungenbeweglichkeit, Schwellung und Schluckbeschwerden sein.

Die Anamnese erfaßt neben Fragen zu oben genannten Leitsymptomen den Zeitpunkt der Feststellung der Mundschleimhautveränderung, den Nikotin- und Alkoholabusus, die Mundhygienegewohnheiten sowie den Beruf des Patienten. Besonderes Augenmerk gilt eventuell bestehenden Begleiterkrankungen.

### 3. Untersuchungsgang

Die Basisdiagnostik umfaßt neben der eingehende Anamnese, die Inspektion, die Palpation, den Lokalbefund der Lymphabflussbahnen und die Funktionsprüfung. Zusätzlich wird sie durch konventionelle Röntgenaufnahmen (OPG, NNH) ergänzt. Die histologische Diagnosesicherung erfolgt durch eine Probeexzision oder eine Biopsie.

Grundsätzlich sollte bei jeder Mundschleimhautveränderung, die trotz durchgeführter Behandlungsmaßnahmen noch 14 Tage nach ihrer Feststellung besteht, eine Probeexzision bzw. Biopsie oder zumindest eine Überweisung zur weiteren Abklärung erfolgen.

Weitere Untersuchungen betreffen die lokale und regionale Ausdehnung des Tumors sowie die Metastasensuche. Diese erfolgen mittels Röntgen-Thorax-Aufnahme, Sonographie der regionären Lymphknoten und des Abdomens, CT, Skelettszintigraphie, Panendoskopie und ggf. MRT. Eine Fehleinschätzung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls (Over- / Understaging) kann zu einem falschen Therapiekonzept führen und muß daher unbedingt vermieden werden. Bei der klinischen Situation des N0-Halses kommt zur Diagnostik okkult Metastasen zunehmend die Sentinel-Node-Biopsie (Wächterlymphknoten-Biopsie) zum Einsatz. In Abhängigkeit von den vorgenannten Untersuchungen werden diese durch MRT, PET, Gastro- und Bronchoskopie ergänzt.

Therapiebedeutsam ist insbesondere die Suche nach Zweittumoren, die etwa 10% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen vorkommen können.

Weitere Beurteilungen der Operationsfähigkeit erfolgen durch eine klinisch-chemische Laboruntersuchung, ein EKG, eine Lungenfunktionsprüfung, ein anästhesiologisches und internistisches Konsil.



Verlässliche oder klinisch-chemisch erfaßbare Tumormarker zur Früherkennung oder Kontrolle eines Mundhöhlenkarzinomes sind nicht bekannt.

## **VI Therapie**

### **1. Therapieprinzipien, Prognose**

Der DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) widmet sich seit vielen Jahren einer zentralen Datenerfassung aller mund-, kiefer- und gesichtschirurgisch behandelten Patienten mit Malignomen des Kiefer- und Gesichtsbereiches. Anhand dieses großen Datenmaterials wurden retrospektive und prospektive Studien zur Therapie und Verlauf des Mundhöhlenkarzinomes durchgeführt.

Die drei Säulen der Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen sind die chirurgische Therapie, die Strahlentherapie und die Chemotherapie. Je nach Therapiekonzeption können diese einzeln oder in Kombination angewendet werden. Obwohl in den letzten Jahren große Fortschritte auf allen drei Gebieten gemacht wurden, haben sich die Überlebensraten für das Mundhöhlenkarzinom in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant verbessert. Die Fünfjahres-Überlebensrate beträgt stadienunabhängig 53%, die Zehnjahres-Überlebensrate etwa 43%. Wesentliche Faktoren für die eingeschränkte Überlebensprognose sind die Entstehung lokoregionärer Tumorrezidive, die Entstehung von Zweitkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts sowie Fernmetastasen. Bei den fortgeschrittenen Tumorstadien III/IV treten nach chirurgischer Therapie, oftmals ergänzt durch eine Strahlentherapie, in bis zu 60% lokoregionäre Rezidivtumoren auf. Die Therapiekonzeption ergibt sich aus dem Tumorstaging, das zum einen durch die individuelle TNM-Klassifikation bestimmt wird und zum anderen aus der Wertung des Allgemeinzustandes des Patienten und den therapielevanten Befunden. Daraus ergeben sich Indikation und Umfang einer kurativen oder palliativen Therapie.

Vor Beginn jedweder Tumorthherapie eines Mundhöhlenkarzinoms sollte eine Gebißsanierung erfolgen; dies gilt insbesondere vor einer geplanten Radiotherapie, da andernfalls das Risiko dieser Therapie und insbesondere von Osteoradionekrosen signifikant erhöht ist.

