

Aus dem
Charité Centrum 09 für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Klinische Navigation und Robotik
(Direktor: Univ.-Professor Dr. Dr. Bodo Hoffmeister)

Habilitationsschrift

Evaluation neuer Strategien in der Therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle mit der radiofrequenzinduzierten interstitiellen Thermotherapie (RFITT)

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. dent. Jan D Raguse
geboren in Aachen

Eingereicht: Dezember 2014

Dekanin: Univ.-Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Frank Hölzle

	Seite
	Abkürzungen (Abkürzungsverzeichnis)
1.	Einleitung 1
1.1	Epidemiologie (der Plattenepithelkarzinome) 2
1.2	Ätiologie (der Plattenepithelkarzinome) 3
1.3	Pathologie (der Plattenepithelkarzinome) 4
1.4	Diagnostik (der Plattenepithelkarzinome) 6
1.5	Stadieneinteilung (der Plattenepithelkarzinome) 7
1.6	Etablierte Therapieverfahren 9
1.6.1	Prävention 10
1.6.2	Chirurgische Therapie 10
1.6.3	Strahlentherapie 11
1.6.4	Systemische Chemotherapie 12
1.6.5	Lokale interstitielle Brachytherapie 13
1.6.6	Maximal supportive Therapie 14
1.7	Neue (interstitielle) Therapieverfahren 14
1.7.1	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) 15
1.7.2	Radiofrequenzinduzierte Thermotherapie (RFITT) 15
1.8.	Fragestellung 19
2.	Material und Methode 21
2.1	Das RFITT-Applikatorsystem 21
2.2	Schweinezungen für ex-vivo-Versuche 23
2.3	Minischweine für in-vivo-Versuche 24
2.4	Versuchsaufbau, Versuchsdurchführung, Versuchsauswertung 25
3.	Versuche zur RFITT 26
3.1	Bestimmung der optimalen Therapieparameter zur Behandlung definierter Volumina im ex-vivo-Modell (porcine Zunge) 26
3.1.1	Versuchsaufbau 26
3.1.2	Versuchsdurchführung 26
3.1.3	Versuchsauswertung 27
3.1.4	Ergebnisse 27
3.2	Versuche zur Vergrößerung der Nekrosezone durch mehrfache Applikation 30
3.2.1	Versuchsaufbau 31
3.2.2	Versuchsdurchführung 31
3.2.3	Versuchsauswertung 31
3.2.4	Ergebnisse 32
3.3	Validierung der erhobenen Parameter an definierten Zielvolumina im ex-vivo-Modell (porcine Zunge) 32
3.3.1	Versuchsaufbau 32
3.3.2	Versuchsdurchführung 33
3.3.3	Versuchsauswertung 33
3.3.4	Ergebnisse 34
3.4	Evaluation des zielgerichteten Einsatzes der RFITT unter digitaler Kontrolle im ex-vivo-Modell (porcine Zunge) 34

3.4.1	Versuchsaufbau	35
3.4.2	Versuchsdurchführung	36
3.4.3	Versuchsauswertung	36
3.4.4	Ergebnisse	37
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse am ex-vivo-Modell (porcine Zunge)	38
3.6	Übertragung der Ergebnisse aus dem ex-vivo-Modell (porcine Zunge) auf die Anwendung im in-vivo-Modell (Tierexperiment an 8 Minischweinen) und Validierung der Ergebnisse sowie Ableitung entsprechender Probleme	39
3.6.1	Versuchstiere	39
3.6.2	Versuchsdurchführung	40
3.6.3	Ergebnisse	43
3.6.3.1	Klinische Verlaufsbeurteilungen	43
3.6.3.1.1	Klinische Verlaufsbeurteilung nach transoraler RFITT der Zunge	43
3.6.3.1.2	Klinische Verlaufsbeurteilung nach RFITT der Zunge über einen extraoralen Zugang	44
3.6.3.2	Makroskopische Beurteilung	45
3.6.3.2.1	Makroskopisches Ergebnis nach einmaliger transoraler RFITT der Zunge mit der Sonde T20 über 6 Minuten mit 40 Watt nach 7 Tagen	46
3.6.3.2.2	Makroskopisches Ergebnis nach zweimaliger transoraler RFITT der Zunge mit der Sonde T20 über je 6 Minuten mit 40 Watt nach 14 Tagen	48
3.6.3.2.3	Makroskopisches Ergebnis nach RFITT der Zunge über extraoralen Zugang mit der Sonde T20 über 6 Minuten mit 40 Watt	49
3.6.3.2.4	Makroskopisches Ergebnis nach RFITT der Zunge über extraoralen Zugang mit der Sonde T30 über 6 Minuten mit 40 Watt	51
3.6.4	Mikroskopische Beurteilung	53
3.6.5	Zusammenfassung der Ergebnisse des in-vivo-Modells	55
3.7	Übertragung der Ergebnisse der RFITT aus dem porcinen in-vivo Modell auf die Anwendung beim rezidierten/lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle beim Menschen	57
3.7.1	Fallbeschreibung 1	58
3.7.2	Fallbeschreibung 2	64
3.7.3	Fallbeschreibung 3	67
4.	Diskussion	72
5.	Zusammenfassung	88
6.	Literaturangaben	91
	Danksagung	
	Erklärung	

Abkürzungen

5-Fu	5-Fluoruracil
BOR	Best overall response
C	Chemotherapie
Ch	Chirurgie
CR	Complete response
CT	Computertomographie
D	radialer Durchmesser
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
EGFR	Epidermal growth factor receptor
HF	Hochfrequenz
HPV	Humane Papillomviren
Kof	Körperoberfläche
I	axialer Durchmesser
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
LK	Lymphknoten
w/m	weiblich/männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MuBo	Mundboden
NIR	naher Infrarotbereich
OS	Overall survival
PECA	Plattenepithelkarzinom
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PR	Partiell response
RCT	Radiochemotherapie
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzablation
RFITT	Radiofrequenzinduzierte Thermotherapie
RKI	Robert Koch Institut
SD	Stable disease
TTP	Time to progress

1. Einleitung

Bei den Tumoren der Kopf-Hals-Region handelt es sich um eine uneinheitliche Gruppe von Neubildungen, die etwa 600.000 neue Fälle pro Jahr weltweit ausmachen (American Cancer Society). Über 90 % dieser Neoplasien sind Plattenepithelkarzinome (PECA), die ihren Ursprung im epithelialen Gewebe haben. Für Deutschland liegt die erwartete Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich bei über 14.000 (www.RKI.de). Trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet der Prävention, Früherkennung, Diagnostik und Therapie haben sich in den letzten Jahren nur geringe Verbesserungen in der Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt (Boehm et al. 2010).

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei unter 50 %, insbesondere bedingt durch die hohe Rate der lokoregionären Rezidive (Howaldt et al. 2000). Für Patienten mit fortgeschrittenen, rezidierten Tumoren wird ohne Behandlung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 3 - 6 Monaten angegeben (Kowalski et al. 2000, Al-Sarraf 1988). Therapieansätze in dieser Situation haben einen palliativen Charakter und reichen von der Salvage-Chirurgie und der Aufsättigung der Bestrahlungsdosis über die interstitielle Strahlentherapie bis zur Chemotherapie.

Im Falle eines lokalen Tumorrezidives stellt die Salvage-Chirurgie die Therapie der ersten Wahl dar, um eine langfristige Krankheitskontrolle zu erreichen (Langer et al. 2007). Zunächst gilt es hier aber den Begriff der Salvage-Therapie entsprechend zu definieren, da heutzutage „organerhaltende Therapieansätze“ weiter in den Vordergrund rücken. Bei diesen wird die Chirurgie trotz prinzipiell operablen Tumoren zunächst zurückgestellt und erst bei fehlendem Ansprechen auf eine Chemo- oder Strahlentherapie als „Salvage-Option“ mit in den Behandlungsplan integriert (Sanabria et al. 2014, Zafereo et al. 2014).

In der Situation eines lokalen Rezidivs nach vorheriger definitiver Therapie (Chirurgie und/oder Strahlentherapie) eignen sich aufgrund der Ausdehnung, der Vorschädigung des Gewebes oder des schlechten Allgemeinzustandes nur die wenigsten Patienten für den therapeutischen Ansatz der Rettungschirurgie (Chung et al. 2014). Die definitive Heilungsrate liegt hierfür bei etwa 20 % (Schwartz et al. 2000).

Ähnliche Ergebnisse werden für die Re-Bestrahlung als auch die Brachytherapie beschrieben. In verschiedenen Studien werden mediane Überlebenszeiten zwischen 8,8 und 12 Monaten erreicht (Spencer et al. 2008, Langer et al. 2007).

Tatsache ist, dass durch Ausnutzen der bestehenden medizinischen Möglichkeiten (Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie) die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten nur auf 6-12 Monate erhöht werden kann (Pignon et al. 2000, Bourhis et al. 2010, Vermorken et al. 2008, Langer et al. 2007). Dieser nur geringen Verlängerung der Lebenszeit steht die hohe Morbidität entgegen, die häufig mit diesen palliativen Therapieansätzen verbunden ist (Murphy 2010).

Dies zeigt auf, dass das Problem der Behandlung von rezidierten Tumoren der Mundhöhle bisher nur unzureichend gelöst ist und zeigt die unmittelbare Notwendigkeit, Forschung mit dem Ziel durchzuführen, nicht nur die Prognose dieser Patienten, sondern auch deren Lebensqualität zu verbessern.

Der Fokus dieser Arbeit liegt daher in der Evaluation von Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit lokalem Rezidiv oder Progress nach Ausreizung der klassischen Therapieoptionen (Chirurgie und/oder Strahlentherapie und/oder Chemotherapie).

1.1 Epidemiologie

Unter allen malignen Tumoren hat das PECA der Mundhöhle einen Anteil von 1,5 - 3,5 Prozent. Bezüglich der Inzidenz werden signifikante Unterschiede innerhalb Europas und global beschrieben. Besonders hohe Inzidenzen finden sich in Nordfrankreich mit 49,4/100.000 und Indien mit 20/100.000, sehr niedrige beispielsweise in Israel mit 1,5/100.000 (Reichart 2000). Deutschland liegt mit 16,4/100.000 (8360 Neuerkrankungen) bei Männern und 5,4/100.000 (3040 Neuerkrankungen) bei Frauen im Mittelfeld (RKI). Das typische Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren für Männer und 64 Jahren für Frauen.

Die jährliche Mortalität wird in Deutschland im Jahr 2006 für Männer mit 7,4/100.000 und bei Frauen mit 1,7/100.000 angegeben (www.RKI.de). Es ist damit die

fünfhäufigste tumorbedingte Todesursache. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nach der Metaanalyse des DÖSAK-Tumorregisters von 30 Kliniken und etwa 10.000 Patienten für das Gesamtkollektiv bei 52,4 % (Howaldt et al. 2000). Männer zeigen dabei mit 36 - 45 % gegenüber Frauen mit 50 - 63 % eine deutlich niedrigere Überlebensrate nach 5 Jahren.

1.2 Ätiologie

Der Genuss von Tabakprodukten ist der wichtigste prädisponierende Faktor für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (Blot et al. 1988, Gupta et al. 1995). Unter den über 3000 verschiedenen Verbindungen des Tabaks, von denen viele toxische und karzinogene Eigenschaften haben, sind die aromatischen Kohlenwasserstoffe und die tabakspezifischen N-Nitrosamine die ursächlichen Agenzien für die Entstehung des PECA, wobei es eine starke Dosis-Wirkung-Beziehung hinsichtlich des Tabakgebrauches gibt (Reichart 2000).

Regelmäßiger Konsum insbesondere hochprozentigen Alkohols ist als weiterer Risikofaktor anerkannt (Blot et al 1988, Reichart 2000, Wolff et al. 2012). Obwohl Alkohol alleine nur ein schwaches Karzinogen für das Mundhöhlenkarzinom ist, verstärkt er die Wirkung des Tabaks synergistisch. Dies wird zum einen auf die Eigenschaft des Alkohols als Lösungsmittel und die damit verbundene Erhöhung der Permeabilität, als auch auf die Erhöhung der Perfusion zurückgeführt (van der Waal 1998, Reichart 2000).

Alleinige Tabakkonsumenten haben ein 2-10fach erhöhtes Risiko an einem Karzinom der Mundhöhle zu erkranken. Wird zusätzlich regelmäßig hochprozentiger Alkohol getrunken wird in Abhängigkeit der zitierten Quelle eine Erhöhung des Risikos auf das 6-30fache beschrieben (Blot et al. 1988, Reichart 2000, Wolf et al. 2012).

Einen weiteren Faktor für die Entstehung des PECA stellt eine reduzierte Abwehrlage dar, wobei insbesondere immunsupprimierte Patienten nach Organtransplantation eine erhöhte Inzidenz aufweisen (Zheng et al. 1990). Auch eine schlechte Mundhygiene gilt als Risikofaktor, wobei die Akkumulation und längere Verweildauer toxischer Substanzen in der Mundhöhle als Ursachen anzusehen sind.

Die Tatsache, dass eine kleine Gruppe von 15 - 20 % Erkrankter keine der typischen Risikofaktoren aufweist, lässt weitere Auslöser vermuten. Neuere epidemiologische und molekulare Untersuchungen zeigen, dass für die Entstehung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich Viren mitverantwortlich sein können. Insbesondere für die humanen Papillomaviren Typ 16/18 wird ein Einfluss auf die Tumorgenese postuliert. Gleichzeitig scheinen Patienten mit Nachweis von HPV im Tumor eine bessere Prognose zu haben (Chung et al. 2009). Genaue Zusammenhänge und die Bedeutung, insbesondere für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, sind bisher noch nicht geklärt. Ebenso ist die Frage nach einer genetischen Prädisposition aktuell noch Gegenstand der Forschung, gewisse Chromosomenanomalien scheinen eventuell eine Rolle zu spielen (Shillitoe et al. 2000).

1.3 Pathologie

Über 95 % der Tumore der Mundhöhle sind Plattenepithelkarzinome. Ihrer Entstehung gehen häufig Präkanzerosen voraus, wobei die orale Leukoplakie die wichtigste potentiell maligne Veränderung darstellt (van der Waal et al. 1997, Liu et al. 2010). Diese Präkanzerosen entstehen durch Feldkanzerisierung, wie schon 1953 am mehrschichtigen oralen Plattenepithel beschrieben wurde (Slaughter et al. 1953). In dem mehrstufigen Prozess der malignen Transformation kommt es zu Veränderungen der normalen Zellen, für die im Wesentlichen Mutationen bestimmter Genklassen verantwortlich sind: Protoonkogene, Tumorsuppressorgene und Antionkogene (Berenblum 1941, Kunz et al. 1983, Schulte-Hermann 1985). Nachgewiesen wurde dies z.B. für das Tumorsuppressorgen p53, dessen Protein unter anderem für die Apoptose von entscheidender Bedeutung ist und welches vermehrt in veränderter Form im PECA der Mundhöhle gefunden wird (Brennan et al. 1995, Field 1995, Wu et al. 2010, Sasahira et al. 2014). Der Zeitraum der Karzinogenese ist variabel und kann vereinfachend nach dem Dreistufenmodell in die Abschnitte Initiation, Promotion und Manifestation eingeteilt werden, die histopathologisch nachweisbar sind und experimentell am Beispiel der chemischen Karzinogenese untersucht wurden (Steidler et al. 1986, Ansari et al. 2010). Durch einen Initiator und einen Promotor kommt es zur Initiation. Am Beispiel des Tabaks sind polyzyklische Kohlenwasserstoffe die Initiatoren, Phenole die Promotoren. Bei einer irreversiblen Mutation und erhaltener Teilungsfähigkeit der Zelle erfolgt der Eintritt in die Promotionsphase. Bleibt der Einfluss

des Karzinogens erhalten, so tritt die dritte Phase, die Manifestation und später die Progression in Kraft.

Die Rolle der humanen Papillomaviren als Karzinogen in humanen Epithelien ist insbesondere beim Zervixkarzinom bekannt (Munger et al. 2002). HPV sind DNA-Viren, von denen mehr als 120 Typen isoliert werden konnten. Typ 6 und 11 induzieren typischerweise benigne Hyperproliferationen wie z.B. das Papillom. Dahingegen können sogenannte Hochrisikotypen (für den Kopf-Hals-Bereich insbesondere Typ 16, aber auch 18 und 33) für eine Transformation humaner Keratinozyten verantwortlich sein (Campisi et al. 2009, Feller et al. 2010a, Feller et al. 2010b). Hierbei soll durch die viruseigenen Onkoproteine E6 und E7 eine Suppression der Tumorsuppressorproteine p53 und pRb erfolgen (Ji et al. 2008). Gleichzeitig kommt es zu einer Stimulation der zellulären Proliferation, einer verminderten zellulären Differenzierung und zu einem Anstieg der Mutationsfrequenz, sowie einer erhöhten chromosomalen Instabilität (Gillison 2004).

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle betreffen mit 40 % am häufigsten den Mundboden, gefolgt von der Zunge mit 35 % und dem Alveolarfortsatz des Unterkiefers mit etwa 10%. Seltener Lokalisationen sind die Wangenschleimhaut und der Oberkiefer. Das Wachstum findet per continuitatem in benachbarte Strukturen statt, was neben der Tumorgröße Einfluss auf das therapeutische Procedere und die Prognose hat.

Maligne Tumore zeichnen sich gegenüber benignen neben einem infiltrativen Wachstum durch die Fähigkeit aus, Metastasen bilden zu können. Das PECA der Mundhöhle metastasiert bevorzugt lymphogen, wobei anfänglich eine Absiedlung in die regionären Halslymphknoten stattfindet (Jones et al. 1994). Typischerweise kommt es zunächst zu Metastasen in den Lymphknoten der ipsilateralen Halsseite. Die Wahrscheinlichkeit einer kontralateralen Metastasierung steigt, umso näher das PECA an der Mittellinie lokalisiert ist oder diese sogar überschreitet. Bei frühem Einbruch des Tumors in das Gefäßsystem ist eine hämatogene Absiedlung möglich, wobei hier insbesondere die Lunge (68 %), die Leber (24 %) und das Skelettsystem (20 %) von der Metastasierung betroffen sind (Kowalski et al. 1994).

1.4 Diagnostik

Die prätherapeutische Diagnostik bei Tumoren der Kopf-Hals-Region dient der Feststellung der Entität, der Bestimmung des lokalen und lokoregionären Tumorausmaßes, dem Ausschluss von Zweittumoren und Fernmetastasen als auch dem Erkennen weiterer Erkrankungen, die für die Behandlungsplanung wichtig sind. Damit soll eine dem Stadium der Erkrankung und dem individuellen Patienten gerechte Planung der Therapie ermöglicht werden.

Die meisten - wenn nicht alle - Karzinome der Mundhöhle könnten wegen ihrer guten Zugänglichkeit durch Inspektion und Palpation im Frühstadium diagnostiziert werden. Da das Mundhöhlenkarzinom im Frühstadium wenige Beschwerden macht und die meisten Patienten auf Grund ihrer Risikofaktoren eine gewisse Indolenz aufweisen, sind Verzögerungen in der Diagnose von mehreren Monaten keine Seltenheit. Daher werden in über der Hälfte der Fälle lokal fortgeschrittene Erkrankungen diagnostiziert. Das häufigste Symptom ist dann die spontane oder durch mechanische Irritation bedingte intraorale Blutung. Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigen sich weitere Begleiterscheinungen wie die Dysphagie, Otagie, Foetor ex ore und zunehmende Schmerzen. Zu diesem Zeitpunkt haben die betroffenen Patienten häufig schon einen reduzierten Allgemeinzustand, der teilweise mit einem starken Gewichtsverlust kombiniert ist.