Bei der palliativen Therapie, insbesondere bei inoperablen Mundhöhlenkarzinomen stehen nicht-chirurgische Behandlungsmethoden im Vordergrund, vor allem die Chemo- oder Radiotherapie. Dennoch haben in ausgewählten Fällen auch palliativ-chirurgische Konzepte ihre Berechtigung, wenn sich z.B. durch Tumormassenreduktion eine effektive Symptomlinderung erreichen läßt.

## 2. Chirurgische Therapie bei kurativer Zielsetzung

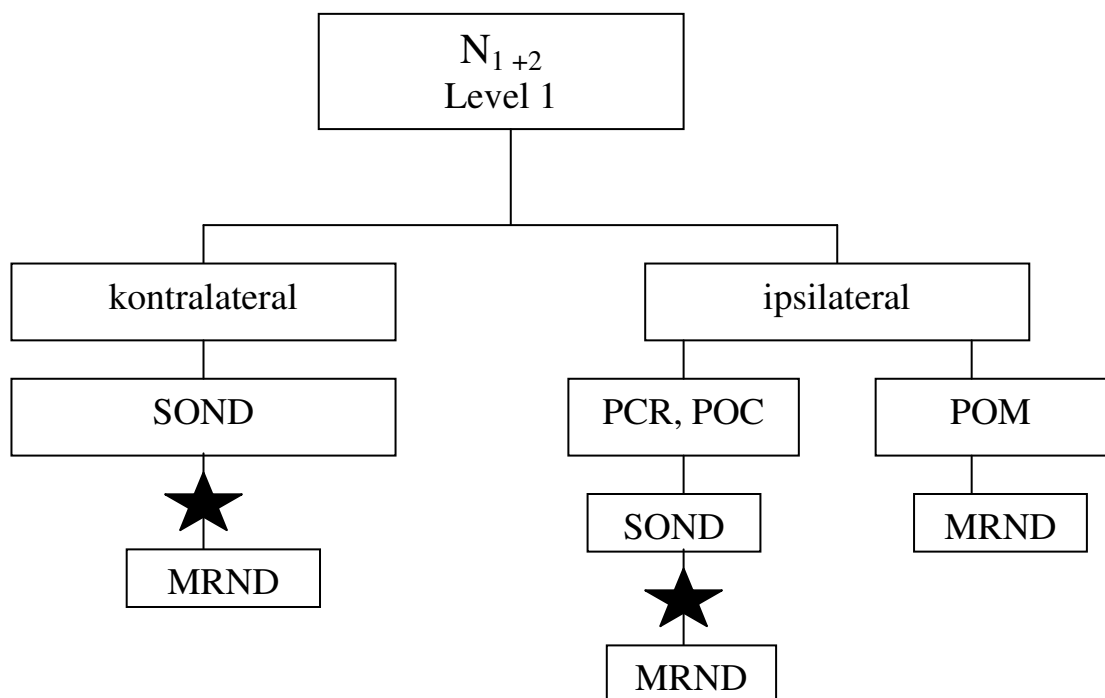
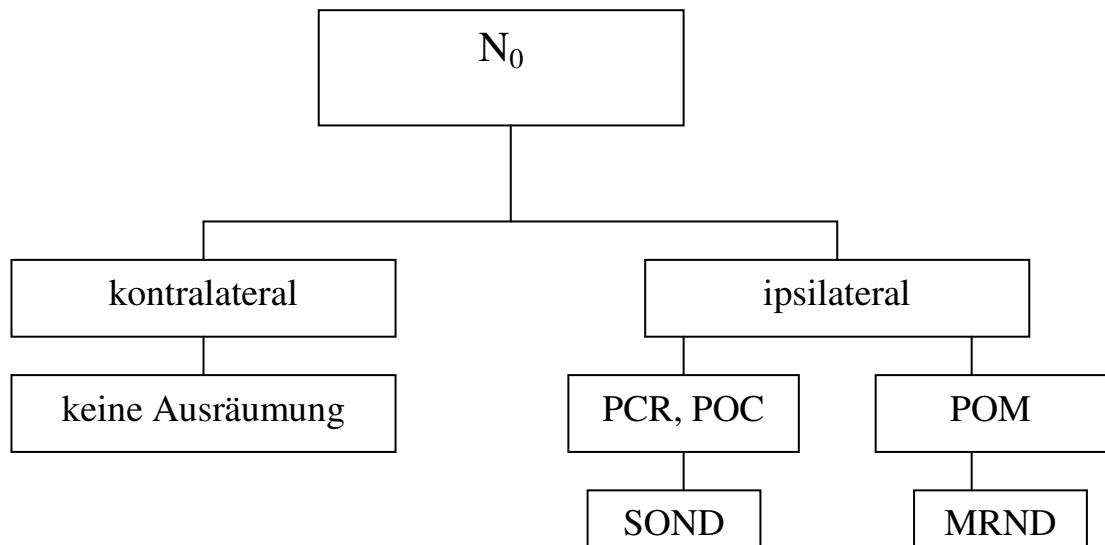
Das Ziel der chirurgischen Therapie des Mundhöhlenkarzinoms ist seit nunmehr 100 Jahren unverändert die vollständige Entfernung des Primärtumors mit sämtlichen Ausläufern unter Wahrung eines dreidimensionalen Sicherheitsabstandes von mindestens 1 cm. Heutzutage sind gerade auch onkochirurgische Maßnahmen funktionell relevanter Strukturen von Mundhöhle und Oropharynx untrennbar mit Fragen zur individuellen Lebensqualität verbunden. Seit Jahrzehnten ist die Tumorchirurgie der Kopf-Hals-Region unter dem Gesichtspunkt von Funktionserhalt und –wiederherstellung gleichzeitig eine enorme Herausforderung für die rekonstruktive Chirurgie. Die Einführung und der routinemäßige Einsatz des mikrochirurgischen Gewebetransfers in den 80iger Jahren des letzten Jahrhundert hat die rekonstruktive Chirurgie der Kopf-Hals-Region geradezu revolutioniert.