Zur genauen klinischen Untersuchung sollte neben der lokalen Inspektion im Weiteren eine Panendoskopie in Intubationsnarkose erfolgen. Dies bietet zum einen die Möglichkeit einer genauen Inspektion und Palpation des Primärtumors, dient aber gleichzeitig auch zum Ausschluss von Zweitkarzinomen im Aerodigestiv-Trakt, die in bis zu 10 % der Fälle beobachtet werden (Fandi et al. 1994).

Standardverfahren der nichtinvasiven Diagnostik zur Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors und des regionären Lymphknotenstatus sind die Computertomographie (CT) und/oder die Magnetresonanztomographie (MRT). Während die Computertomographie eine bessere Beurteilung ossärer Strukturen erlaubt, ermöglicht die MRT eine bessere Weichgewebsdiagnostik. Die bildgebenden Verfahren spielen zudem in der Tumornachsorge eine große Rolle. Alternativ kann auch die

Positronenemissionstomographie (PET) zur genaueren Beurteilung und Aktivitätsbestimmung eingesetzt werden. Insbesondere im Bereich des Re-Stagings bzw. zur Verlaufskontrolle nach erfolgter Radiochemotherapie zeigt diese Technik Vorteile (Malone et al. 2009).

Der perkutane oder enorale Ultraschall zeigt bei der Darstellung des Primarius, gerade bei kleineren Tumoren, nur eine vergleichbar geringe Sensitivität. Zur Beurteilung der Halslymphknoten ist er in der Hand des erfahrenen Untersuchers jedoch ein nützliches Hilfsmittel (Richards et al. 2007).

Zum Ausschluss von Fernmetastasen gelten heute die Computertomographie des Thorax und die Oberbauchsonographie als obligat. Bei fortgeschrittenen Stadien oder klinischem Verdacht auf ossäre Metastasen sollte eine Skelettszintigraphie mit ggf. sich anschließenden Röntgenzielaufnahmen bzw. einer Verifikation mittels CT oder MRT erfolgen (Hsu et al. 2004). Alternativ kann auch hier das PET eingesetzt werden.

Zur Diagnosesicherung dient die histologische Beurteilung einer Probenentnahme, wobei bei malignen Tumoren die Inzisionsbiopsie der Nadel-, Aspirations- und Bürstenbiopsie überlegen ist (www.DGZMK.de). Die Beurteilung sollte neben der Entitätsbestimmung auch eine Aussage zur Differenzierung (Grading) beinhalten.

1.5 Stadieneinteilung

Die aktuelle Stadieneinteilung erfolgt nach dem UICC/TNM-System, wobei hier die Inhalte der 5-7. Auflage aus 2004/2010 dargestellt sind (Wittekind et al. 2004, Wittekind et al. 2010).

Tabelle 1: T-Stadium nach UICC/TNM-System

Primärtumor (T)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
Tis	Primärtumor in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Tumorinvasion in benachbarte Strukturen
T4a	resektabel
T4b	nicht resektabel

Tabelle 2: N-Stadium nach UICC/TNM-System

Regionäre Lymphknoten (N)	
Nx	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LK-Metastasen
N1	solitäre ipsilaterale LK-Metastase < 3 cm
N2a	solitäre ipsilaterale LK-Metastase > 3 cm aber ≤ 6 cm
N2b	multiple ipsilaterale LK-Metastasen
N2c	bilaterale oder kontralaterale LK-Metastasen
N3	LK-Metastasen ≥ 6 cm

Tabelle 3: M-Stadium nach UICC/TNM-System

Fernmetastasen (M)	
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen ist nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tabelle 4: TM-Stadium nach UICC/TNM-System

Tumorstadium nach UICC			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1/2	N1	M0
	T3	N0/1	M0
Stadium IVa	T4a	N0/1	M0
	T1/2/3/4a	N2	M0
Stadium IVb	T4b	Alle N	M0
	alle T	N3	M0
Stadium IVc	alle T	alle N	M1

Tabelle 5: Grading

Grading (G)	
G1	hohe Differenzierung (niedrige Malignität)
G2	mittlere Differenzierung (mittlere Malignität)
G3	niedrige Differenzierung (hohe Malignität)

1.6 Etablierte Therapieverfahren

Prinzipiell muss zwischen primären Verfahren mit kurativer Intention und sekundären Therapieansätzen mit palliativem Ansatz unterschieden werden. Ein kurativer

Therapieansatz ist in der Regel nur in frühen (Stadium I) oder intermediären Stadien (II/III) möglich. Während im Stadium I für den Einsatz der Chirurgie und/oder Strahlentherapie Heilungsraten von über 90% berichtet werden sinkt die Aussicht auf definitive Heilung trotz Ausreizen der zur Verfügung stehenden Optionen im Stadium IV auf weniger als 30 % (Seiwert et al. 2005).

Im Falle eines Rezidivs stehen heute verschiedene „sekundäre“ Therapieverfahren zur Verfügung, wobei systemische von lokalen Verfahren unterschieden werden können.

1.6.1 Prävention

Das durch die klassischen Noxen Tabak und Alkohol verursachte Mundhöhlenkarzinom gilt aufgrund der bekannten Risikofaktoren als eines der bestuntersuchten Modelle der sogenannten „vermeidbare Erkrankungen“ (La Vecchia et al. 1997). Diese These konnte auf Basis sinkender Erkrankungsraten durch entsprechende Entwöhnungsprogramme sowohl in den USA als auch den skandinavischen Ländern untermauert werden (Curado et al. 2009). Neben der primären Prävention steht die sekundäre heute im Blickpunkt des Interesses. Durch breit angelegte Screeningmaßnahmen, insbesondere für die bekannten Risikogruppen, ließe sich eine Früherkennung erzielen, was eine Reduktion von Morbidität und Mortalität beinhalten würde.

1.6.2 Chirurgische Therapie

Bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms ist die chirurgische Resektion - soweit ein sinnvoll operabler Tumor vorliegt - die Therapie der Wahl. Gerade für frühe und intermediäre Stadien scheinen die Resultate der primärer Radio(chemo)therapie überlegen zu sein (Buck et al. 2007). Hierbei müssen aber die Grundprinzipien der Tumorchirurgie in Betracht gezogen werden - der Primärtumor sollte mit mehr als 5 mm histopathologischem Sicherheitsabstand in allen Ebenen entfernt werden, wobei Strukturen wie Haut und Knochen mit in den Sicherheitsabstand einzubeziehen sind (Bier 1991). Die Auswahl der Therapiemodalität hängt daher nicht nur von der eigentlichen Tumorgröße ab, sondern es muss vor der Therapieentscheidung die Möglichkeit der funktionellen und kosmetischen Rekonstruktion genauso wie der

Allgemeinzustand und der Therapiewunsch des Patienten mit einbezogen werden. Bei weiter fortgeschrittenen Erkrankungen kommen kombinierte (Chirurgie und Radio(chemo)therapie) oder primär konservative (Radio(chemo)therapie) Therapieansätze zur Anwendung (Seiwert et al. 2005).

Zum weltweit etablierten Standard des chirurgischen Vorgehens gehört aufgrund der hohen Rate schon früher regionärer Metastasen neben der Resektion des Primärtumors die Durchführung einer ein- oder beidseitigen Neck dissection (Bier 1991). Die Entscheidung über die Ausdehnung der Halslymphknotenausräumung basiert auf der im Rahmen des Stagings erhobenen Größe und Lage des Primärtumors als auch dem schon klinischen Verdacht auf regionärer Metastasen. Intraoperativ sollte nach Verifikation einer Metastasierung mittels intraoperativer Schnellschnittdiagnostik die Ausdehnung der Neck dissection entsprechend der von Robbins et al. bereits 1991 beschriebenen Level angepasst werden. (Robbins et al. 1991, Bier 1991, Oestreicher et al. 2003).

1.6.3 Strahlentherapie

Analog der chirurgischen Therapie werden für frühe Stadien des PECA im Kopf-Hals-Bereich hohe auch langfristige Kontrollraten nach definitiver Strahlentherapie mit 66-72 Gy beschrieben (Bataini et al. 1989). Für Patienten mit intermediären oder lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (III/IV), wird die 5-Jahresüberlebensrate bei Ausnutzung konventionell fraktionierter Bestrahlungsregime (5 x 2 Gy/Woche) jedoch nur mit 17 - 46 % angegeben (Budach V. et al. 2001, Budach W. et al. 2001). Angesichts dieser Resultate wurde eine Reihe von verschiedenen Ansätzen zur Therapieoptimierung mit dem Ziel der Prognoseverbesserung initiiert.

Unter dem Ansatz einer Dosiswirkungsbeziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Ansprechverhalten wurden zunächst verschiedene Methoden der Fraktionierung erprobt. So wurde insbesondere die Dosisintensivierung durch mehrere Bestrahlungen täglich bei reduzierter Einzeldosis untersucht (Fu et al. 1995, Parsons et al. 1988). Für kleinere Tumoren (T1/2 N0/1) konnte ein signifikanter Vorteil dieser Therapieform gezeigt werden. Bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien ergab sich jedoch nur eine Verbesserung der Lokoregionären Kontrolle, die Gesamtmortalität blieb nahezu

unverändert. Zusätzlich musste ein deutlicher Anstieg der Spätmorbidität beobachtet werden (Horiot et al. 1992).

Dahingegen konnte in einer Reihe von Studien der statistisch signifikante Vorteil einer simultanen Radio-Chemotherapie sowohl in Bezug auf die lokoregionale Kontrolle, als auch eine verlängerte Überlebenszeit nachgewiesen werden (Wendt et al. 1998). Die Mehrzahl der verfügbaren Phase III-Studien basieren auf 5-FU- und cisplatinhaltigen Chemotherapeutika. Zur Verbesserung des Therapieansprechens durch Ausnutzung der Additivität bzw. Supraadditivität bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen am dosislimitierenden Normalgewebe kommt dabei der simultanen Radiochemotherapie eine besondere Bedeutung zu (Budach V. et al. 2001). Pignon konnte anhand einer Metaanalyse den Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie, insbesondere in Kombination mit Cisplatin, gegenüber der alleinigen Radiotherapie zeigen (Pignon et al 2000). Durch den Einsatz von EGFR-Antikörpern, insbesondere Cetuximab, konnte in Kombination mit der Bestrahlung zuletzt eine weitere Verbesserung der Therapie erreicht werden (Bourhis et al. 2010).

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien stellt heute die Kombination aus Chirurgie und adjuvanter Radiochemotherapie die Therapie der Wahl dar. Eigene Daten von 129 operierten Patienten zeigen auch für Hochrisikopatienten mit extrakapsulärer Tumorausbreitung und/oder knappen Resektionsgrenzen 5-Jahreskontrollraten von bis zu 80 % (Stromberger et al. 2014).

1.6.4 Systemische Chemotherapie

Trotz der Fortschritte in der Erstbehandlung der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich sowohl durch Chirurgie als auch Radiochemotherapie entwickelt mehr als die Hälfte aller Patienten ein Lokalrezidiv (León et al. 2005). Therapeutische Optionen in dieser Situation sind deutlich eingeschränkt. Durch den Einsatz der Chemotherapie können zunächst gute Ansprechraten erzielt werden, die in der Literatur mit bis zu 60% beschrieben werden (Colevas et al. 2006). Die besten Resultate konnten erneut für Cisplatin bzw. platinhaltige Medikamente gezeigt werden, wobei eine Kombinationstherapie im Ansprechverhalten der Monotherapie überlegen ist. Gleichzeitig ergibt sich jedoch durch die Kombination mehrerer Zytostatika ein

deutlicher Anstieg der Nebenwirkungen. Der Benefit für die Patienten bleibt hinsichtlich des Überlebens jedoch gering. Das mediane Überleben liegt bei 6 - 8 Monaten, was den palliativen Charakter dieser Therapie verdeutlicht (Pignon et al. 2000, Bourhis et al. 2010, Vermorken et al. 2008). Neuere Medikamente, wie die Taxane, konnten ebenfalls gute primäre Ansprechraten zeigen (Gibson et al. 2005, Raguse et al. 2006). Ob sich ein Überlebensvorteil zeigen wird, bleibt jedoch noch abzuwarten. Für die Zukunft interessant wird die molekulare Targettherapie sein (Raguse et al. 2004). Durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab als EGFR-Inhibitor zum bisherigen Goldstandard (Cisplatin und 5-FU) konnte erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden (Vermorken et al 2008, Rivera et al. 2009).

1.6.5 Lokale interstitielle Brachytherapie

Die Brachytherapie ist seit ihrer Einführung in die Medizin zu Beginn des 20. Jahrhunderts eine anerkannte Behandlungsmethode. Behandlungsziele sind sowohl die definitive lokale Tumorkontrolle unter kurativer Intention, als auch die palliative Linderung von tumorbedingten Beschwerden. Durch die lokale Applikation der Bestrahlung sollen systembedingte Nebenwirkungen der perkutanen Bestrahlung am Normalgewebe umgangen werden (Guinot et al. 2010). Kurativ wird die Brachytherapie als Boost bei lokal begrenzten Tumorresiduen nach vorangegangener Operation oder perkutaner Bestrahlung mit dem Ziel eingesetzt, eine Vollremission zu induzieren. Palliativ intendiert kann sie bei lokalen oder regionären Rezidivtumoren eingesetzt werden, wenn eine hoch dosierte radiogene Vorbelastung des Gewebes eine nochmalige perkutane Bestrahlung verbietet. Ein erhöhtes lokales Nekroserisiko muss aufgrund der Überschreitung der üblichen Toleranzdosen in Kauf genommen werden. Wenn die Strahlentoleranz noch nicht voll ausgeschöpft ist, kann die interstitielle Brachytherapie mit einer konventionell fraktionierten perkutanen Bestrahlung (20 - 50 Gy) kombiniert werden. Die prinzipielle Wirksamkeit konnte an 34 Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle auch in unserer Klinik mit einer primären Ansprechrate von über 60 % bereits 1998 gezeigt werden (Klein et al. 1998). Gleichzeitig zeigen aktuelle Daten, insbesondere nach stattgehabter perkutaner Strahlentherapie das erhöhte Risiko einer Entstehung der Osteoradionekrose auf, die

schwerwiegendste Form der strahleninduzierten Nebenwirkungen. Von 4 Patienten mit kieferknochennahen Rezidiven entwickelte die Hälfte nach interstitieller Brachytherapie eine entsprechende Manifestation (Hossamo 2014).

1.6.6 Maximal supportive Therapie

Kowalski et al. beobachteten eine große Kohorte von 800 Patienten mit fortgeschrittenem PECA im Kopf-Hals-Bereich, die keinerlei antitumorale Therapie erhielten (Kowalski et al. 2000). Das mediane Überleben lag mit 3,8 Monaten unter der durch den Einsatz moderner Kombinationschemotherapien zu erzielenden Rate. Signifikanter Einflussfaktor war neben dem Alter insbesondere der Allgemeinzustand der Erkrankten.

In diesem Stadium der begrenzten Lebenserwartung gewinnen unterstützende Maßnahmen zunehmend an Bedeutung. Neben der adäquaten Schmerzeinstellung, der Sicherung der Atemwege und der Gewährleistung der Ernährung enteral über eine Sonde oder parenteral über ein venöses Port-System zählt hierzu auch die lokale Tumorkontrolle. Die wachsenden Tumormassen führen nicht selten zu Arrosionsblutungen oder zur Verlegung der Atemwege.

1.7 Neue (interstitielle) Therapieverfahren

Prinzipiell kann zwischen hypothermen (Kryotherapie) und hyperthermen Therapieverfahren unterschieden werden. Da die Kryotherapie, bei der klassischer Weise flüssiger Stickstoff mit einer Temperatur von -180°C appliziert wird, im Kopf-Hals-Bereich nur eine geringe Akzeptanz gefunden hat, wird hier maßgeblich auf die hyperthermen Therapieverfahren eingegangen (Haage et al. 2001).

Mit der Entwicklung der Technik thermische Effekte lokal begrenzt auf Tumorgewebe einwirken zu lassen ergeben sich neue Möglichkeiten zum Einsatz minimal invasiver Therapieverfahren. Hierbei wird durch spezielle Applikatoren Energie direkt in den Tumor eingebracht, was zu einer lokalen Zerstörung des Tumorgewebes bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Normalgewebes führt. Mittlerweile befinden sich multiple Energiequellen auf dem Markt, wobei sich maßgeblich die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und die Radiofrequenztherapie (RFA) durchgesetzt haben (Sercarz et al. 2010).

1.7.1 Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie

Bei der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) soll die durch Laserlicht erzeugte Energie in das zu behandelnde Volumen appliziert werden. Zur Nutzung der hohen Wirksamkeit der verhältnismäßig tiefen Infiltration der Photonen in das Gewebe und der Möglichkeit der Übertragung der Energie werden spezielle Lichtleiter und Laser des nahen Infrarot-Bereiches (Nd:YAG-Laser (1064 nm) zur LITT verwendet. Nach Einbringen des Laserlichtes kommt es zu einer Absorption der Energie mit konsekutiver Erhitzung des Gewebes. Dadurch können der Tumor und ein angrenzender Sicherheitssaum koaguliert werden, wobei die Zieltemperatur im Tumorgewebe zwischen 60 und 110°C liegt. Für den Kopf-Hals-Bereich sind hier nur begrenzte Fallserien verfügbar (Bockmühl et al. 1996, Sercarz et al. 2010). Hierbei kommen meist bildgestützte Verfahren zur Lagekontrolle (MRT) zum Einsatz (Vogl et al. 2011).

1.7.2 Radiofrequenzinduzierte Thermotherapie (RFITT)

Die Grundlagen für die Hochfrequenz-Chirurgie (HF) und damit auch der Radiofrequenz-Chirurgie (RF) wurden erstmals 1893 von D'Arsonval beschrieben (D'Arsonval 1893). Er stellte fest, dass durch den Einsatz von Strom im Körper Wärme erzeugt werden kann. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Methode aufgrund der Funkenbildung als Fulguration bezeichnet. Durch die praxistaugliche Weiterentwicklung zur Blutstillung und zum Schneiden erlangte diese Technik ihre heutige breite Akzeptanz in der Chirurgie (Doyen 1910, Bovie 1931, Reidenbach 1983).

Fließt elektrischer Strom durch den menschlichen Körper, so werden unterschiedliche Wirkungen beobachtet. Hier sind der elektrolytische, der faradaysche und der thermische Effekt zu nennen, wobei dem thermischen Effekt bei der HF-Chirurgie die entscheidende Bedeutung zukommt (Bössenrodt 2009). Der faradaysche (nervale und muskuläre Reizung) und der elektrolytische (intra- und transzelluläre Ionenverschiebungen) Effekt tritt vor allem bei niedrigen Frequenzen auf und ist unerwünscht. Daher wird mit hohen Frequenzen zwischen 300 kHz und 2 MHz gearbeitet, worauf der Name der Hochfrequenzchirurgie basiert.

Beim Stromfluss durch das Gewebe wird elektrische Energie in Wärme umgewandelt (Roggan 1997, Bössenrodt 2009). Die erzielte Wirkung hängt dabei nicht nur von der zugeführten Energie, sondern auch vom Volumen, der Zeit und von organspezifischen Eigenschaften ab. Hier sind die spezifische Wärmeleitung, der individuelle Wärmetransport durch Perfusion und die Veränderung der genannten Faktoren durch metabolische Umwandlungsprozesse zu nennen (Roggan 1997).

Bei Temperaturen von 37 - 40° C treten noch keine Gewebeschäden auf. Erst bei weiterer Energiezufuhr und somit steigender Temperatur kommt es in Abhängigkeit von der Expositionsdauer zunächst zu einer reversiblen Schädigung (Bössenrodt 2009). Ab einer Temperatur von 42° C beginnt die irreversible Schädigung durch Zerstörung von Proteinen.