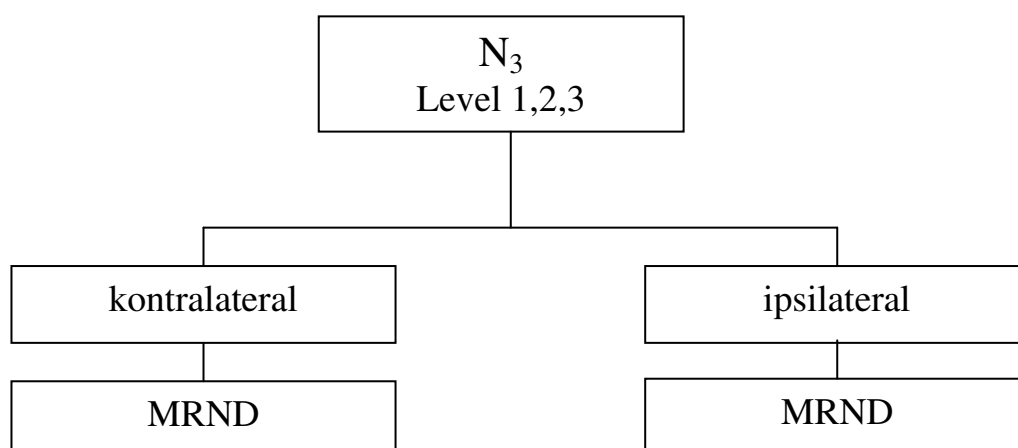
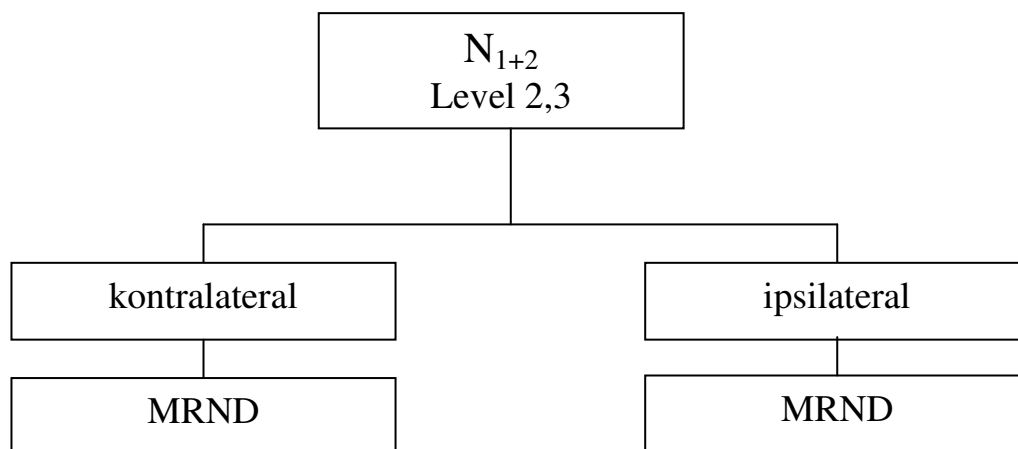
Die Therapie der regionären Lymphabflußwege im Halsbereich richtet sich nach Lage und Ausdehnung des Tumors in der Mundhöhle sowie nach dem präoperativ erhobenen Lymphknotenstaging. Bemühungen um eine internationale Klassifikation und Standardisierung der unterschiedlichen Formen der Halslymphknotenausräumung konnten bislang nicht realisiert werden. Standardbehandlung ist die von Crile (1906) etablierte radikale Neck dissection. Diese umfaßt die Entfernung des Fett- und Lymphgewebes innerhalb definitionsgemäß festgelegter Abschnitte der betroffenen Halsseite einschließlich weiterer anatomische Strukturen inklusive M. sternocleidomastoideus, N. accessorius sowie V. jugularis interna. Das Konzept der radikalen Neck dissection ist heute - soweit onkologisch vertretbar- weitgehend durch die modifizierte Neck dissection Typ

I-III abgelöst, die das aponeurotische System der Halsregion respektiert. Der Wert der elektiven Neck dissection wird kontrovers diskutiert. Prognostisch ist die elektive Neck dissection nicht schlechter als die radikale Neck dissection, was zu einem zunehmenden Einsatz der elektiven bzw. funktionellen Neck dissection geführt hat. Die Rate okkult, klinisch und radiologisch nicht diagnostizierbarer Mikrometastasen beträgt bis zu 40%. Die supraomohyoidale Neck dissection häufig auch als selektive Neck dissection bezeichnet, ist die onkologisch adäquate Lösung zur Therapie des N0-Halses. Definitionsgemäß werden die Level I-III unter Erhalt von V. Jugularis interna, N. accessorius und M. sternocleidomastoideus entfernt.

Bei R<sub>0</sub>-Resektionen kann eine primäre Rekonstruktion je nach Gewebeanforderungen z.B. mit mikrochirurgisch anastomosierten freien Transplantaten unterschiedlicher Entnahmeareale (Ober- / Unterarm, Skapula, Fibula) erfolgen. Diese Verfahren, die heute vielerorts routinemäßig durchgeführt werden, haben Erfolgsraten von über 90%. Entscheidend ist u.a. eine adäquate Patientenselektion unter Berücksichtigung vorhandener Komorbiditäten.

## Stadiengerechte chirurgische Vorgehensweise für die Lymphabflußwege des Halses





- Legende: SOND = supraomohyoidale Neck dissection  
 MRND = modifizierte radikale Neck dissection Typ I-III  
 PRC = präcanine Tumorlokalisation  
 POC = postcanine Tumorlokalisation  
 POM = postmolare Tumorlokalisation  
 ★ = positiver intraoperativer Schnellschnitt

### 3. Palliative Therapiekonzeption

Stadienabhängig haben Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle Tumorrezidivrate von 25-48%. Die Therapie des Tumorrezidivs ist individuell. Sie kann nicht standardisiert erfolgen, da die Therapieansätze für die Primärtumoren zu vielseitig sind. In der Mehrzahl der Fälle sind Chirurgie und / oder Strahlentherapie bereits vorausgegangen.

Beim Tumorrezidiv liegt im Gegensatz zum Residualtumor zwischen der Beendigung der primären Therapie mit vollständiger Remission und Auftreten des Rezidivs ein tumorfreier Zeitraum. Je näher das Auftreten des Rezidivs an der Beendigung der Primärtherapie liegt, desto eingeschränkter sind die chirurgischen Möglichkeiten und desto ungünstiger ist in der Regel die Prognose. Bei der Behandlung von Tumorrezidiven ist von Bedeutung, ob Lymphknoten- oder gar Fernmetastasen vorliegen. Beim Vorliegen von Fernmetastasen ist die Indikation zur chirurgischen Entfernung des Primärtumors sehr streng zu stellen und vom Ausmaß der Behandlungsmöglichkeit der Metastase abhängig. Eine chirurgische Therapie von Rezidivlymphknotenmetastasen ist nur dann möglich, wenn anatomische Strukturen wie die Schädelbasis oder die A.carotis interna nicht infiltriert sind.

Bei der chirurgischen Therapie eines Rezidivtumors muß bei der Indikationsstellung die Prognose des Patienten berücksichtigt und zum Grad der durch den Eingriff zu erwartenden Mutilation abgewogen werden. Nach einer Meta-Analyse von Goodwin(2000) ist bei Rezidivchirurgie im Kopf-Hals-Bereich die mittlere krankheitsfreie Überlebensrate 17,9 Monate. Ist ein Tumorrezidiv nicht in-sano resektabel, so darf die durch den Eingriff entstehende Mutilation nur gering sein. Kann ein Tumorrezidiv kurativ chirurgisch behandelt werden, so sind durch die häufig entstandenen großen chirurgischen Defekte z.T. aufwendige Rekonstruktionsverfahren erforderlich. Lokales Gewebe kommt insbesondere beim bestrahlten Patienten nicht zur Anwendung, da es durch die Strahlentherapie und operationsbedingte Vernarbung meist stark geschädigt ist. Der Einsatz des Deltopektorallappen oder des Pectoralis-major-Lappens sind hat sich in der Rezidivchirurgie der Kopf-Hals-Region bewährt, da sie u.a. auch unabhängig vom Gefäßstatus des Patienten eingesetzt werden können. Mikrovaskuläre Transplantate hingegen benötigen entsprechende Anschlußgefäße im Halsbereich, die in manchen Fällen durch vorausgegangene Therapie (Operation, Strahlentherapie) nicht mehr vorhanden sind oder in einem schlechten Zustand sind. Da nicht nur die Prognose

ungünstig, sondern oftmals auch die Komplikationsraten der chirurgischen Therapie des Rezidivs erhöht sind, müssen Nutzen und Risiken einer solchen Therapie exakt abgewogen werden.