Bei einer Erhitzung auf über 60° kommt es durch weitere Proteindenaturierung zum irreversiblen Zelltod. Neben direkten zytotoxischen Einflüssen spielen bei dieser Temperatur zusätzliche intrazelluläre Prozesse eine Rolle, die zum konsekutiven Zelltod führen können. Hier scheinen „heat shock proteins“ eine entscheidende Rolle zu spielen - durch Antigenpräsentation an der Zelloberfläche könnten diese zu einer verstärkenden Immunreaktion führen, wobei in der Literatur eine therapieverstärkende Wirkung noch diskutiert wird (Schlemmer et al. 2004).

Bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf über 100°C kommt es zur Vaporisation, was eine Austrocknung des Gewebes zur Folge hat (Bössenrodt 2009, Roggan 1997). Zwischen 150° und 200° setzt der Prozess der Karbonisierung ein. Dieses karbonisierte Gewebe ist wärmeisolierend, und verhindert dadurch eine weitere gezielte Wärmeausbreitung.

Ab einer Temperatur von 300° C verdampft das Gewebe. (Roggan 1997, Zenev 1999) (Tab. 6, S. 17).

Temperatur (°C)	Gewebeeffekt
37°- 40°	reversible Gewebeschäden
40°- 45°	potentiell reversible Gewebeschäden
45°- 60°	zeitabhängige Gewebeschädigung
60°-100°	sofortige Gewebeschädigung mit Koagulationsnekrose
100°- 150°	Gewebetrocknung
150°- 300°	Karbonisierung
ab 300°	Vaporisation

Tabelle 6: Gewebeeffekte bei Erwärmung in Abhängigkeit von der Temperatur (in Anlehnung an Roggan (Roggan 1997))

Der therapeutische Effekt der Thermoablation kann durch den Wärmeabtransport benachbarter Blutgefäße limitiert werden. Dies hätte zur Folge, dass in der Umgebung größerer Gefäße Tumorzellen keiner ausreichenden Temperatur ausgesetzt und somit nicht effektiv geschädigt würden. Dieser Effekt wird „heat sink effect“ genannt und wird bei Gefäßlumina > 3 mm beschrieben (Lu et al. 2002). Andererseits kann es bei andauernder Energiezufuhr zu einer Schädigung der Gefäßwand mit der Folge unkontrollierbarer Blutungen kommen.

Aktuell kommen bei der HF-Chirurgie meist monopolare Techniken zum Einsatz. Hierbei wird die gewünschte Wirkung mit einer kleinen aktiven Elektrode (dem chirurgischen Instrument) erzielt, während der Strom der HF-Spannungsquelle über eine möglichst große Fläche (Neutralelektrode) abgeleitet wird. Bei dieser Form der HF-Chirurgie besteht jedoch insbesondere die Gefahr von Verbrennungen.

Um diese Nachteile zu umgehen wurde die Neutralelektrode zunächst möglichst groß dimensioniert, um die Stromdichte im Körper gering zu halten. Ein weiterer Fortschritt war die Entwicklung von bipolaren Applikatoren. Diese Instrumente beinhalten beide Elektroden (Aktiv- und Neutralelektrode) in der aktiven Spitze, so dass ein Stromfluss nur in direkter Umgebung ihres Einsatzes erfolgt.

Beim Einsatz der HF-Chirurgie kann man prinzipiell zwischen der Elektrotomie (Schneiden) und der Koagulation, bei der das Gewebe gezielt denaturiert wird, unterscheiden (Reidenbach 1983).

Eine Sonderform der Hochfrequenzkoagulation ist die Desikkation, die der hier beschriebenen Technik der RFITT entspricht. Dazu werden dünne Nadelelektroden in das zu behandelnde Gewebe eingebracht und während der Applikation dort belassen. Das den Applikator umgebende Gewebe erfährt dabei die oben angegebenen Veränderungen entsprechend der eingesetzten Temperatur.

Bei den zur Radiofrequenzablation eingesetzten Systemen kann wie oben dargestellt zwischen monopolen und bipolaren unterschieden werden. Während bei monopolen Systemen ähnlich dem Verfahren des „elektrischen Schneidens“ eine Neutralelektrode zum Schließen des Stromkreises angewendet werden muss, sind bei der bipolaren Technik Aktiv- und Neutralelektrode im Applikator vereint, das Kleben einer Neutralelektrode entfällt. Dadurch ist der Stromfluss auf den zu abladierenden Bereich begrenzt, und es lassen sich systembedingte Nebenwirkungen wie z.B. Verbrennungen im Bereich der Neutralelektrode oder vegetative Störungen vermeiden (Steinke et al. 2004).

1.8 Fragestellung

Mehr als 50 % der Patienten mit einem PECA im Kopf-Hals-Bereich erleiden nach primärer Therapie ein lokoregionäres Rezidiv. Für Patienten mit fortgeschrittenen rezidierten Tumoren wird ohne Behandlung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 3-6 Monaten angegeben (Kowalski et al. 2000). Therapieansätze in dieser Situation haben einen palliativen Charakter und reichen von der Salvage-Chirurgie und der Aufsättigung der Bestrahlungsdosis über die interstitielle Strahlentherapie bis zur Chemotherapie. Durch den Einsatz der bestehenden Therapieoptionen kann die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten bisher jedoch nur um wenige Monate erhöht werden. Dieser geringe Benefit ist dabei häufig mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen assoziiert.

Die Zusammenschau der zur Verfügung stehenden Daten zeigt, dass ein großer Bedarf an palliativen, minimalinvasiven Therapiestrategien zur Linderung der begleitenden Symptome wie Schluckbeschwerden, Verlegung der Atemwege und tumorassoziierter Schmerzen besteht.

Bei der radiofrequenzinduzierten interstitiellen Thermotherapie (RFITT) handelt es sich um ein Verfahren zur minimal invasiven interstitiellen thermischen Behandlung von Körpergewebe durch mono- oder bipolar radiofrequenten Strom. Zur Behandlung von rezidierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich mit dieser Technik liegen nur kleinere Fallserien mit insgesamt 33 Patienten weltweit vor. Fundierte experimentelle Daten zur grundsätzlichen Wirkungsweise gibt es jedoch derzeit nicht. Nach Berichten über letale (unstillbare Blutung) und mutilierende (Schlaganfälle) Behandlungsverläufe wurde daher in jüngster Zeit eine grundlegende und systematische Auseinandersetzung mit dieser Methode zum Einsatz im Kopf-Hals-Bereich gefordert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, grundlegende Parameter zum Einsatz der RFITT in Form des Radiofrequenzstrom-Applikatorsystems mit dem Kühlsystem *CelonLabPower™* in Kombination mit den bipolaren *Applikatoren CelonProSurg™* für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich unter besonderer Berücksichtigung der Mundhöhle zu erheben.

Hierzu wurden folgende, aufeinander aufbauende, Versuche durchgeführt:

- 1) Bestimmung der optimalen Therapieparameter zur Behandlung definierter Volumina im ex-vivo-Modell (porcine Zunge)
- 2) Validierung der erhobenen Parameter an definierten Zielvolumina und Evaluation des zielgerichteten Einsatzes unter digitaler Kontrolle im ex-vivo-Modell (porcine Zunge)
- 3) Übertragung der Ergebnisse aus dem ex-vivo-Modell auf die Anwendung im in-vivo-Modell (Tierexperiment an 8 Minischweinen) und Ableitung entsprechender Probleme
- 4) Übertragung der Ergebnisse aus dem in-vivo Modell auf die Therapie des rezidierten/lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle beim Menschen

2. Material und Methode

2.1 Das RFITT-Applikator-System

In der hier vorgestellten Arbeit kam das von der Firma Celon AG (Teltow/ Deutschland) entwickelte bipolare System, bestehend aus dem Hochfrequenzgenerator *CelonLabPowerTM* und der Peristaltikpumpe *CelonAquaFlowTM* in Kombination mit den Applikatoren *CelonProSurgTM*, zum Einsatz (Abb.1, S. 22).

Der Hochfrequenzgenerator *CelonLabPowerTM* hat eine Ausgangsleistung von maximal 250 Watt bei 470 kHz. Prinzipiell lassen sich bis zu 3 Sonden gleichzeitig anwenden (multipolare Ablation). Das System bietet eine interne Leistungssteuerung (automatic power algorithm (RCAP)). Es erfolgt eine automatische Erfassung des im Gewebe auftretenden Widerstandes und somit der Erfassung der eingebrachten Wirkleistung. Daraus wird eine intermittierende Leistungsabgabe mit vorübergehender Abschaltung des Stromflusses bei Überschreitung von 50 Ohm und einer Endabschaltung bei 500 Ohm generiert.

Mit der Peristaltikpumpe *CelonAquaFlowTM* erfolgt die interne Kühlung der Applikatoren durch Spülflüssigkeit, wobei die Spülrate entsprechend der Angabe des Herstellers auf 30 ml/min eingestellt ist.

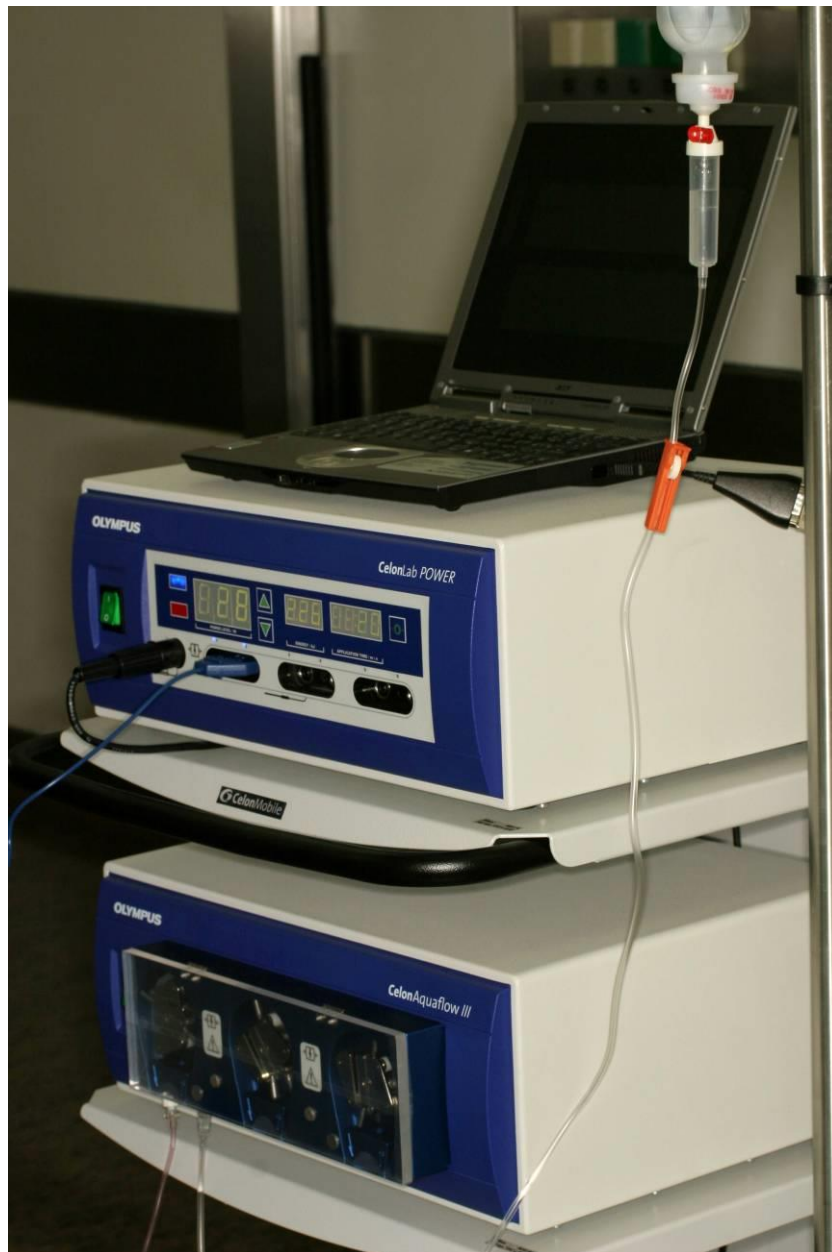


Abbildung 1: Arbeitseinheit zur RF-Therapie mit dem Hochfrequenzgenerator *CelonLabPower™* und der Peristaltikpumpe *CelonAquaFlow™*, sowie einem Laptop zur Kontrolle der Therapieparameter.

Zu dem System stehen die Sonden (Applikatoren) *CelonProSurg™* zur Verfügung (Abb. 2, S. 23). Es handelt sich hierbei um starre, intern gekühlte, bipolare Elektroden, die in koaxialer Technik aufgebaut sind - die Aktiv- und Neutralelektrode befinden sich getrennt durch eine hitzebeständige Kunststoffschicht in der Sondenspitze vereint. Es stehen Sonden mit einer Schaftlänge von 10 - 25 cm und aktiven Längen der Elektroden von 20 - 40 mm bei einem Durchmesser von 1,8 mm zur Verfügung. Für alle Versuche wurden die Sondentypen 150T20 und 150T30 mit einer Länge der aktiven Elektrode von 20 und 30 mm benutzt.

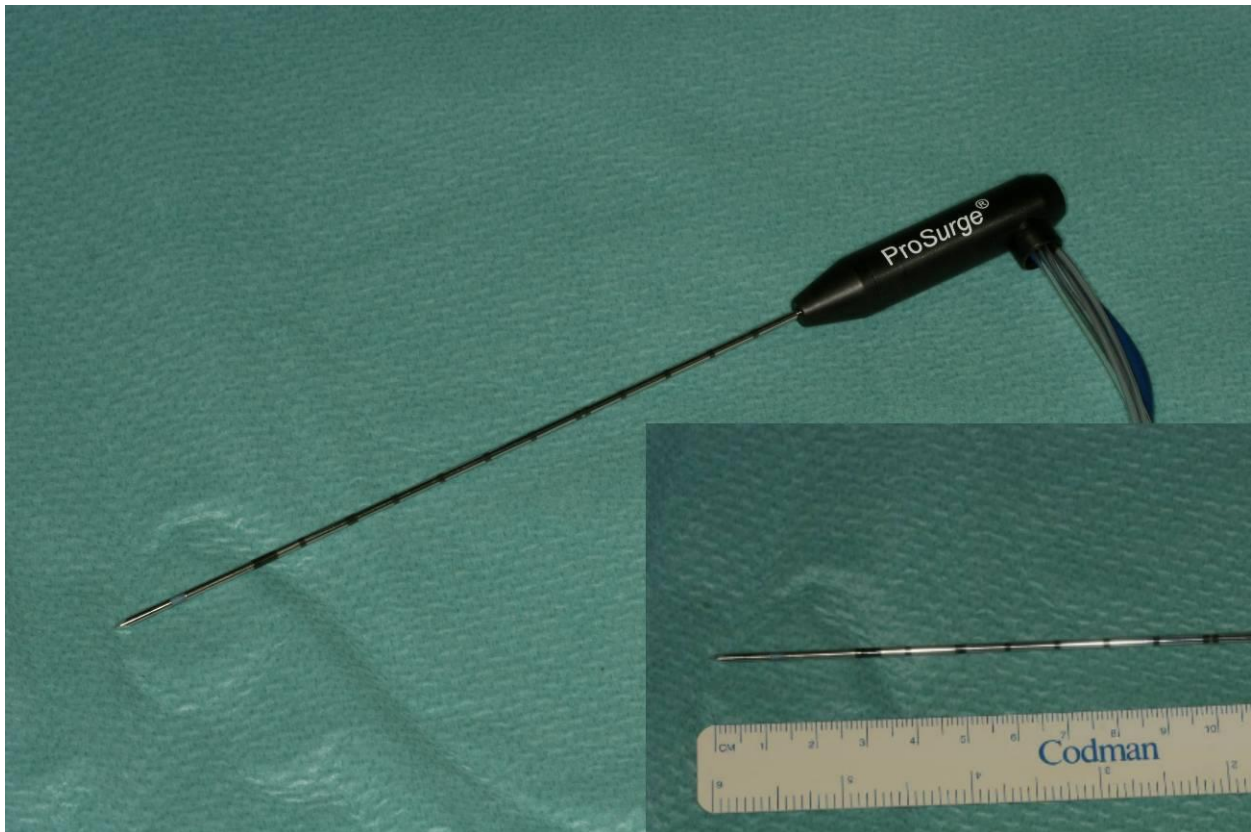


Abbildung 2: Applikatoren *CelonProSurg™* Typ 150-T20 mit einer aktiven Elektrode von 20 mm Länge

2.2 Schweinezungen für ex-vivo-Versuche

Zur Versuchsdurchführung wurden insgesamt 51 frische Schweinezungen verwendet, die maximal 24 Stunden alt waren. Die Organe wurden jeweils vor Versuchsdurchführung - in einem Polyethylenbeutel geschützt - von der Firma Katz & Krüger GmbH (Berlin, Deutschland) bezogen. Nach gekühltem Transport bei 4°C in die Klinik erfolgte das langsame Erwärmen im Wasserbad (Ringerlösung) auf 37 °C. Die Temperatur wurde mit dem digitalen Thermometer Scopemeter 192™ der Firma Fluke (Glottertal, Deutschland) während des Versuches überwacht (Abb. 3 li., S. 27).

2.3 Minischweine für in-vivo-Versuche

Die Genehmigung des Tierversuchs „Pilotstudie zur Untersuchung der Auswirkung der Hochfrequenzapplikation auf die Strukturen der Zunge, des Mundbodens und des Unterkiefers im Schweinmodell“ erfolgte durch das Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (Reg.-Nr. 08-4/05).

Es wurden 8 Minischweine (mittleres Körpergewicht 36,6 kg +/- 3,3 kg) untersucht. Alle Interventionen erfolgten in Intubationsnarkose, die durch den Tierarzt der Fördergemeinschaft für innovative Medizin (99625 Beichlingen) eingeleitet wurden. Dazu erhielten die Tiere zunächst eine intramuskuläre Gabe von 20 mg/kg Ketamin (Clorketam, Vétoquinol GmbH, Ravensburg, Deutschland), 2 mg/kg Azaperon (Stresnil, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und 0,02 mg/kg Atropinsulfat (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Nach ausreichender Sedierung erfolgte die Punktion und Platzierung einer Verweilkanüle in der Ohrvene. Bei Erreichen einer adäquaten Anästhesie nach Injektion von 0,15 mg/kg Xylazinhydrochlorid (Xylazin HCL, Chemische Werke Hommel GmbH & Co. KG, Lüdinghausen, Deutschland) wurde das Tier auf dem Rücken gelagert und oral intubiert. Die Inhalationsnarkose erfolgt mit Sauerstoff, Lachgas und Halothan. Perioperativ erhielten alle Versuchstiere eine antibiotische Abschirmung mittels 2 mg/kg Marbofloxacin (Marbocyl, Vétoquinol GmbH, Parkstr. 10, Ravensburg, Deutschland), entsprechend dem Körpergewicht als Einzeldosis.

Nach 7 bzw. 14 Tagen wurden die Tiere erneut wie oben angegeben intubiert. Daraufhin erfolgte gemäß der Vorgaben des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) die intravenöse Gabe von T61 (Kombinationspräparat mit 200 mg Embutramid, 50 mg Mebezonium und 5 mg Tetracain je ml, Hoechst-Roussel Vet., Frankfurt, Deutschland) gemäß Körpergewicht zur Tötung der Tiere.

2.4 Versuchsaufbau, Versuchsdurchführung, Versuchsauswertung

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit werden im Weiteren die genauen Versuchsaufbauten in den einzelnen Abschnitten erklärt.

Am Ende eines Abschnittes erfolgt die Zusammenfassung der Ergebnisse, um das Vorgehen für den nächsten Versuch darzulegen.

3. Versuche zur RFITT

3.1 Bestimmung der optimalen Therapieparameter zur Behandlung definierter Volumina im ex-vivo-Modell (porcine Zunge)

In der ersten Phase der Arbeit wurde die prinzipielle Arbeitsweise der RFITT mit dem System *CelonLabPowerTM* mit den Applikatoren *CelonProSurgTM* am Zungengewebe ermittelt. Hierzu wurden an frischen Schweinezungen mit der Sonden 150-T20 und 150-T30 RF-Koagulationen mit unterschiedlichen Leistungen (Watt) und die Applikationszeiten durchgeführt, um die Länge, die radiäre Ausdehnung und das Volumen des zu abladierenden Bereichs zu bestimmen.

3.1.1 Versuchsaufbau

Um reproduzierbare Ergebnisse garantieren zu können wurden alle Versuche mit dem gleichen Versuchsaufbau durchgeführt. Zur Leistungserzeugung wurde der Hochfrequenzgenerator *CelonLabPowerTM* eingesetzt. Die interne Kühlung der Sonde erfolgte kontinuierlich unter Einsatz der Peristaltikpumpe vom Typ *CelonAquaflowTM*. Als Spüllösung wurde 0,9%ige NaCl-Lösung in einem sterilen Infusionssystem verwendet. Wie oben dargestellt, wurden die zwei Sondentypen 150-T20 (aktive Länge 20 mm) und 150-T30 (aktive Länge 30 mm) eingesetzt. Es wurden 20 frische Schweinezungen verwendet.

3.1.2 Versuchsdurchführung

Die Positionierung der Sonde erfolgte unter digitaler Kontrolle zentral im Bereich des Zungenkörpers. Die Temperatur im Gewebe betrug dabei zu Versuchsbeginn im Median 36°C. In der ersten Versuchsreihe wurden mit den zwei Sonden in den Leistungsstufen 20, 30, und 40 Watt jeweils 2 Versuche an der Schweinezunge vorgenommen, als Referenz wurden zwei Messungen mit der maximalen Leistung von 100 Watt durchgeführt. Die Abschaltung des Gerätes erfolgte nach 4, 5 und 6 Minuten.

3.1.3 Versuchsauswertung

Nach Abschluss der HF-Koagulation wurde die Sonde aus dem Gewebe entfernt. Das Präparat wurde entlang des Stichkanales und in einem Winkel von 90° dazu aufgeschnitten und die axiale und radiale Ausdehnung der Koagulation mit einer elektronischen Schiebelehre vermessen (Abb. 3 re.). Analog zu der Arbeit von Pereira wurde dabei nur die zentrale „weiße Zone“ der kompletten Nekrose gewertet (Pereira et al. 2004).

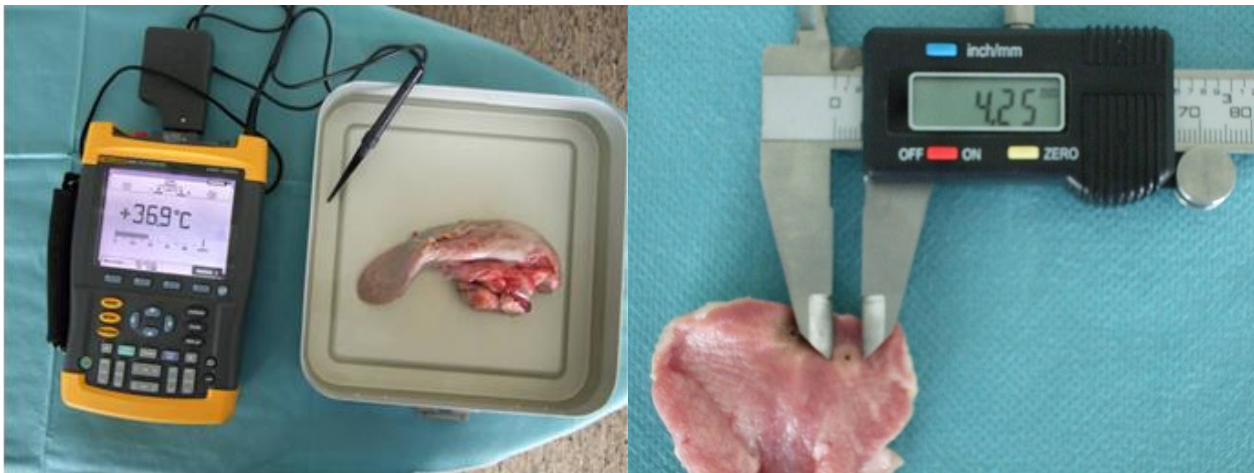


Abbildung 3: Erwärmung der frischen Schweineezungen im Wasserbad und Temperaturkontrolle mittels digitalen Thermometers (li.) Vermessung der Koagulationszone mit der elektronischen Schiebelehre (re.).

Die Berechnung des Volumens der Läsion erfolgte mit Hilfe der Formel zur Bestimmung des Rotationsellipsoids: $V = \frac{1}{6} \pi \times l \times D^2$ (l = axialer Durchmesser, D = radialer Durchmesser).

3.1.4 Ergebnisse

Mit jeder gewählten Einstellung wurden pro Applikator zwei Versuche durchgeführt. Es zeigte sich, dass sowohl mit dem Applikator Typ 150-T20 als auch 150-T30 unabhängig von der gewählten Leistung und Applikationszeit mit $22,6 \pm 0,5$ bzw. $32,6 \pm 0,5$ mm eine fast konstante Länge der Koagulationszone erzielt werden konnte, die $2,6 \pm 0,5$ mm über der Länge der aktiven Elektrode lag (Tab. 7, 8, S. 28, 29; Abb. 4, 5, S. 29, 30).

Die radiäre Ausdehnung der Nekrose zeigte in Abhängigkeit von der gewählten Leistung und Applikationszeit hingegen eine stufenförmige Zunahme von 6 - 20 mm mit

einem Maximum der Nekrose von $20,1 \pm 0,1$ mm bei 40 Watt über 6 Minuten für beide Applikatoren.

Aufgrund des selbstlimitierenden Systems war durch eine weitere Erhöhung der Leistung bzw. Verlängerung der Zeit keine signifikante Vergrößerung der Koagulationsausdehnung zu erzielen, da es aufgrund des ansteigenden Widerstandes im Gewebe nach 6 Minuten zu einer automatischen Abschaltung des Systems kam. Dies ist mit der Leistung von 100 Watt als Vergleich exemplarisch dargestellt.

Tabelle 7: Versuchsergebnisse für den Applikatortyp 150-T20

Versuchs-Nr.	Leistung (Watt)	Zeit (min)	L (mm)	D (mm)	V (cm ³)
1	20	4	22	6,3	0,46
2	20	4	22	6,1	0,43
3	20	5	22	8,2	0,77
4	20	5	22	8,4	0,81
5	20	6	23	10,3	1,28
6	20	6	23	10,2	1,25
7	30	4	22	11,5	1,59
8	30	4	22	11,3	1,54
9	30	5	23	13,3	2,13
10	30	5	23	13,2	2,13
11	30	6	23	14,5	2,53
12	30	6	23	14,6	2,56
13	40	4	22	15,3	2,69
14	40	4	22	15,1	2,63
15	40	5	23	18,2	3,99
16	40	5	23	18,2	3,99
17	40	6	23	20,1	4,86
18	40	6	23	20,2	4,91
19	100	6	23	20,3	4,96
20	100	6	23	20,4	5,01

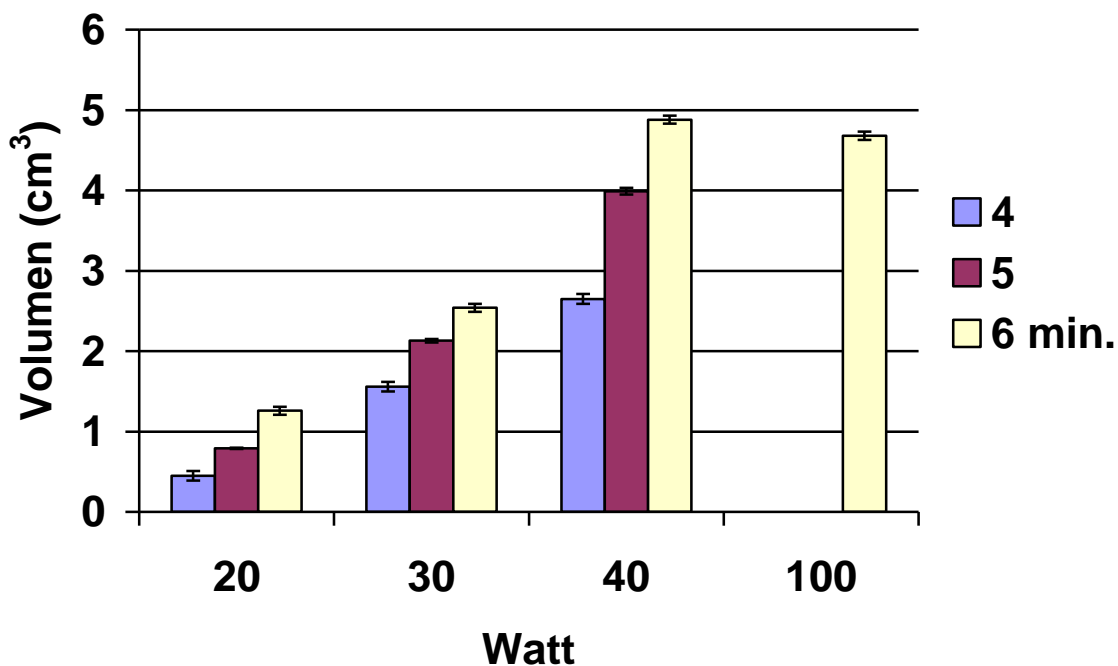


Abb. 4: Grafische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 7 mit der Sonde 150-T20 – ab einer Leistung von 40 Watt und einer Dauer von 6 Minuten konnte die Nekrosezone nicht weiter vergrößert werden.

Tabelle 8: Versuchsergebnisse für den Applikatortyp 150-T30

Versuchs-Nr.	Leistung (Watt)	Zeit (min)	L (mm)	D (mm)	V (cm³)
21	20	4	32	6,2	0,64
22	20	4	32	6,2	0,64
23	20	5	32	8,3	1,15
24	20	5	32	8,5	1,21
25	20	6	33	10,2	1,79
26	20	6	33	10,5	1,90
27	30	4	32	11,3	2,14
28	30	4	32	11,6	2,25
29	30	5	33	13,2	3,01
30	30	5	33	13,3	3,05
31	30	6	33	14,6	3,68
32	30	6	33	14,4	3,58
33	40	4	32	15,2	3,87
34	40	4	32	15,5	4,03
35	40	5	33	18,3	5,78
36	40	5	33	18,1	5,66
37	40	6	33	20,3	7,12
38	40	6	33	20,2	7,05
39	100	6	33	20,5	7,26
40	100	6	33	20,2	7,05

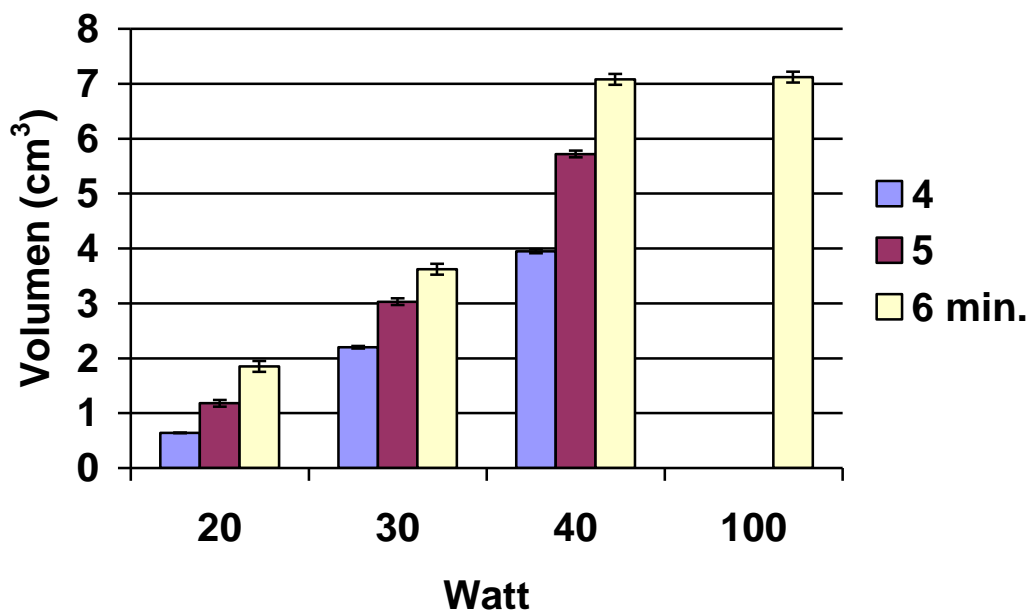


Abb. 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 8 mit der Sonde 150-T30 – auch hier konnte ab einer Leistung von 40 Watt und einer Dauer von 6 Minuten die Nekrosezone nicht weiter vergrößert werden.

Es ergibt sich bei den In-vitro-Untersuchungen an der frischen porcinen Zunge, abhängig von den gewählten Parametern, ein zu erzielendes Koagulationsvolumen zwischen 0,4 – 5,0 cm³ für den Applikator Typ 150-T20, sowie zwischen 0,7 – 7,0 cm³ für den Typ 150-T30.

3.2 Versuche zur Vergrößerung der Nekrosezone durch mehrfache Applikation

Die Ergebnisse aus den Versuchen zur grundlegenden Anwendung der RFITT im ex-vivo-Modell der Schweinezunge (3.1) ergaben, dass im Bereich der Zunge mit dem genutzten System pro bipolarer Applikation stufenlos steigerbar eine maximale Nekrosezone von 22 x 20 mm bzw. 33 x 20 mm entsprechend einem Volumen von 5 bzw. 7 cm³ erreicht werden kann.

In das System *CelonLabPower™* ist die Möglichkeit einer multipolaren Ablation integriert, bei der gleichzeitig bis zu drei Elektroden verwendet werden können. Hierdurch können deutlich größere Bereiche behandelt werden, wobei sich jedoch kugelförmige Nekrosevolumina ergeben. Aufgrund der eher flachen Form der Zunge wurde dies nicht in Betracht gezogen.

Die Fragestellung des zweiten Versuches war daher, ob sich durch mehrfache bipolare Einzelapplikationen im Bereich der frischen Schweinezunge die Koagulationsausdehnung in einer individuellen Form homogen vergrößern lässt und zu bestimmen, in welchem Abstand diese Applikationen zu erfolgen haben, um eine ausreichende Überlappung zu erzielen. Hierfür wurden 6 frische Schweinezungen verwendet.

3.2.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau entspricht dem unter 3.1.1 angegebenen. Es wurde hier aufgrund der im Vorversuch 3.1 vergleichbaren Ergebnisse in Bezug auf den radialen Durchmesser der Nekrosezone der unterschiedlichen Sonden exemplarisch nur der Sondentyp 150-T20 untersucht. Der zu abladierende Bereich wurde zunächst auf Basis der im Vorversuch höchsten zu erzielenden Werte bei einer 6minütigen Ablation mit 40 Watt definiert.

3.2.2 Versuchsdurchführung

Die Positionierung der ersten Sonde erfolgte unter digitaler Kontrolle im Bereich des Zungenkörpers. Zur Orientierung der Einschubrichtung und des Abstandes wurde nach Ende der Ablation die Sonde zunächst belassen und eine Zweite im Abstand von 15 mm parallel eingeführt. So wurden 2-4 Einzelablationen vorgenommen. Die Temperatur im Gewebe betrug dabei zu Versuchsbeginn im Mittel 36°C.

3.2.3 Versuchsauswertung







Nach Abschluss der RF-Koagulation wurden die Sonden aus dem Gewebe entfernt. Das Präparat wurde aufgeschnitten und die axiale und radiale Ausdehnung der Koagulation mit einer elektronischen Schiebelehre vermessen. Gleichzeitig wurde die Überlappung der Nekrosezonen ausgemessen. Die entstandenen Volumina wurden in Anlehnung an Versuch 3.1 jedoch aufgrund der individuellen Ablationsmuster mit einer Modifikation der Formel zur Bestimmung des Rotationsellipsoids: $V = \frac{1}{6} \pi \times l \times B \times H$ (l = axialer Durchmesser, B = Breite, H = Höhe) entsprechend berechnet.

3.2.4 Ergebnisse

In Tab. 9 sind die gewählten Applikationsmuster mit den dazugehörigen Nekroseausdehnungen aufgelistet. Es zeigte sich, dass, um gleichmäßige Nekrosezonen zu erreichen, eine Überlappung von einem Drittel des Durchmessers notwendig ist. Daher wurde der Abstand zwischen zwei Applikationen auf 15 mm reduziert.

Durch entsprechende Anzahl und Platzierung der Sonden ließen sich somit prinzipiell Effektvolumina in beliebiger Form und Größe erzielen.

Tabelle 9: Versuchsergebnisse für den mehrfachen Einsatz des Applikator Typs 150-T20

Versuchs-Nr.	Applikationsform (Anzahl)	Leistung (Watt)	Zeit (min)	L (mm)	B (mm)	H (mm)	V (cm ³)
41	(2) 	40	2 x 6	22	33,6	20,2	7,82
42	(2) 	40	2 x 6	22	34,1	20,1	7,9
43	(3) 	40	3 x 6	22	48,2	20,0	11,11
44	(3) 	40	3 x 6	22	46,6	20,3	10,9
45	(4) 	40	4 x 6	22	34,3	34,1	13,47
46	(4) 	40	4 x 6	22	34,6	33,8	13,47

3.3 Validierung der erhobenen Parameter an definierten Zielvolumina im ex-vivo-Modell (porcine Zunge)

Nach Evaluation der mit dem Hochfrequenzgenerator *CelonLabPowerTM* in Kombination mit den Applikatoren *CelonProSurgrTM* Typ 150-T20 und 150-T30 zu erzielenden Koagulationsausdehnung sollte in der dritten Versuchsphase die Reproduzierbarkeit der Nekrosezone in einem zuvor definierten Areal überprüft werden.

3.3.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau entspricht prinzipiell dem unter 3.1.1 angegebenen. Es wurde hier aufgrund der in Versuch 3.1 in Bezug auf den radiären Durchmesser der Nekrosezonen

vergleichbaren Ergebnisse nur der Sondentyp 150-T20 eingesetzt. Es wurden 20 frische Schweinezungen verwendet.

Es erfolgte zunächst zur Vereinfachung das Zuschneiden von quaderförmigen Stücken aus der Zunge mit einer Kantenlänge von 30 x 30 mm, innerhalb derer das vordefinierte Koagulationsvolumen erzielt werden sollte (Abb. 6). Die zu erzielenden Parameter wurden dabei gemittelt und abgerundet. Wurde in Versuch 3.1 bei einer Leistungsstärke von 20 Watt und einer Applikationszeit von 6 Minuten eine Koagulationszone von 22 (L) x 6,2 (D) mm erzielt, so sollte jetzt innerhalb des Blockes mindestens eine entsprechende Koagulation der Größe 22 x 6 mm als definiertes Zielvolumen erreicht werden. Für die verschiedenen Parameter (Leistung: 20, 30 und 40 Watt; Zeit 4, 5 und 6 Minuten) wurden je 10 Versuche durchgeführt (Tab. 10).