#### 4. Rekonstruktion

Die Anforderung an die Rekonstruktion von Funktionseinheiten der Mundhöhle muß sich an Art und Ausmaß des Tumordefektes, der aus der Transplantathebung resultierenden funktionellen Beeinträchtigung, den zur Verfügung stehenden rekonstruktiven Techniken und vor allem am Allgemeinzustand des Patienten orientieren.

Als Lappenplastiken kommen unter dem ortsfernen Gewebetransfer die gestielten oder freien (mikrochirurgisch anastomosierten) Lappentransplantate in Frage. Unter den gestielten regionalen Lappenplastiken sind insbesondere der Deltopektorallappen, der Platysmalappen, der myokutane Pectoralis-major-Lappen und der Musculus-latissimus-dorsi-Lappen zu benennen. Der posterior gestielte Platysmalappen in seinem intraoralen Einsatz limitiert für den ipsilateralen Ersatz von Wange, Mundboden (incl. anteriorem Mundboden), Zungenunterseite bzw. -rand. Ein besonderer Vorteil ist, daß für diese Lappenplastik keine zusätzlichen Entnahmedefekte resultieren. Entgegen den freien fasziokutanen Radialis- oder lateralen Oberarmlappen ist seine Größe jedoch beschränkt und eine Anwendung über die Mittellinie hinausgehend zur kontralateralen Seite sollte möglichst vermieden werden. Ferner sind bei starkem Bartwuchs störende intraorale Haare nicht zu vermeiden. Diese Faktoren werden jedoch nicht konkurrierend zu den o.g. fasziokutanen mikrovaskulären Ersatzplastiken gesehen, da diesen bei gutem Allgemeinzustand des Patienten der Vorzug zu geben ist. Einfache Lappenplastiken sollten dann bevorzugt Anwendung finden, wenn eine kurze Operationsdauer aufgrund der individuellen Patientensituation gefordert und eine mikrochirurgische Rekonstruktion nicht vertretbar ist und dennoch eine Rekonstruktion in o.g. Lokalisation zur verbesserten Rehabilitation der Mundhöhle angestrebt wird. Funktionell ist nämlich der alleinige Wundverschluß durch Adaptation der Wundränder und konsekutiver Reduktion der Mobilität z.B. im Bereich der Restzunge als ungünstig zu werten.

Beim freien Gewebettransfer dominieren fasziokutane Transplantate (Arteria-radialis-Transplantat, laterales Oberarmtransplantat), myokutane Transplantate (Musculus-latissimus-dorsi-Transplantat, Scapular-/Parascapularlappen), osteo-kutane Transplantate (Fibula, Scapula, Beckenkamm).

Die primären mikrochirurgischen Rekonstruktionstechniken sind zunehmend sicherer geworden sind; der durchschnittliche Transplantatverlust beträgt gemäß internationaler Literatur <10%. Einheitliche Meinung herrscht über die primäre Rekonstruktion intraoraler Weichgewebsstrukturen, die unter den rekonstruktiven Maßnahmen an oberster Stelle zu sehen ist. Die knöchernen Rekonstruktion z.B. des Unterkiefers wird nach wie vor kontrovers diskutiert, d.h. neben der knöchernen Primärrekonstruktion durch eine autologe Knochenverpflanzung ist auch das Konzept der sekundären Rekonstruktion, d.h. zunächst Durchführung einer Überbrückungsosteosynthese zum Konturerhalt und zur Aufrechterhaltung der ursprünglichen Knochenposition und späterer Insertion eines Knochentransplantates übliche und gerechtfertigte Praxis. Letzterer Methode ist der Vorteil immanent, dass eine endgültige histologische Bewertung der Resektionsränder vor dem Zeitpunkt der knöchernen Rekonstruktion abschließend vorliegt.

## **5. Strahlentherapie**

Eine Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich erfolgt in einer Vielzahl von Situationen. Mehrheitlich handelt es sich um eine definitive Strahlentherapie oder postoperative Bestrahlungen. Prinzipiell werden drei Indikationsspektren unterschieden, wenngleich diese klare Trennung oft artifizieller Natur ist. Eine definitive Strahlentherapie erfolgt, wenn eine chirurgische Therapie nicht geplant oder unmöglich ist. Eine adjuvante Bestrahlung erfolgt postoperativ bei Tumorerkrankungen mit hohem Rezidivrisiko (R1/R2-Resektion, Lymphknotenkapselruptur, N2-Stadium), unabhängig von z.T. gravierenden Komplikationen und Spätfolgen einer Strahlentherapie. Den dritten Indikationsbereich stellen Palliativbehandlungen dar: Hier ist aufgrund der Tumorgroße, des Allgemeinzustandes oder bestehender Komorbidität eine hochdosierte Strahlentherapie nicht mehr möglich. Therapieziele sind dann vielmehr Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität. Bei bereits vorausgegangener Strahlentherapie muß bei Rezidivtherapie das