3.3.2 Versuchsdurchführung

Die Positionierung der Sonde in die Blöcke erfolgte zentral unter digitaler Kontrolle. Die Temperatur im Gewebe betrug dabei zu Versuchsbeginn im Mittel 36°C.

3.3.3 Versuchsauswertung

Nach Koagulation erfolgte das Zurückziehen der Sonde. Danach wurde das Präparat axial und longitudinal aufgeschnitten. Die Differenz der axialen und radialen Ausdehnung der Koagulation zur vorher definierten Ausdehnung der Koagulationszone innerhalb des Blockes wurde wiederum mit einer elektronischen Schiebelehre vermessen (Abb. 6).

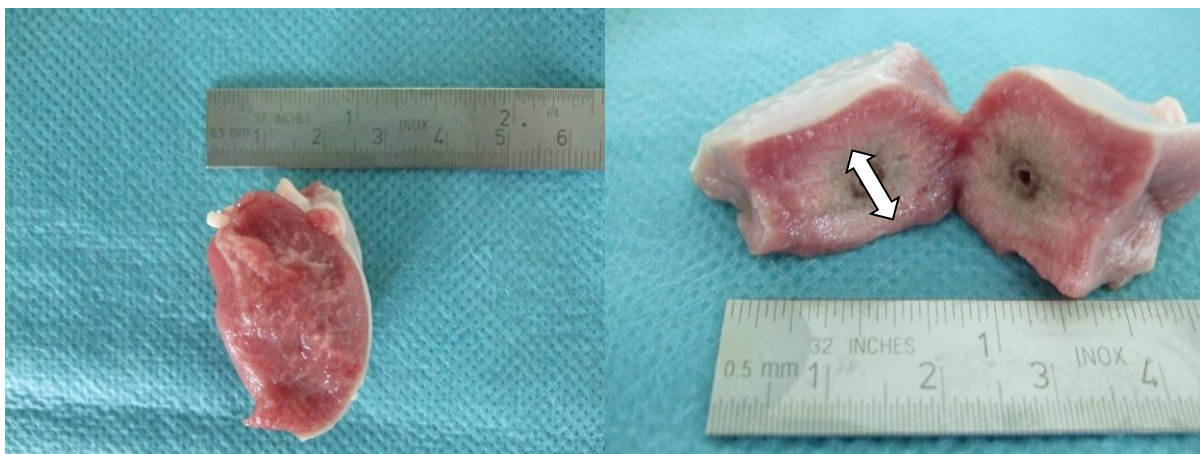


Abbildung 6: Block aus Schweinezunge mit festgelegter Kantenlänge vor (li.) und nach RFITT (re.).

3.3.4 Ergebnisse

In Tab. 10 sind die Differenzen der geplanten zu erzielenden Koagulationen in der longitudinalen und axialen Dimension dargestellt. Als geplante Werte ist der Mittelwert der in Versuch 3.1 erzielten Ergebnisse angegeben. Es wurden jeweils die größten Abweichungen vermerkt.

Tabelle 10: Versuchsergebnisse zur Validierung der erhobenen Parameter der RFITT an definierten Zielvolumina

Versuchs-Nr.	Leistung (Watt)	Zeit (min)	geplant L (mm)	Max. Differenz L mm (%)	geplant D (mm)	Max. Differenz D mm (%)
41-50	20	4	22	0 (-)	6	+ 0,4 (6,5)
51-60	20	5	22	0 (-)	8	- 0,8 (9,6)
61-70	20	6	23	0 (-)	8	- 1,1 (10,7)
71-80	30	4	22	-1 (4,5)	11	0 (-)
81 -90	30	5	23	0 (-)	13	+0,9 (6,8)
91-100	30	6	23	-1 (4,3)	14	-1,3 (8,9)
101-110	40	4	22	0 (-)	15	+1,4 (9,2)
111-120	40	5	23	0 (-)	18	0 (-)
121-130	40	6	23	0 (-)	20	-1,6 (7,9)
131-140	100	6	23	1 (4,3)	20	0 (-)

Es ergab sich in Hinsicht auf die longitudinale Ablation, dass in 70 % (70/100 Fällen) der gewünschte Wert erzielt oder überschritten wurde. In 30 % der Versuche konnte der geplante Wert nicht erreicht werden, die Unterschreitung lag bei maximal 5 %. Bei der radialen Nekrosezone wurde in 50 % (50/100) der Versuche die gewünschte Ausdehnung erzielt, die maximale Unterschreitung des Wertes betrug unter 10 %.

3.4 Evaluation des zielgerichteten Einsatzes der RFITT unter digitaler Kontrolle im ex-vivo-Modell (porcine Zunge)

Nach Evaluation der zu erzielenden Nekrosezonen und Überprüfung der Reproduzierbarkeit sollte in der vierten Phase untersucht werden, ob auf Basis der in Versuch 3.1, 3.2 und 3.3 ermittelten Ergebnisse ein vorher definiertes Areal der Zunge gezielt koaguliert werden kann. Hierbei galt es auch festzustellen, ob die genaue

Platzierung der Sonde nicht nur in einem Versuchskörper sondern auch im Organ Zunge unter digitaler Kontrolle möglich ist. Es wurden 5 frische Zungen verwendet.

3.4.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau entspricht dem unter 3.1 angegebenen Aufbau. Eingesetzt wurde der Applikator Typ 150-T30. Da in Versuch 3.1 gezeigt wurde, dass mit einer Applikationszeit von 6 Minuten und einer Leistung von 40 Watt eine Koagulationszone von 30 x 20 mm sicher erzielt werden kann, wurden diese Parameter exemplarisch gewählt. Vor der Koagulation wurde an der Zunge mittels Tuschetätowierung der zu abladierende Bereich festgelegt (Abb. 7).

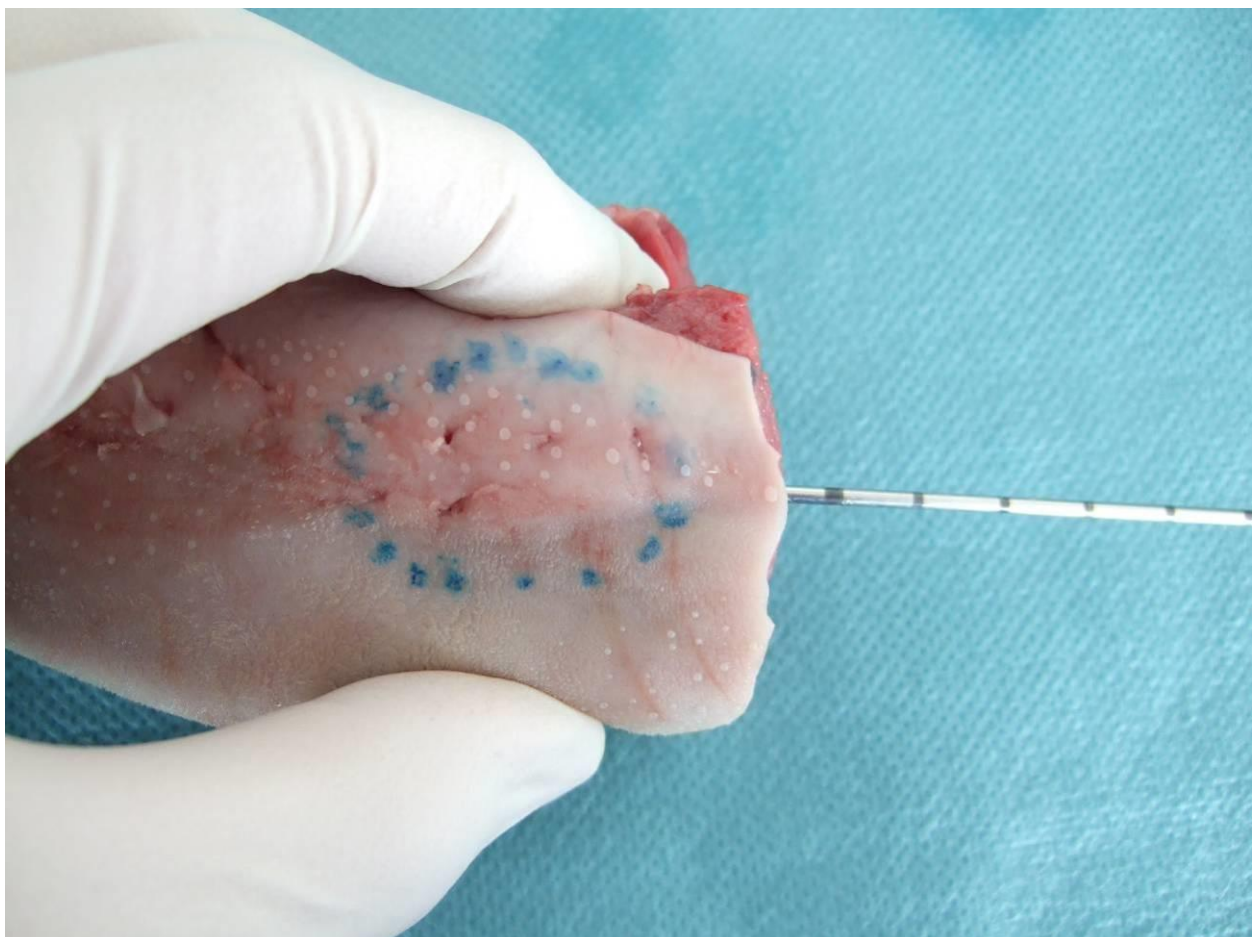


Abbildung 7: Versuchsablauf des zielgerichteten Einsatzes der RFITT im In-vitro-Modell der Schweinezunge – der geplante Ablationsbereich von 20 x 30 mm ist eintätowiert.

3.4.2 Versuchsdurchführung

Die Positionierung des aktiven Teils der Sonde erfolgte unter digitaler Kontrolle im Bereich des mittels Tuschetätowierung definierten Areals des Zungenkörpers (Abb. 7, S. 35). Die Temperatur im Gewebe betrug dabei zu Versuchsbeginn im Mittel 36°C.

3.4.3 Versuchsauswertung

Nach Koagulation erfolgte das Zurückziehen der Sonde. Danach wurde das Präparat aufgeschnitten und die Differenz der axialen und radialen Ausdehnung der Koagulation zum vorher definierten Areal beurteilt (Abb. 8).



Abbildung 8: Aufgeschnittenes Präparat nach Ablation.

3.4.4 Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass im sowohl visuell als auch digital gut zugänglichen Organ Zunge eine zielgerichtete Radiofrequenzablation möglich ist. Die in Tabelle 11 dargestellten Ergebnisse zeigen im Verhältniss zu den in den vorherigen Untersuchungen erhobenen Ergebnissen eine maximale Abweichung von 3 mm in der longitudinalen und 2 mm in der radialen Ausdehnung der geplanten Nekrosezone von 20 x 30 mm.

Tabelle 11: Versuchsergebnisse zum zielgerichteten Einsatz der RFIIT unter digitaler Kontrolle im ex-vivo-Modell (Schweinezunge)

Versuchs-Nr.	Leistung (Watt)	Zeit (min)	größte Differenz L mm	größte Differenz D mm
141	40	6	2	0
142	40	6	0	2
143	40	6	3	2
144	40	6	3	2
145	40	6	1	3

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse am ex-vivo-Modell (porcine Zunge)

Im ex-vivo Modell lassen sich durch den Einsatz des gewählten Systems mit der einzelnen bipolaren Sonde 150-T20 und 150-T30 reproduzierbare Nekrosezonen, die als Zone der Gewebsverfärbung definiert wurden, erzeugen. Die radiäre Ausdehnung lässt sich dabei je nach ausgewählter Leistung (20, 30, 40 Watt) und Applikationszeit (4, 5, 6 Minuten) sicher zwischen 6 und 20 mm mit nur geringer Varianz (max. 1 mm) voraussagen, wobei die Länge der Koagulationszone bei $22,6 \pm 0,5$ bzw. $32,6 \pm 0,5$ mm lag.

Es ergibt sich abhängig von den gewählten Parametern ein zu erzielendes Koagulationsvolumen zwischen $0,4 - 5,0 \text{ cm}^3$ für den Applikator Typ 150-T20, sowie zwischen $0,7 - 7,0 \text{ cm}^3$ für den Typ 150-T30.

Durch den gestaffelten Einsatz der Elektrode lassen sich bei einem Abstand von 15 mm durch nacheinander durchgeführte einzelne bipolare Ablationen individuelle, der komplexen Anatomie der Zunge und des Mundboden angepasste, Areale behandeln. Es konnte gezeigt werden, dass im sowohl visuellen als auch digital gut zugänglichen Bereich der Zunge eine zielgerichtete Radiofrequenzablation mit ausreichender Genauigkeit möglich ist.

3.6 Übertragung der Ergebnisse aus dem ex-vivo-Modell (porcine Zunge) auf die Anwendung im in-vivo-Modell (Tierexperiment an 8 Minischweinen) und Validierung der Ergebnisse sowie Ableitung entsprechender Probleme

Nach Evaluierung der RFITT im ex-vivo-Modell der porcinen Zunge wurden die dort gewonnenen Parameter auf ein in-vivo-Modell übertragen. Hierbei galt es, sich vor einem späteren klinischen Einsatz beim Plattenepithelkarzinom der Zunge des Menschen einen Überblick zu verschaffen über

- die Kontrolle der ex-vivo erhobenen Therapieparameter im in-vivo-Modell
- die geeignete Technik (intra- und/oder extraoraler Zugang)
- die Verträglichkeit der Methode (Erfassung der Nebenwirkungen)
- die Auswirkung auf die Zielstruktur Zunge
- die Auswirkung auf die umliegenden Strukturen mit besonderer Berücksichtigung des Knochens und der Gefäße

Als Standardparameter für die Fortführung der Untersuchung am in-vivo-Modell (Minischwein) wurden aufgrund der Vorversuche im ex-vivo-Modell eine Leistung von 40 Watt über 6 Minuten mit den Sonden 150-T20 und 150-T30 gewählt.

3.6.1 Versuchstiere

Als Modell für die tierexperimentelle Untersuchung wurde das Minischwein ausgewählt, weil die Anatomie der Zunge und des Mundbodens der des Menschen sehr ähnlich ist (Abb. 9, S. 40).

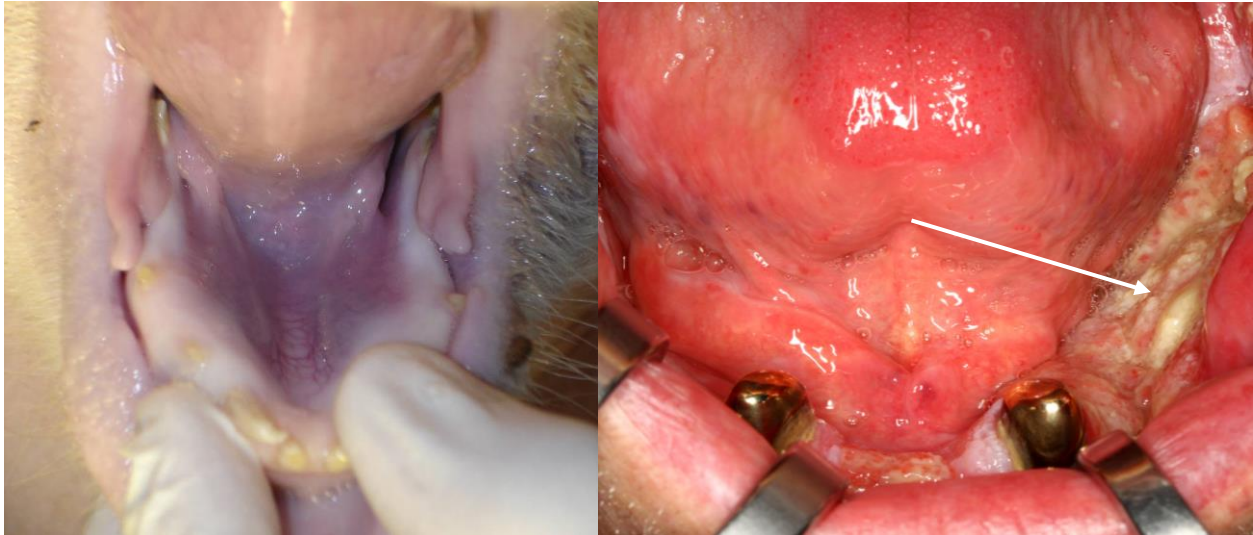


Abbildung 9: Vergleich der klinischen Anatomie der Mundhöhle vom Minischwein (li.) und eines Patienten mit PECA des linken Unterkieferalveolarfortsatz (Pfeil) (re.).

Die Genehmigung des Tierversuchs „Pilotstudie zur Untersuchung der Auswirkung der Hochfrequenzapplikation auf die Strukturen der Zunge, des Mundbodens und des Unterkiefers im Schweinemodell“ erfolgte durch das Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (Reg.-Nr. 08-4/05).

Es wurden 8 Minischweine (mittleres Körpergewicht 36,6 kg +/- 3,3 kg) untersucht. Alle Interventionen erfolgten in Intubationsnarkose, die durch den Tierarzt der Fördergemeinschaft für innovative Medizin (99625 Beichlingen) eingeleitet wurden.

3.6.2 Versuchsdurchführung

Die Tiere wurden zunächst in zwei Gruppen entsprechend des Zugangs transoral (n=4) und extraoral (n=4) eingeteilt.

Die Tiere der zweiten Gruppe, bei denen die RFITT im Bereich der Zunge transoral durchgeführt werden sollte, wurden aufgrund der Ergebnisse der ex-vivo-Untersuchungen an jeweils zwei Tieren eine bzw. zwei Ablationen mit dem Sonden-Typ 150-T20 (Schaftlänge 150 mm, Elektrodenlänge 20 mm) mit 40 Watt über 6 Minuten vorgenommen.

In der Gruppe jener Tiere, bei denen ein extraoraler Zugang gewählt wurde, erfolgte jeweils eine Radiofrequenzablation mit dem Sonden-Typ 150-T20 (Schaftlänge 150

mm, Elektrodenlänge 20 mm) sowie dem Sonden-Typ 150-T30 (Schaftlänge 150 mm, Elektrodenlänge 30 mm) mit jeweils 40 Watt über 6 Minuten. Die Punktion erfolgte transkutan submandibulär, wobei die Sonde unter digitaler Kontrolle bis in den dorsalen Zungenkörper vorgeschoben wurde. Die Einzelheiten sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Um den Einfluss der Therapie auf das Organsystem im zeitlichen Verlauf zu eruieren, fand die Entnahme der behandelten Organe jeweils bei einem Tier jeder Behandlungsgruppe nach dem 7. oder dem 14. Tag statt.

Tabelle 12: Einteilung der Versuchsdurchführung

Lokalisation	Elektrodenlänge (mm)	Applikationszeit (min)	Applikationsleistung (Watt)	Untersuchung (Tag)
transoral	20	1 x 6	40	7
transoral	20	1 x 6	40	14
transoral	20	2 x 6	40	7
transoral	20	2 x 6	40	14
extraoral	20	1 x 6	40	7
extraoral	20	1 x 6	40	14
extraoral	30	1 x 6	40	7
extraoral	30	1 x 6	40	14

Die Thermoablation erfolgte mit dem Hochfrequenzgenerator *CelonLabPower™* in Kombination mit den Applikatoren *CelonProSurg™*. Entsprechend der Gruppenzuteilung erfolgte das Einbringen der Sonde entweder transoral in den Zungenkörper parallel zur Zungenlängsachse (Abb. 10, S. 42) oder von extraoral in den Zungengrund in unmittelbarer Nähe zum knöchernen Unterkiefer in einem Winkel von 90° zur Hautoberfläche jeweils unter visueller und digitaler Kontrolle.



Abbildung 10: Einbringen der Sonde transoral in den Zungenkorpus bei oral intubiertem Minischwein.

In Anschluss an die RFITT wurden die Tiere extubiert und in den der Versuchsanstalt angeschlossenen Stall gebracht. Die Analgesie erfolgte mit täglicher intramuskulärer Gabe von Metamizol-Natrium (Vetalgin, MSD Tiergesundheit, Unterschleißheim, Deutschland) gemäß Körpergewicht. Die Versuchstiere wurden durch den Tierpfleger überwacht und sowohl durch den Tierarzt als auch den interventionell tätigen Arzt regelmäßig visitiert, wobei eine extraorale wie auch intraorale Inspektion stattfand. Hierzu wurden die Tiere zwischen den Beinen des Untersuchers fixiert, eine Sedierung war nicht notwendig. Die tägliche Verlaufsbeobachtung umfasste neben der klinischen Untersuchung die Messung der Körpertemperatur und des Körpergewichtes sowie die Beurteilung des Fress- und des Spontanverhaltens. Klinische Auffälligkeiten wurden dokumentiert.

Nach 7 bzw. 14 Tagen wurden die Tiere erneut wie oben angegeben intubiert. Daraufhin erfolgte gemäß der Vorgaben des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) die intravenöse Gabe von T61 (Kombinationspräparat mit

200 mg Embutramid, 50 mg Mebezonium und 5 mg Tetracain je ml, Hoechst-Roussel Vet., Frankfurt, Deutschland) nach Körpergewicht zur Tötung der Tiere.

3.6.3 Ergebnisse

3.6.3.1 Klinische Verlaufsbeurteilungen

Die radiofrequenzinduzierte interstitielle Thermotherapie wurde von allen Tieren gut toleriert. In keinem Fall kam es postinterventionell zu einer Blutung. Alle Tiere zeigten zwar in den ersten zwei postinterventionellen Tagen ein leicht reduziertes Fressverhalten, wobei jedoch in keinem Fall ein Gewichtsverlust resultierte. Die Vitalität aller Tiere im Gehege war normal. Bei keinem Tier wurde eine Temperaturerhöhung beobachtet.

3.6.3.1.1 Klinische Verlaufsbeurteilung nach transoraler RFITT der Zunge

Bei den Tieren, bei denen die einmalige Ablation der Zunge mit 40 Watt über 6 Minuten therapiert wurde, entwickelte sich postoperativ für 2-3 Tage ein leichtes Ödem im Bereich des Zielorgans. Dieses war im weiteren Verlauf komplett rückläufig.

In der Gruppe der Tiere, bei denen im Bereich der Zunge zwei RF-Ablationen in einer Sitzung mit 40 Watt über 6 Minuten durchgeführt wurde, zeigte sich nach der Phase des Ödems ab dem 3. Tag eine beginnende Nekrose, die bis zum Tag der Tötung voranschritt (Abb. 11, S. 44). Ab dem 10. Tag kam es zur Abstoßung der nekrotischen Areale wobei der verbliebene Defekt klinisch eine reizlose Wundheilung im Sinne einer Granulation mit beginnender Re-Epithelisierung zeigte.

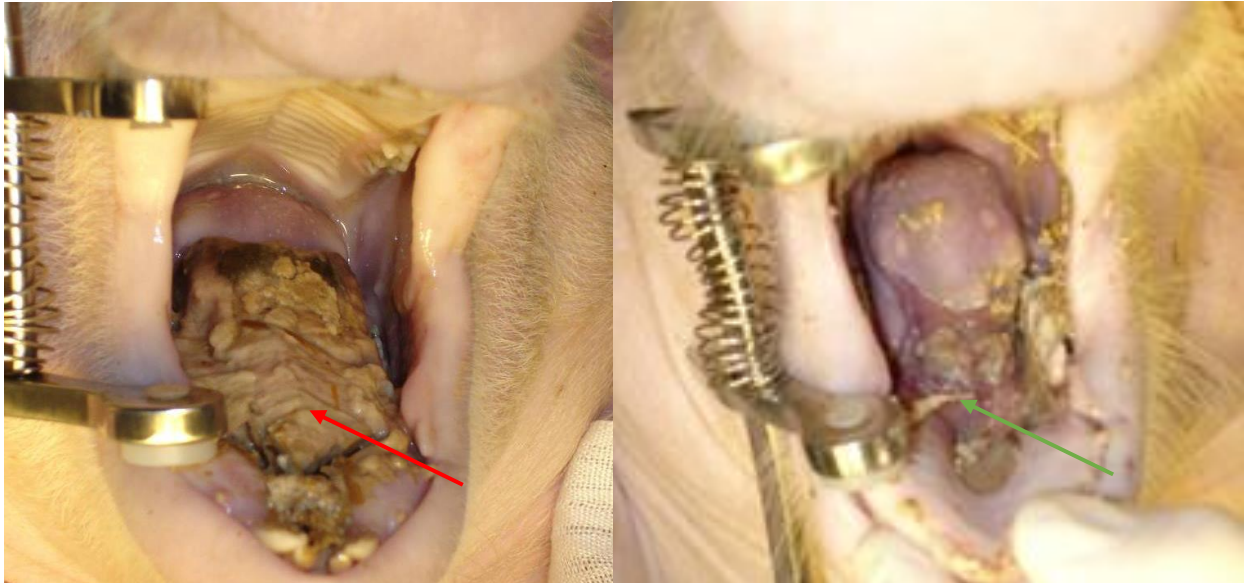


Abbildung 11: Situs nach zweimaliger Ablation mit Elektrode T20 über je 6 min mit 40 Watt nach 7 Tagen (li.): Nekrose im Bereich der Zunge (roter Pfeil) und nach 14 Tagen (re.): Die nekrotischen Anteile sind abgestoßen. In Granulation befindliches Wundbett (grüner Pfeil) und verbliebene Futteranteile bei fortbestehender oraler Nahrungsaufnahme sind sichtbar.

3.6.3.1.2 Klinische Verlaufsbeurteilung nach RFITT der Zunge über einen extraoralen Zugang

In der Gruppe, bei denen von extraoral transkutan therapiert wurde, kam es unabhängig von den Sondentypen zu einer postoperativen ödematösen Schwellung im Bereich des Operationsgebietes.

Während diese Schwellungen bei jenen Tieren, die mit der Sonde 150-T20 behandelt wurden, im Verlauf rückläufig waren, entwickelte sich nach Einsatz der Sonde 150-T30 im Bereich des anfänglichen Ödems eine zunehmend fluktuierende Schwellung im Sinne einer aseptischen Einschmelzung. Bis zum 14. Tag zeigte sich im Bereich der Eintrittsstelle der Sonde eine ca. 2 cm durchmessende Nekrose (Abb. 12, S. 45).

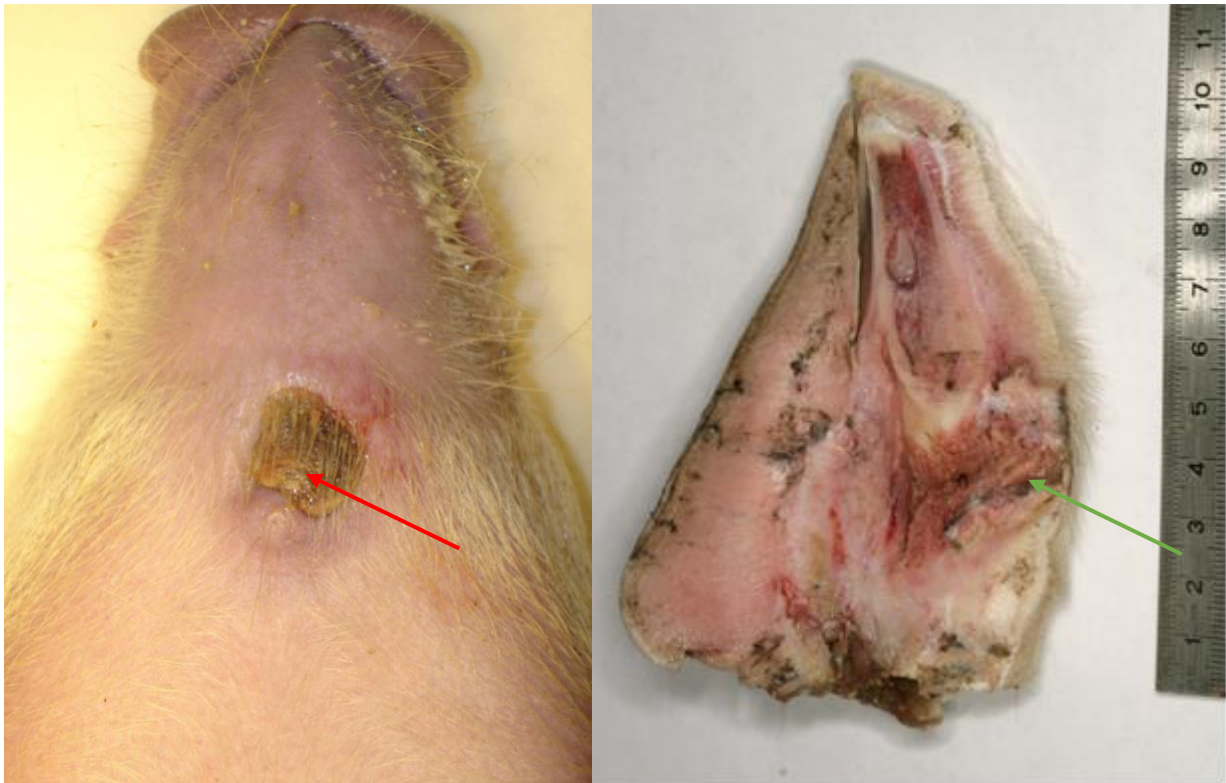


Abbildung 12: Situs nach Therapie mit Elektrode T30 über 6 min mit 40 Watt nach 14 Tagen (li.): Nekrose im Bereich des Einstichkanals (roter Pfeil), sowie das makroskopische Bild (re.): zentrale Einschmelzung (grüner Pfeil) im Bereich des Mundbodens

3.6.3.2 Makroskopische Beurteilungen

Nach der Tötung wurden die Tiere in der tierexperimentellen Einrichtung seziert.

Bei jenen Tieren mit transoraler Ablation der Zunge wurde diese nach Tötung der Tiere komplett entnommen und in 5 %igem Formalin fixiert. Nach Behandlung der Zunge über einen extraoralen Zugang erfolgte die Entnahme des kompletten Bereiches inklusive des Unterkiefers und ebenfalls die Fixierung in 5%igem Formalin.

Die Präparate wurden fotografisch dokumentiert und die makroskopischen Veränderungen der Zunge bzw. des Mundbodens notiert. Im Weiteren erfolgte das Aufschneiden der Präparate entlang der Applikationsrichtung und tangential dazu. Es wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. Vermessung der thermischen Läsion in zwei Ebenen.
2. Berechnung des Volumens der thermischen Läsion in Näherung mit Hilfe der Formel zur Bestimmung des Rotationsellipsoides.

3. Beurteilung des Einflusses der thermischen Läsion auf angrenzende Strukturen
 - a. benachbarte knöcherne Strukturen (Mandibula)
 - b. benachbarte Gefäße (Arteria lingualis)

3.6.3.2.1 Makroskopisches Ergebnis nach einmaliger transoraler RFITT der Zunge mit der Sonde T20 über 6 Minuten mit 40 Watt nach 7 Tagen

Nach Entnahme der Zunge am 7. postinterventionellen Tag war die entstandene Läsion am Präparat gut an einer hellen Verfärbung im Bereich des lateralen Zungenanteils zu erkennen. Palpatorisch war eine Induration dieser Region zu tasten. In Abb. 13 ist das formalinfixierte Präparat dargestellt, wobei die Ablösung der Schleimhaut erst sekundär in Folge der Fixierung auftrat. Nach dem Aufschneiden der Zunge im 90°-Winkel zum Stichkanal zeigte sich eine weißlich demarkierte Fläche mit rundlicher Form, umgeben von einem roten Saum, der eine Abgrenzung zum Normalgewebe gut möglich machte (Abb. 14, S. 47).

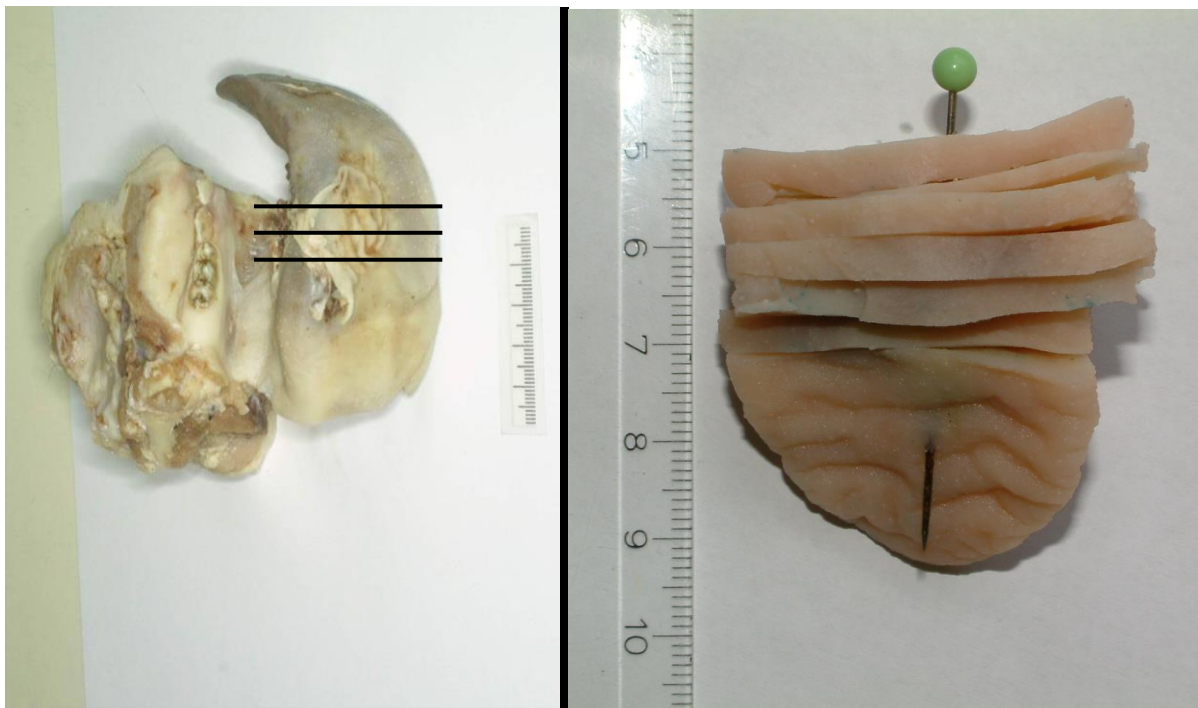


Abbildung 13: Situs der Zunge (formalinfixiert) nach Therapie mit Elektrode T20 über 6 min mit 40 Watt nach 7 Tagen (li.) und nach Aufschneiden des Präparates (re.).

Im Bereich der A. lingualis, die makroskopisch intakt aber thrombosiert erschien, war dieser helle Saum unterbrochen, und das Gewebe ähnelte hier dem Normalgewebe (Abb. 14 re.). Der Stichkanal war innerhalb der Nekrose noch deutlich als Lumen erkennbar, außerhalb der Läsion zeigte er sich verschlossen. Der ablatierte Bereich hatte eine Ausdehnung von (L) 23 mm x (B) 22 mm, was einem Volumen von 5,8 cm³ entspricht.

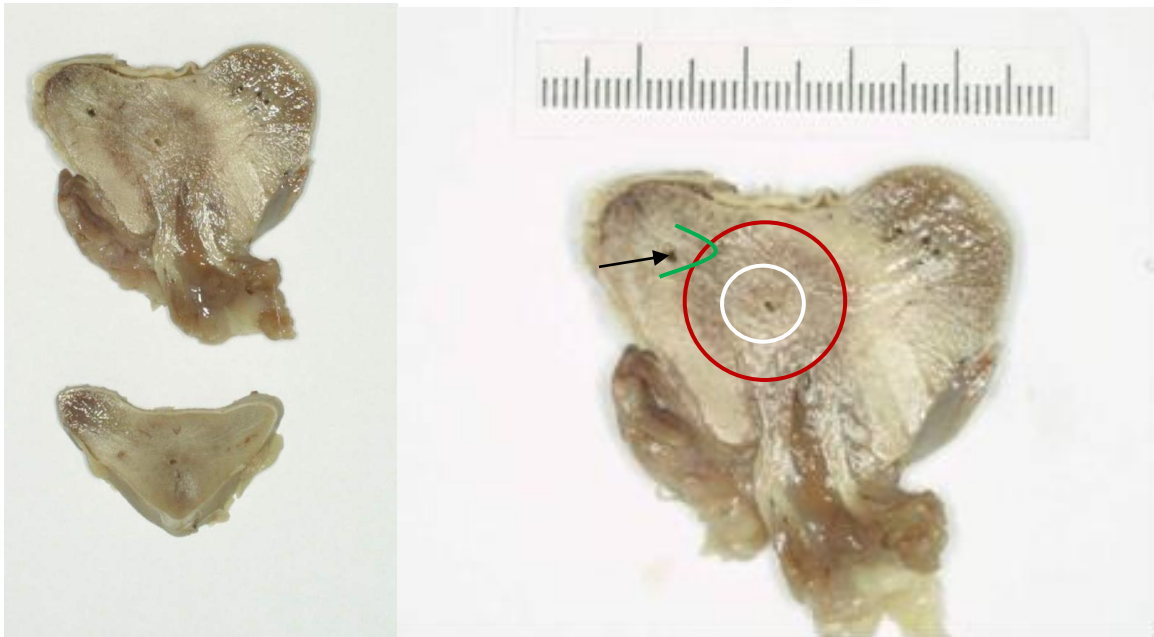


Abb. 14: Genauere Darstellung aus Abb. 15: Aufgeschnittenes Präparat (li.) und Vergrößerung (re.). Der weiße Kreis zeigt die weiße Zone der Ablation, der rote die Ausdehnung der roten Zone. Mit dem Pfeil ist die intakte, aber thrombosierte A. lingualis markiert. Hier zeigt sich eine leichte Einziehung (grün).

Bei der Begutachtung nach 14 Tagen zeigte sich äußerlich ein derber, vernarbter Bereich. Das Präparat wurde ebenfalls tangential zur Sondeneinstichsrichtung aufgeschnitten. Die Schnittfläche imponierte narbig, einheitlich weißlich verfärbt, Einblutungen waren in diesem Bereich nicht erkennbar (Abb. 15, S. 48). Die A. lingualis war nicht mehr darstellbar. Die Zone hatte eine dreidimensionale Ausdehnung von 24 (L) x 24 (B) mm, was einem Volumen von 7,2 cm³ entspricht.



Abbildung 15: Darstellung des Präparates nach einmaliger RFITT mit 40 Watt über 6 min nach 14 Tagen (li.). Die Arterie zeigt sich nach 14 Tagen verschlossen (Pfeil). Man erkennt eine homogene Umwandlung der weißen und roten Zone in eine stabile Narbe.