Bestrahlungsvolumen so knapp wie möglich bemessen werden. Eine sinnvolle Ergänzung der Rezidivtherapie ist die interstitielle Brachytherapie mit Iridium-192, die eine optimale Schonung der umliegenden gesunden kritischen Strukturen erlaubt. Die durchschnittliche Brachytherapie-Dosis beträgt ca. 25 Gy HD. Die zusätzliche Brachytherapie bei oftmals bereits vorbelasteten Patienten verbessert die lokale Langzeitkontrolle signifikant.

Generell hat sich durch eine Vielzahl von z.T. prospektiv randomisierten klinischen Studien und auch in Meta-Analysen in den letzten zwei Jahrzehnten eine prinzipielle Überlegenheit einer Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie belegen lassen, so dass diese Therapie bei den fortgeschrittenen Tumorstadien III/IV heute als Standard anzusehen ist. Dabei sollten Strahlentherapie und Chemotherapie simultan und nicht sequentiell erfolgen. Dieses Konzept wurde in der Vergangenheit u.a. auch innerhalb des DÖSAK als präoperatives Behandlungskonzept fortgeschrittener, resektabler Tumoren etabliert und in einer multizentrischen randomisierten Studie geprüft. Der Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle als auch des Überlebens steht allerdings eine höhere Akuttoxizität gegenüber, die eine adäquate supportive Therapie erforderlich macht. Als Zytostatika sind vor allem Cisplatin und Carboplatin, die Taxane Paclitaxel und Docetaxel und mit Einschränkung wegen der synergistischen Toxizität an der Mukosa auch 5-Fluorouracil etabliert. Eine simultane Monochemotherapie mit Platinderivaten ist das gebräuchlichste Schema, zumal bei Kombinationschemotherapien wegen der Toxizität Behandlungspausen erforderlich werden können mit negativer Auswirkung auf das Behandlungsergebnis.

Der therapeutische Standard der Strahlentherapie sind Einzeldosen von 1,8 bis 2,0 Gy mit fünf Fraktionen pro Woche sowie Gesamtdosen von etwa 66 bis 72 Gy. Einen anderen Weg der Verbesserung der Behandlungsergebnisse verfolgen Modifikationen der Gesamtbehandlungsdauer und Höhe der Einzel- und Tagesdosis der Strahlentherapie, da aufgrund theoretischer Modellrechnungen die Zelldevitalisierung von den Faktoren Behandlungsdauer und Bestrahlungsdosis abhängig ist. Durch eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (Akzelerierung) wurde versucht, das Phänomen der akzelerierten Repopulierung zu umgehen. Diese Steigerung der Dosisintensität führt auch zu einer Steigerung der Intensität der Akuttoxizität, insbesondere der Mukositis, so dass bei einer rein akzelerierten

Behandlung Dosisreduktionen unabdingbar sind. Demgegenüber erlaubt eine Aufteilung der Strahlentherapie-Dosis in mehrere kleinere Einzeldosen bei beibehaltener Gesamtbehandlungszeit (Hyperfraktionierung) eine Reduktion der Spät komplikationen.

## **6. Chemotherapie**

Der Einsatz der Chemotherapie als dritte Therapiesäule der Kopf-Hals-Karzinome wird bisweilen noch kontrovers diskutiert. Zweifelsfrei ist eine Chemotherapie bei fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren als Palliativmaßnahme unter Berücksichtigung potentieller Nebenwirkungen indiziert.

Im Rahmen klinischer Studien wurde die Chemotherapie seit Anfang der 80iger Jahre als sog. neoadjuvante oder Induktionschemotherapie mit z.T. beachtlichen Remissionsraten von 70-90% eingesetzt, ohne dass ein signifikanter Einfluß auf die Überlebensraten nachweisbar war.

In der Monotherapie fortgeschrittener rezidivierter und/oder metastasierter Kopf-Halskarzinome führen Zytostatika wie Methotrexat, Cisplatin, Carboplatin und Bleomycin in > 20% zu einer Remission. Die mittleren Überlebensraten nach palliativer Chemotherapie liegen zwischen 4 – 9 Monaten. Neuere z.T. randomisierte Studien konnten die Effektivität von Methotrexat, Cis- und Carboplatin bestätigen. Von den neueren Substanzen aus der Gruppe der Taxane erwiesen sich Paclitaxel und Docetaxel als wirksam. Kombinationen aus den effektiven Monosubstanzen führen im allgemeinen zu höheren Ansprechraten. Die Ansprechraten auf eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie liegen bei 30-40%, bei einem medianen Überleben von 6-9 Monaten. Eine signifikante Verlängerung der Überlebensraten konnte jedoch in mehreren randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden. Auch die Taxane scheinen bezüglich des Überlebens nicht besser zu sein als das seit mehreren Jahrzehnten verfügbare Methotrexat.