3.6.3.2.2 Makroskopisches Ergebnis nach zweimaliger transoraler RFITT der Zunge mit der Sonde T20 über 6 Minuten mit 40 Watt nach 7 Tagen

Wie im Abschnitt klinischer Verlauf 3.6.3.1.1 beschrieben, zeigte sich nach zweimaliger RFITT der Zunge über je 6 Minuten mit 40 Watt ab dem 7. postinterventionellen Tag eine Nekrose, die den gesamten abladierten Bereich der Zunge betraf (Abb. 14 li.). Die Nekrose hatte eine Ausdehnung von 56(L) x 33(B) x 22(H) mm, was einem Volumen ($V = \frac{1}{6} \pi \times l \times D^2$) von 31.9 cm³ entspricht. Am Tag 14 waren die nekrotischen Anteile zur Gänze abgestoßen (Abb. 11 re., S. 44, Abb. 16, S. 49). Der verbliebene Defekt im Bereich des Mundbodens zeigte sich klinisch reizlos mit zeitgerechtem Granulationsgewebe und beginnender Epithelisierung. Im Bereich der anterioren und linken lingualen Unterkieferspange kam es jedoch zu einer Nekrose der Schleimhaut mit freiliegendem, avitalen Knochen über einer Ausdehnung von 5 x 2 cm.

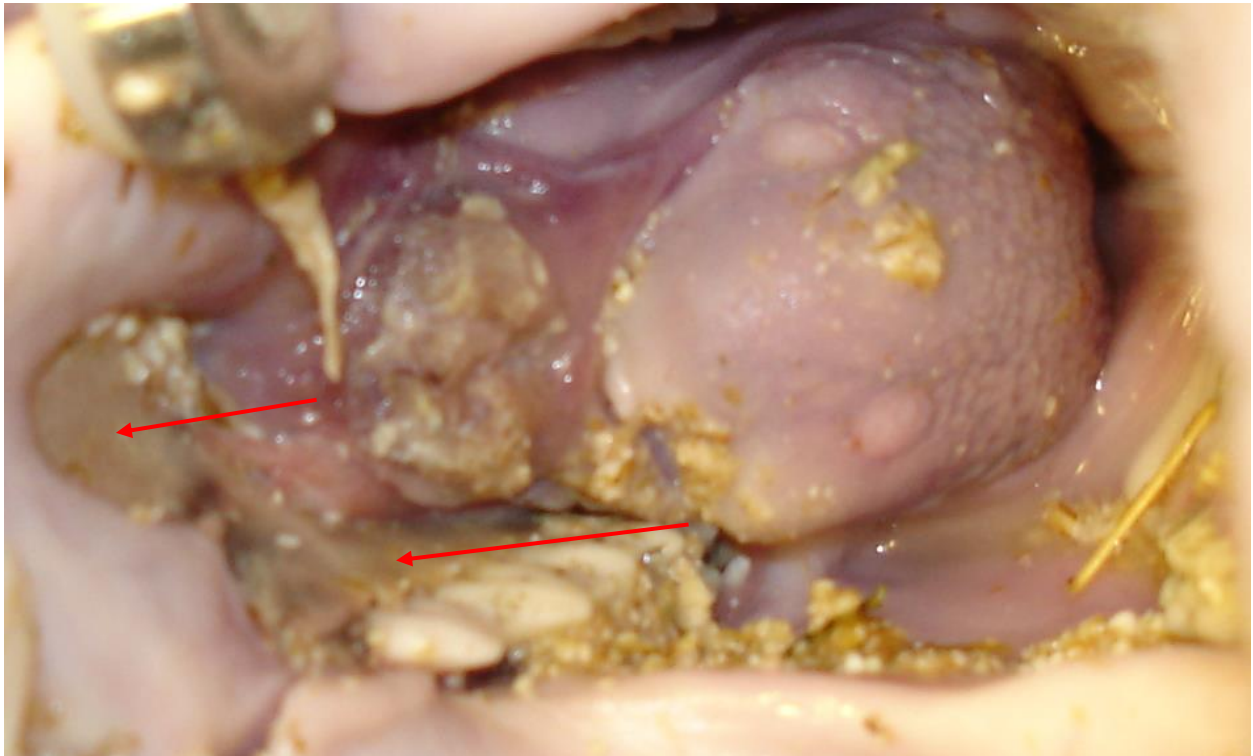


Abbildung 16: Vergrößerung aus Abb. 11: Situs nach zweimaliger Ablation mit Elektrode T20 über 6 min mit 40 Watt nach 14 Tagen. Die nekrotischen Anteile sind abgestoßen, in Granulation befindliches Wundbett, freiliegender Knochen anterior und lingual re. (Pfeile)

3.6.3.2.3 Makroskopisches Ergebnis nach RFITT der Zunge über extraoralen Zugang mit der Sonde T20 über 6 Minuten mit 40 Watt

Bei der Entnahme des Präparates 7 Tage nach Therapie war die entstandene Läsion äußerlich nur noch an einer leichten Vorwölbung erkennbar. Die Haut war intakt. Der Stichkanal war verschlossen und nur noch punktförmig sichtbar. Palpatorisch war eine Verhärtung dieser Region zu tasten. Zur Darstellung der Einschubrichtung der Sonde erfolgte das Einbringen einer Kanüle (Abb. 17, S. 50).

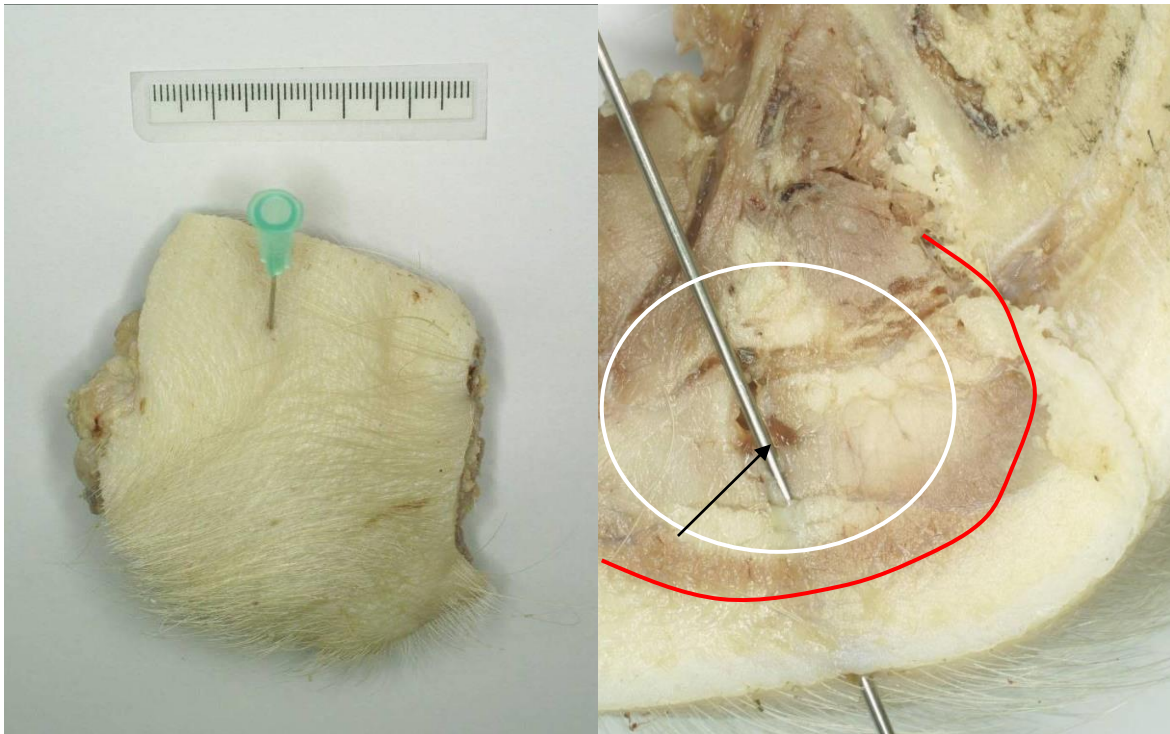


Abbildung 17: Reizloser extraoraler Situs nach der Therapie mit Elektrode T20 über 6 min mit 40 Watt nach 7 Tagen (li.) und nach Aufschneiden des Präparates re. Erneut zeigt sich eine zentrale Einschmelzung (Pfeil), umgeben von einer weißlichen Läsion (weißer Kreis), und einem roten Randsaum peripher (rote Linie).

In Abb. 17 re. ist das Präparat tangential aufgeschnitten dargestellt. Es zeigt sich zentral eine Einschmelzung von 12 (L) x 8 (B) mm. Es schließt sich eine nekrotisch imponierende Zone von 3 mm an. Umgeben wird diese von einer weißlichen Zone, gefolgt von einem 5 mm messenden rot-braunen Saum, der sich im Bereich der Mundbodenmuskulatur abschwächt. Bei einer Ausdehnung von 23 (L) x 24 (B) mm entspricht dies einem Volumen von 7,3 cm³.

14 Tage nach der RFITT zeigt sich eine deutliche Vorwölbung um die Einstichstelle, wobei der Stichkanal verschlossen ist und punktiert werden musste. Der Befund imponiert derb, eine Fluktuation war nicht zu tasten (Abb. 18 li., S. 51).

Nach tangentialer Schnitfführung entlang des Einstichkanals (Abb. 18 re., S. 51) zeigt sich nach 14 Tagen zentral eine Einschmelzung von 12 (L) x 8 (B) mm. Es schließt sich, wie beim Situs nach 7 Tagen, eine nekrotisch imponierende Zone von 3 mm an, auf die eine weißliche Zone von 8-12 mm folgt. Der Knochen des Unterkiefers wieß makroskopisch keine Veränderung auf. Es ergibt sich ein Volumen von 23 (L) x 23 (B) mm, entsprechend 6,4 cm³.

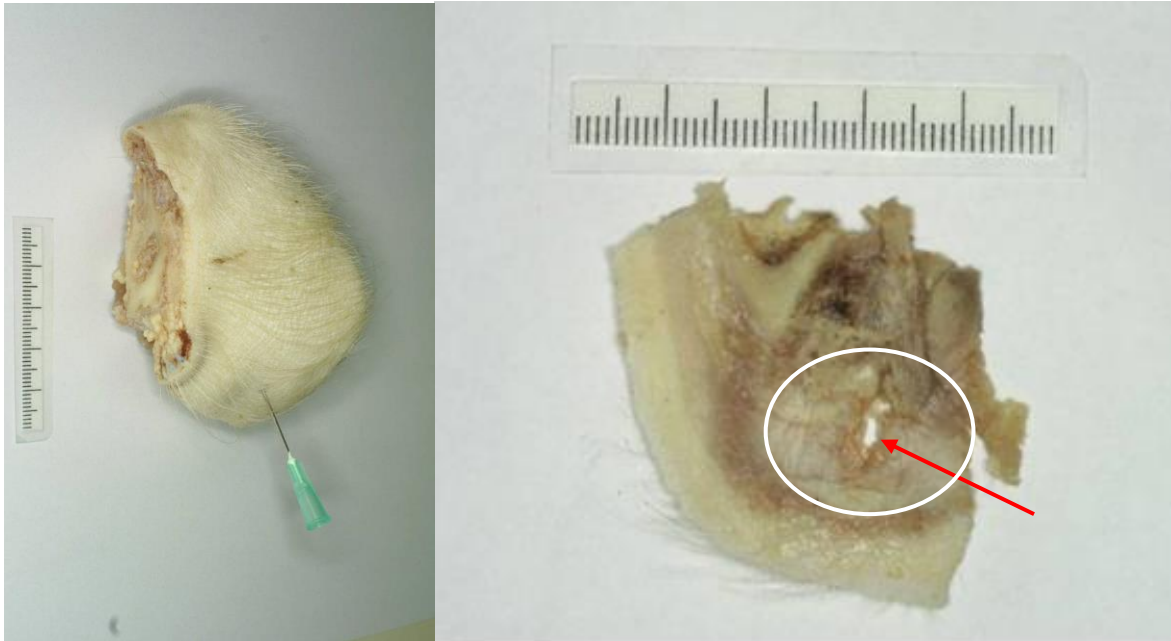


Abbildung 18: Reizloser extraoraler Situs nach Therapie über extraoralen Zugang mit Elektrode T20 über 6 min mit 40 Watt nach 14 Tagen (li.) und das aufgeschnittene Präparat (re.). Es zeigt sich wiederum eine zentrale Nekrose, umgeben von einer derben, weißlichen Narbe.

3.6.3.2.4 Makroskopisches Ergebnis nach RFITT der Zunge über extraoralen Zugang mit der Sonde T30 über 6 Minuten mit 40 Watt

Im Gegensatz zur Ablation mit der Sonde T20 zeigte sich nach Einsatz der Sonde T30 bis zum 7. Tag eine ödematöse Einblutung mit fluktuierender Schwellung (Abb. 19 li., S. 52), am 14. Tag hatte sich in diesem Bereich eine Nekrose ausgebildet (Abb. 19 re., S. 52). Nach dem Aufschneiden des Präparates zeigte sich bei beiden Fällen eine einschmelzende Abszedierung mit einer Ausdehnung von 40 x 30 mm (Abb. 20, S. 52). Der Unterkiefer war in diesem Bereich denudiert.



Abbildung 19: Extraoraler Situs nach Therapie über extraoralen Zugang mit Elektrode T30 über 6 min mit 40 Watt nach 7 Tagen (li.) mit ödematöser bläulicher Schwellung, nach 14 Tagen mit einschmelzendem Abszess (re.).

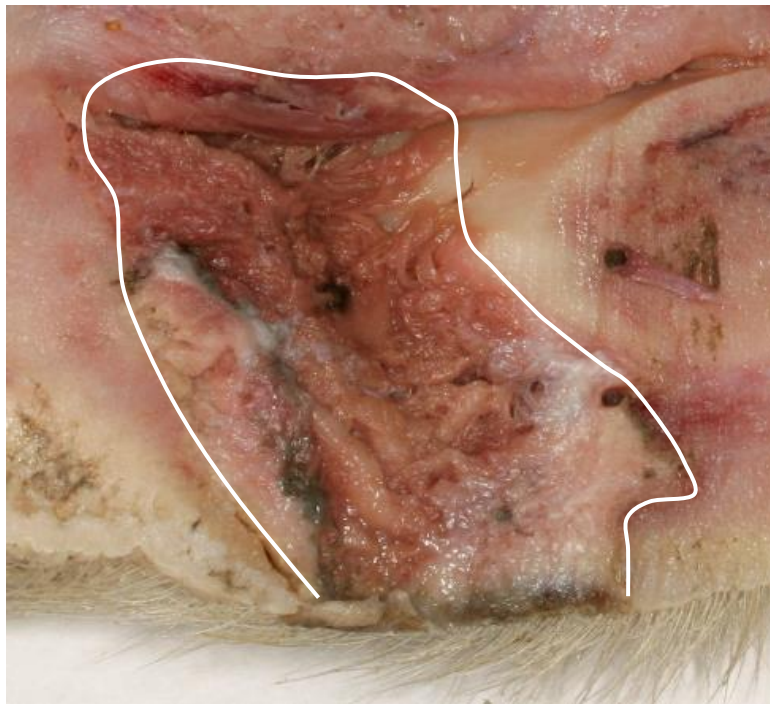


Abbildung 20: Schnittpräparat aus Abb. 19 mit zentraler Nekrose.

3.6.4 Mikroskopische Beurteilung

Zur histologischen Beurteilung wurden im Grenzbereich zwischen nativem Gewebe und der thermischen Läsion sowie im Zentrum der Läsion Gewebeproben entnommen. Die Schnittführung erfolgte dabei radial zum Einstichkanal (Abb. 21). Von allen Präparaten wurden Hämatoxylin-Eosin-Färbungen (HE) angefertigt. Es wurden entsprechende Proben aus dem zentralen, weißen Bereich der Ablation entnommen und in Zusammenarbeit mit einem Facharzt für Pathologie* begutachtet.

Nach RFITT der Zunge mit 40 Watt über 6 Minuten zeigt sich nach 7 Tagen makroskopisch eine frische Nekrose, die sich mikroskopisch in der HE-Färbung bestätigt, ohne dass zu diesem Zeitpunkt bereits eine vitale Abräumreaktion begonnen hätte. Angrenzend ist erhaltene Muskulatur zu erkennen (Abb. 21).

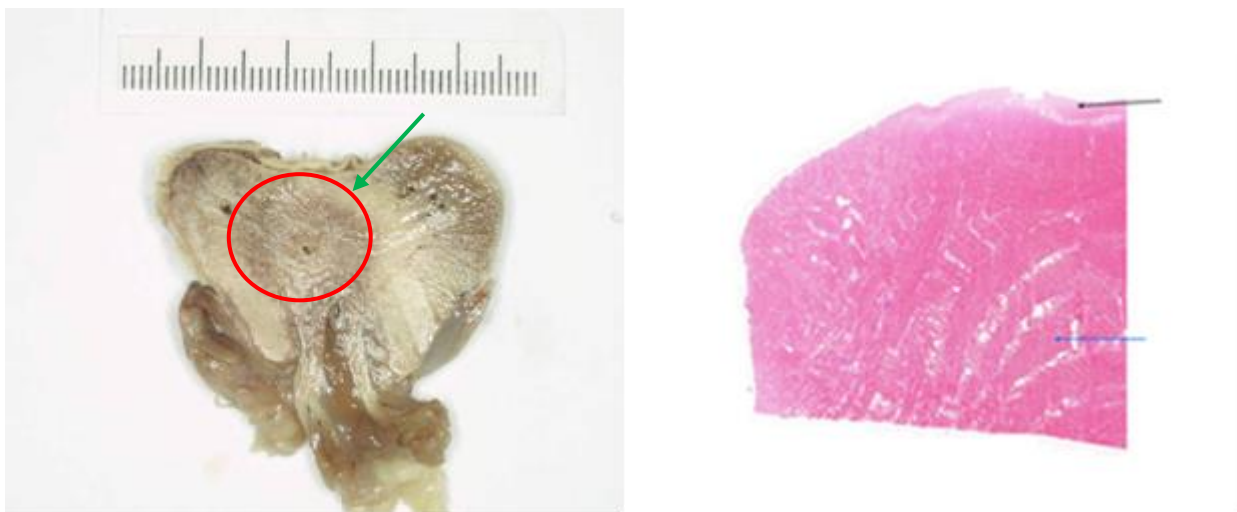


Abbildung 21: Makroskopischer Schnitt mit zentral weißlicher Nekrose und der umgebenden Zone der Hyperämie (roter Kreis), aus dem eine entsprechende Probe untersucht wurde (grüner Pfeil) (li.). HE-Färbung (Vergrößerungsfaktor 1:20) (re.): Es zeigt sich eine frische Nekrose ohne vitale Abräumreaktion (schwarzer Pfeil) bei erhaltener Muskulatur (blauer Pfeil).

Bei der genaueren Betrachtung des Grenzgebietes der Ablation, der roten Hyperämiezone, zeigt sich auch hier nach 7 Tagen mikroskopisch eine vollständige Nekrose. (Abb. 22, S. 54). Die A. lingualis im Grenzbereich zeigt sich intakt, aber vollständig von Nekrose umgeben.