Außerhalb klinischer Studien sind derzeit Platinsalze, 5-Fluorouracil und Methotrexat immer noch die Standardsubstanzen zur Therapie der rezidivierten und/oder

metastasierten Karzinome der Kopf-Hals-Region. Die Wahl der Chemotherapie richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten des Patienten: Kommt es zur Linderung von Symptomen besonders auf eine Remission an und / oder handelt es sich um jüngere Patienten, wird man heute auch noch meist eine platinhaltige Chemotherapie bevorzugen. Bei älteren Patienten bzw. einem reduziertem Allgemeinzustand kann im Einzelfall eine Monotherapie mit Methotrexat indiziert sein.

Große Probleme stellen Lokalrezidive dar, die nicht mehr lokal behandelbar sind sowie ein Tumorprogreß nach einer platinhaltigen Therapie. Für derartige Situationen gibt es keine akzeptierte Standardtherapie; Optionen sind Best Supportive Care, Chemotherapie und Strahlentherapie. Als mögliche Hoffnungsträger bieten sich neuerdings monoklonale Antikörper an. Insbesondere der gegen den EGF-Rezeptor gerichtete Antikörper Cetuximab bietet eine deutliche therapeutische Option an für die Patienten an, die unter einer Standardtherapie einen Tumorprogreß erfahren haben. Die Rationale für den therapeutischen Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen den EGF-Rezeptor ergibt sich aus der Tatsache einer sehr hohen EGF-Expression der Kopf-Hals-Karzinome und einer damit korrelierten schlechten Prognose. Bisherige klinische Studien konnten belegen, dass mit einer Cetuximabhaltigen Therapie eine Gesamttumorkontrollrate von ca. 50% erreicht werden konnte. Somit konnte bei jedem zweiten Patienten eine Tumorremission oder zumindest eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Das mediane Gesamtüberleben lag zwischen 5,2 und 6,1 Monaten. Es ist zu erwarten, dass der künftige Einsatz von gegen EGF-Rezeptoren gerichteter monoklonaler Antikörper bei guter Verträglichkeit eine Erweiterung therapeutischer Optionen bei vorbehandelten, fortgeschrittenen Lokalrezidiven darstellen wird.

## VII Folgetherapien, Nachsorge

### 1. Folgetherapien

Die wichtigsten Folgeschäden einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich sind die Strahlendermatitis, die Mukositis, die Xerostomie, Geschmacksverlust und die Osteoradionekrose.

Die Strahlenmukositis tritt bereits kurz nach Behandlungsbeginn auf und hängt von der Strahlensensibilität der Schleimhaut ab. Sie nimmt vom weichen Gaumen, Mundboden, Wangenschleimhaut, Gingiva bis Zunge ab. Häufige Komplikationen sind Ulzera mit Nekrosen, die auch eine Freilegung des Knochens bewirken können. Mit einer solchen Schädigung des knochenbedeckenden Weichgewebes können schwerwiegende Hartgewebsschäden der Kiefer bis hin zum Verlust folgen.

Die Mundtrockenheit (Xerostomie) ist zum einen begünstigt durch den Verlust zumindest einer der beiden Glandulae submandibulares und ggf. sublinguales, die im Rahmen der operativen Therapie des regionären Lymphknotenabstroms entfernt wird, zum anderen ist sie durch Schädigung der verbleibenden Speicheldrüsen aufgrund der Radiotherapie bedingt. Eine Verringerung des Speichelflusses ist die Folge. Dadurch ist die physiologische Selbstreinigung der Mundhöhle erheblich behindert, weitere Folgen sind die sogenannte Strahlenkaries, Gewichtsabnahme durch erschwerte Nahrungsaufnahme (oftmals nur durch Analgetika und synthetischen Speichel möglich). Letzteres wiegt umso schwerer, wenn bereits durch einen radikalchirurgischen Eingriff eine veränderte Mundhöhlenmorphologie gegeben ist.

Die Osteoradionekrose stellt eine schwerwiegende Folge dar, da diese häufig therapieresistent ist und sogar lebensbedrohlich sein kann. Der Unterkiefer ist dabei häufiger betroffen als der Oberkiefer. Die Empfänglichkeit für traumatische Reize und damit verbundene mögliche Infektionen sind signifikant erhöht. Häufig geschieht dies durch sekundär erfolgte dentale und/oder parodontale Infektionen sowie Zahnextraktionen. Es erfolgt eine fortschreitende eitrige Zerstörung des strahlengeschädigten Knochens, die in ihrem Verlauf einer Osteomyelitis ähnelt.

## 2. Schmerztherapie

Bei der medikamentösen Schmerztherapie finden hauptsächlich Analgetika aus der Gruppe der NSAID (nicht-steroidalen Antiphlogistika) Verwendung. Bei stärkeren Schmerzen sollten zusätzlich je nach Bedarf - gemäß des WHO-Stufenschemas - schwach oder stark wirksame Opioide eingesetzt werden. Bei chronischen Schmerzen und Neuralgien finden weiterhin Ko - Analgetika wie Antidepressiva, Antikonvulsiva und muskelrelaxierende Medikamente Verwendung.

In einer DÖSAK-Studie zur Rehabilitation von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom (n = 1641) wurde von nur 25 % der Patienten eine Analgetikaeinnahme angegeben, wobei vor allem eine Monotherapie angewandt wurde. Es wurden vorwiegend nicht-steroidale Analgetika (41,8 %), hier besonders Acetylsalicylsäure und Paracetamol, eingesetzt. Niederpotente Opiate wurden in 25,1 %, hochpotente Opiate und Kombinationspräparate in 21,6 % der Fälle genannt. Mit zunehmender Anzahl der Nennungen zur Schmerzlokalisierung konnte eine Steigerung der Einnahmehäufigkeit der Analgetika festgestellt werden, ebenso war eine Kombinationstherapie häufiger.

### 3. Lebensqualität, Rehabilitation, Nachsorge

Die Rehabilitation von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom reicht von der präoperativen Rehabilitation (Aufklärungsgespräch) über die Therapie inklusive Rekonstruktion bis hin zur postoperativen Rehabilitation (psychosoziale und berufliche Integration).

Die intraoperative Rehabilitation zielt vor allem auf eine primär möglichst umfassende organische Wiederherstellung des Funktionsraumes Mundhöhle bei geringer Begleitmorbidität z.B. von Entnahmedefekten. Unter Umständen kann es jedoch auch nötig sein, die operative Rekonstruktion oder plastische Korrekturen zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Ist es im Rahmen der Tumoroperation notwendig, Knochenanteile zu entfernen, so stehen für den Knochenersatz verschiedene alloplastische Materialien zur Verfügung. Idealerweise werden jedoch langfristig fehlende Knochenanteile durch autologen Knochen unterschiedlicher Spenderareale ersetzt. Eine abschließende kaufunktionelle Wiederherstellung fehlender zahntragender Anteile des Unter- oder Oberkiefers gelingt bei der Mehrzahl der Patienten nur mit Hilfe eines implantatgetragenen Zahnersatzes. Durch vorangegangene Tumoroperation mit Narbenbildung bzw. Gewebstransplantate lassen sich herkömmliche Zahnprothesen in der Regel nicht mehr ausreichend verankern.

Die postoperative Rehabilitation beinhaltet vor allem eine psychosoziale Stützung neben einer physiotherapeutischen und logopädischen Betreuung. Idealerweise hat sie auch die berufliche Reintegration zum Ziel.

Die häufigsten Beeinträchtigungen von Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom in der postoperativen Phase sind an erster Stelle die Behinderung der Nahrungsaufnahme und ein evtl. daraus resultierender Gewichtsverlust, Verschlechterung der Sprache, Schluckbeschwerden und Sensibilitätsverlust vor Problemen der Ästhetik und Schmerzen. Fast die Hälfte aller Patienten mit Mundhöhlenkarzinom lehnt trotz zahlreicher funktioneller Behinderungen und der Beeinträchtigung der äußeren Physiognomie, die aus der Therapie resultieren, weitere sekundäre rekonstruktive Operationen ab.

Zusätzliche posttherapeutische Probleme sind verminderter Kontakt zu Mitmenschen, Wesensveränderungen im Sinne von Depressivität und Nervosität sowie die Angst vor einem erneuten Tumorauftreten.

Daraus resultieren neben dem Problem der erschwerten sozialen Reintegration das Problem der Reintegration in den Berufsalltag. Generell kann man sagen, daß die meisten Patienten nach der Behandlung eines Mundhöhlenkarzinoms nicht mehr in den Berufsalltag zurückkehren. Dies bedeutet für den einzelnen oftmals erhebliche finanzielle Einbußen. Nur ca. 68% der Patienten, die in der DÖSAK-Rehabilitationsstudie erfaßt wurden, stellten einen Antrag auf eine Festsetzung des GdB. Dies läßt auch auf eine mangelnde Information über die Ansprüche gegenüber den gesetzlichen Leistungsträgern schließen.

Zur Rehabilitation gehören natürlich auch die Früherkennung (Primär- und Sekundärprävention) und die Tumornachsorge (Tertiärprävention).