*PD Dr. Korinna Jöhrens, Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin CCM

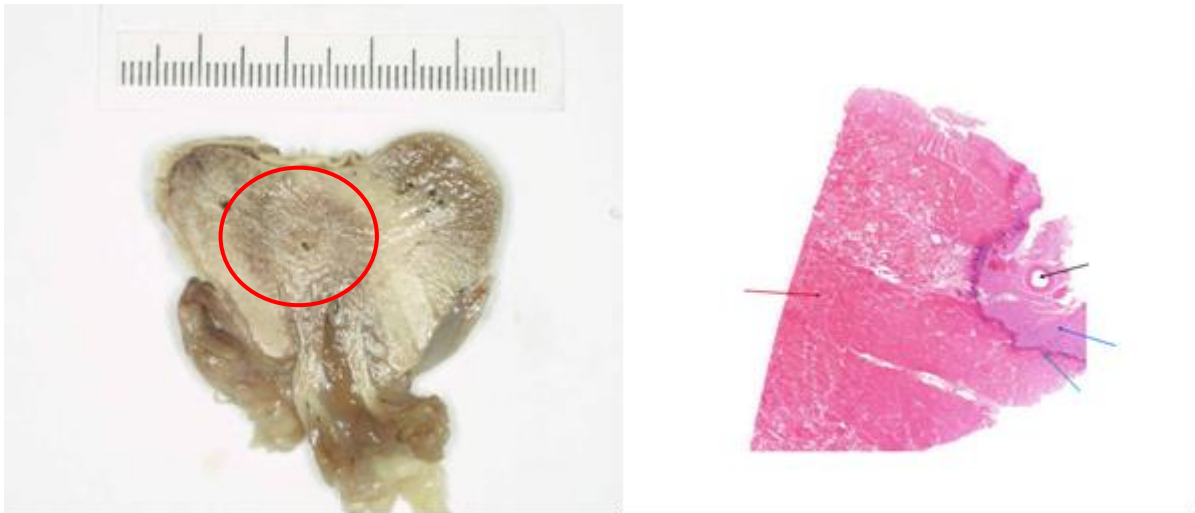


Abbildung 22: Erneute Gegenüberstellung des makroskopischen Präparates (li.) und der HE-Färbung (Vergrößerungsfaktor 1:20) (re.): Der schwarze Pfeil markiert die Arterie, in unmittelbarer Umgebung ist das Gewebe vollständig nekrotisch umgewandelt (blauer Pfeil). Jenseits der Demarkation (grüner Pfeil) stellt sich vitale Muskulatur dar (roter Pfeil).

Nach 14 Tagen zeigt sich sowohl makroskopisch als auch in der HE-Färbung ein komplett narbiger Umbau des nach 7 Tagen nekrotisch erscheinenden Areals (Abb. 23).

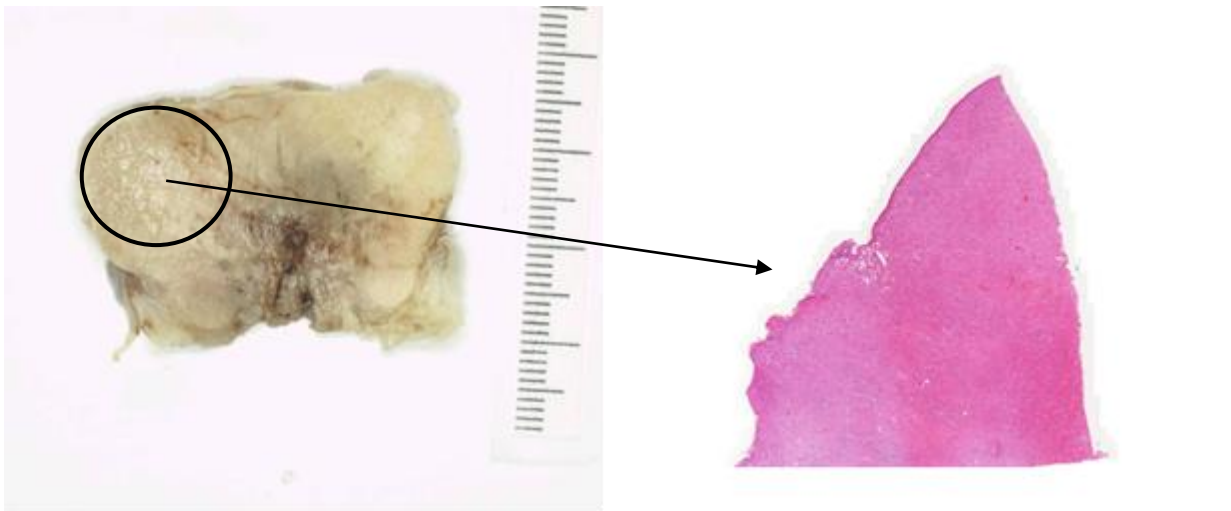


Abbildung 23: Makroskopisch (li.) als auch histologisch (Vergrößerungsfaktor 1:20) (re.) zeigt sich eine ausgedehnte narbige Fibrose.

3.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse des in-vivo-Modells

Die durchgeführte Therapie wurde von allen Tieren bis zum 7. bzw. 14. postinterventionellen Tag gut toleriert. In keinem Fall wurde eine Blutung beobachtet.

Alle Tiere zeigten zwar in den ersten zwei postinterventionellen Tagen ein leicht reduziertes Fressverhalten, woraus jedoch in keinem Fall ein Gewichtsverlust resultierte. Bei keinem Tier wurde eine Temperaturerhöhung beobachtet.

Bei der einmaligen Ablation mit der Sonde T20 mit 40 Watt über 6 Minuten konnte bis zum 7. Tag eine Nekrose mit einer Ausdehnung von 23 (L) x 22(B) mm erzielt werden, die bis zum 14. Tag in eine beginnend narbige Fibrose umgebaut wurde.

Es zeigte sich, dass die im ex-vivo-Modell an der Schweinezunge erreichten Ablationszonen im in-vivo-Modell der weißlichen zentralen Zone entsprachen. Bis zum 14. Tag konnte jedoch ein Fortschreiten der Ausdehnung in-vivo bis auf 24 (L) x 24 (B) mm beobachtet werden, was einem Volumen von 7,2 cm³ entspricht. Dies liegt über den Ergebnissen des ex-vivo-Modells mit 22 (L) x 20 (B) mm und 4,9 cm³.

Der Zuwachs betrug somit 9 % in der Länge, 20 % in der Breite und 47 % in Hinsicht auf das zu erzielende Volumen und ergab sich aus der (roten) Zone der Hyperämie, in der histologisch genau wie in der weißen Zone Nekrosen zu verzeichnen waren.

Bei der beidseitigen Ablation der Zunge zeigte sich bei beiden Tieren eine komplette Nekrose der anterioren Bereiche, die auf einen beidseitigen Verschluss der A. lingualis zurückzuführen war. Zusätzlich zeigte sich eine Nekrose der Schleimhaut des lingualen Unterkiefers.

Über einen extraoralen Zugang ergab sich bei der einmaligen Ablation mit der Sonde T20 bei komplikationslosem klinischem Verlauf ein dem transoralen Zugang entsprechendes Ergebnis der Nekroseausdehnung (23 (L) x 23 (B) mm, 6,4 cm³ (Volumen)).

Mit Einsatz der Sonde T30 über einen extraoralen Zugang ergab sich bis zum 7. Tag eine fluktuierende Schwellung mit livider Verfärbung der Haut, die bis zum 14. Tag zu einer kompletten Nekrose im Sinne einer submandibulären Abszedierung führte.

Zusammenfassend ergab sich in-vivo gegenüber dem ex-vivo-Modell eine um 47 % größere Nekrosezone, was in der weiteren Therapieplanung Berücksichtigung fand.

Beim beidseitigen Einsatz der RFITT im Bereich der versorgenden Gefäße der Zunge resultierte die erhöhte Gefahr einer kompletten Nekrose der distal gelegenen Areale. Zusätzlich ergab sich die Gefahr einer Nekrose der die Mandibula bedeckenden Schleimhaut.

Der extraorale Zugang war mit einer erhöhten Gefahr der Abszedierung verbunden, so dass im Weiteren rein transorale Zugänge genutzt wurden.

3.7 Übertragung der Ergebnisse der RFITT aus dem porcinen in-vivo Modell auf die Anwendung beim rezidierten/lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle beim Menschen

Nach Evaluation und Auswertung des Einsatzes der RFITT am ex-vivo-Modell (Schweinezunge) sowie am in-vivo-Modell (Minischwein) erfolgte die Übertragung der Ergebnisse auf den Einsatz beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Menschen.

Zur Anwendung kam das im Vorfeld beschriebene Radiofrequenzstrom-Applikatorsystem *CelonLabPowerTM* in Kombination mit den bipolaren *Applikatoren CelonProSurgTM* der Firma Celon AG (Teltow/ Deutschland). Aufgrund der Zulassung nach Medizinproduktegesetz erfolgte der Einsatz im Sinne eines individuellen Heilversuchs nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Zustimmung der Patienten und nach positivem Votum durch das interdisziplinäre Tumorboard aufgrund fehlender oder abgelehnter weiterer Therapieoptionen. Die Therapien erfolgten in nasaler Intubationsnarkose. Perioperativ erhielten die Patienten eine intravenöse antibiotische Abschirmung durch 3 g Unacid (Pfizer Pharma GmbH, Berlin/ Deutschland), sowie eine intravenöse Gabe von 1000 mg Solu Decortin H (Merck Serono GmbH, Darmstadt/ Deutschland).

Entsprechend der Ergebnisse der Vorversuche wurden zur Behandlung ausschließlich transorale Zugänge gewählt. Die Applikationsparameter wurden mit 6 Minuten Dauer bzw. automatischer Abschaltung bei 40 Watt übernommen. Abhängig von dem zu behandelnden Tumolvolumen wurden Sonden mit einer aktiven Spitze von 20 oder 30 mm ein- oder mehrfach eingesetzt.

Die Patienten wurden bis zum 7. postinterventionellen Tag stationär betreut. Danach fanden bis zum Abschluss der Wundheilung alle drei Tage ambulante klinische Kontrollen statt, gefolgt von 14-tägigen Intervallen. Bei jeder Visite wurden typische klinische Parameter, die subjektive Schmerzeinschätzung durch visuelle Analogskala (VAS) und der Schmerzmittelbedarf erhoben. Die Patienten sollten zusätzlich, entsprechend der vorbestehenden Einschränkungen den Erfolg der Therapie bzgl. der Möglichkeit der Artikulation und oralen Nahrungsaufnahme einschätzen.

Routinemäßig war entsprechend der Erkenntnis der Vorversuche - dass sich bis zum 7. Tag die Nekrose entsprechend demarkiert haben sollte - eine CT-Verlaufskontrolle am 7. postinterventionellen Tag geplant. Zur Verifikation sollte eine Wiederholung der Bildgebung am Tag 28 erfolgen, danach in dreimonatigen Abständen.

3.7.1 Fallbeschreibung 1

Es handelt sich um eine zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 52-jährige Patientin mit mittellinienüberschreitendem Plattenepithelkarzinom des Mundbodens im Stadium IVb (cT4b cN2c cM0). Die primäre Therapie entsprach einer simultanen Radiochemotherapie bis 72 Gy mit einer wöchentlichen Gabe von 30 mg/m² KOF Cisplatin. Nach zunächst klinischer und bildgebender Remission kam es innerhalb von 6 Monaten zu einem lokalen Rezidiv, welches mit einer Hemiglossektomie im Sinne einer Salvage-Chirurgie behandelt wurde. Aufgrund eines erneuten Progresses erhielt der Patient 3 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin 75 mg/m² KOF und 5-Fu 750 mg/m² KOF täglich über 5 Tage alle 3 Wochen. Nach anfänglicher Stabilisierung zeigte sich ein erneuter Progress, woraufhin die Chemotherapie auf 40 mg/m² KOF Methotrexat wöchentlich umgestellt wurde. Aufgrund der hohen Toxizität musste die Therapie nach einmaliger Gabe abgebrochen werden.

Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Patientin eine tumoröse Infiltration des gesamten rechtsseitigen Mundbodens und des Zungengrundes mit einer maximalen Ausdehnung von 62 x 40 mm (Abb. 24).

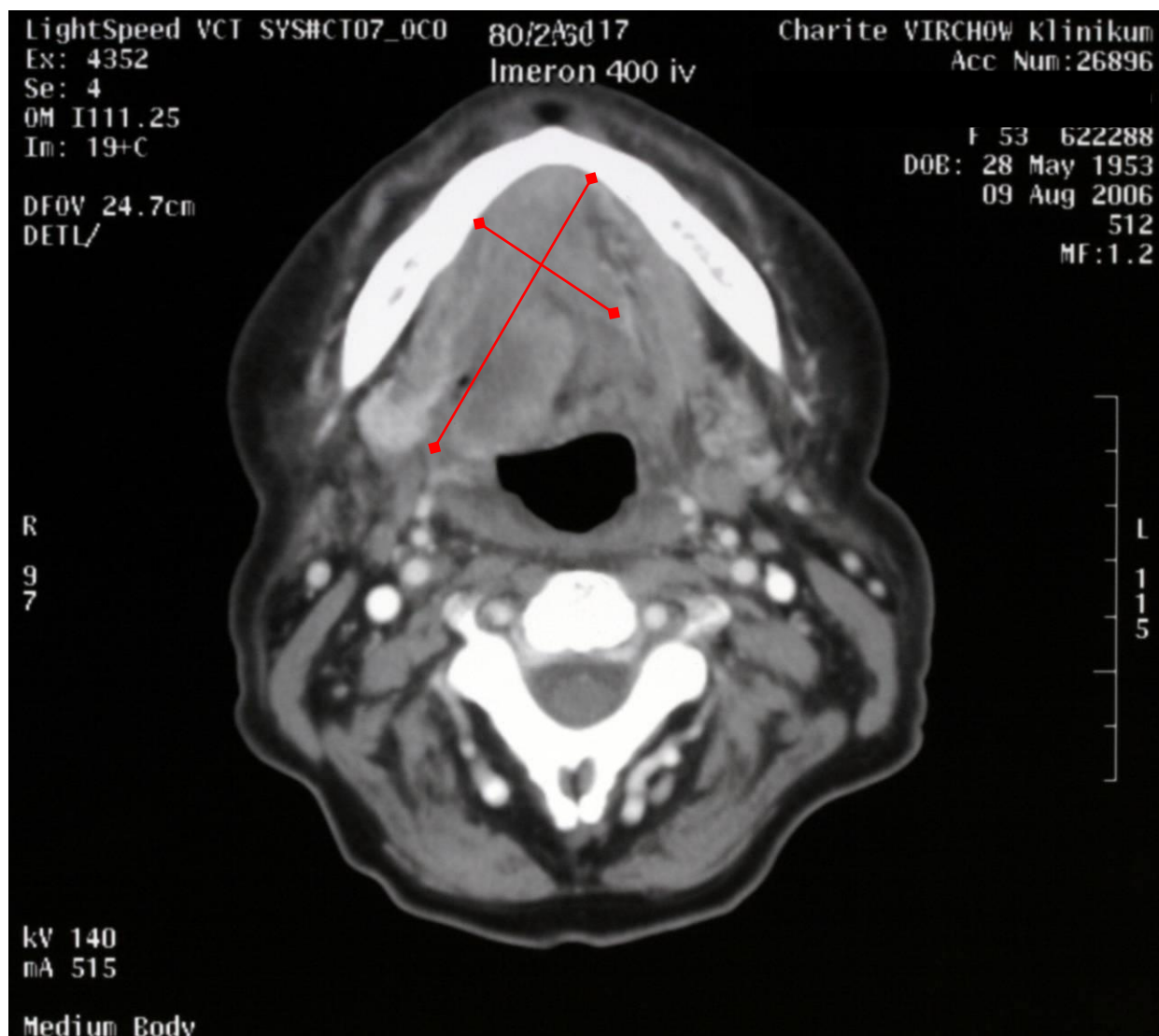


Abbildung 24: Darstellung des Tumors im Bereich der Zunge und Mundboden mit einer maximalen Ausdehnung von 62 x 40 mm vor Beginn der RFITT.

Die Ernährung der Patientin erfolgte zu diesem Zeitpunkt ausschließlich über eine PEG-Sonde. Eine flüssige Nahrungsaufnahme war aufgrund der den Oropharynx verlegenden Tumormassen (Abb. 25, S. 60) nicht möglich. Die Mundöffnung lag bei 25 mm (Abstand der zahnlosen Alveolarkämme). Eine Tracheotomie zur Sicherung der Atemwege wurde von der Patientin zu diesem Zeitpunkt abgelehnt.

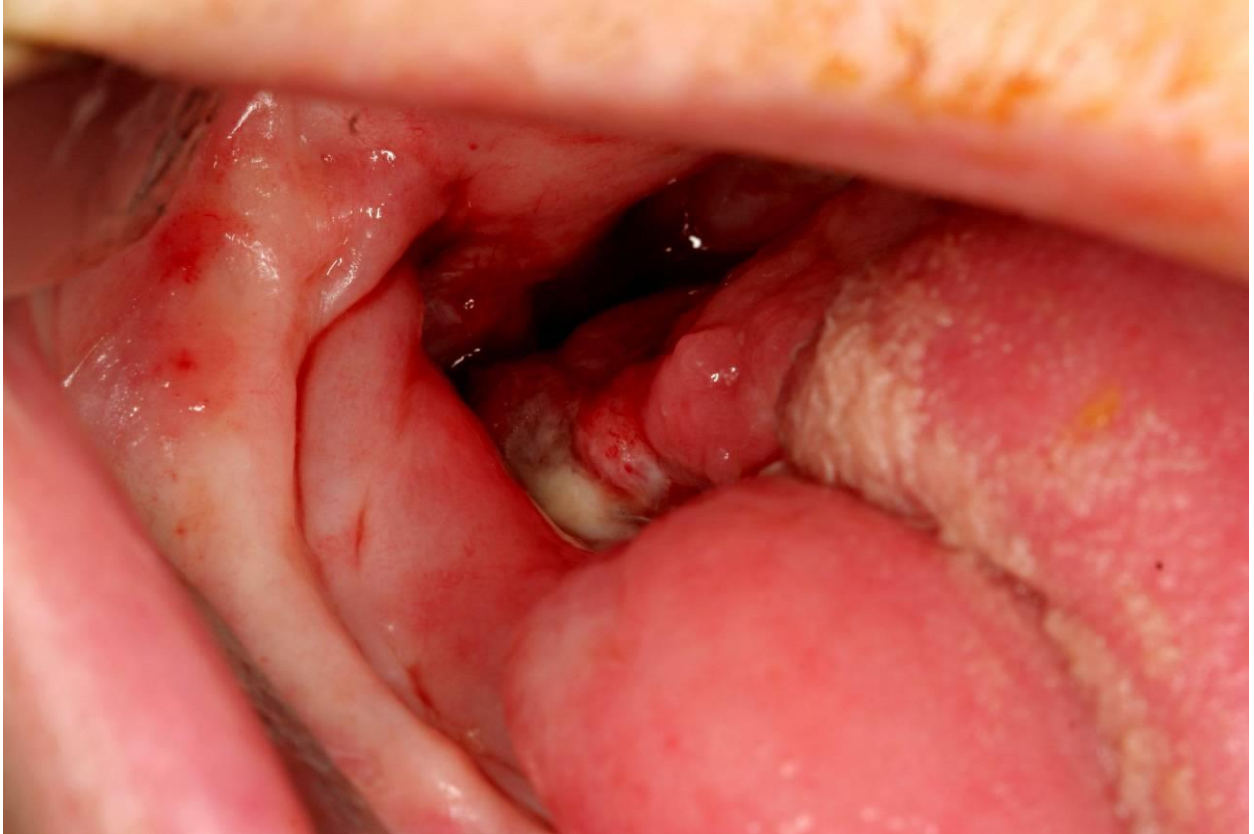


Abbildung 25: Darstellung des intraoperativen Situs mit dem exulzerierten Tumor im Bereich des Zungengrundes.

Nach ausführlicher Aufklärung entschied sich die Patientin für den Einsatz der RFITT.

Aufgrund der Tumorgroße von 62 x 40 x 20 mm entsprechend einem Volumen von 49 cm³ wurde eine dreifache Applikation mit dem Applikator Typ 150-T30 (Schaftlänge 150 mm, Elektrodenlänge 30 mm) mit einer Applikationszeit von jeweils 6 Minuten bei einer Energieleistung von 40 Watt geplant. In nasaler Intubationsnarkose wurden die Sonden nacheinander unter digitaler Kontrolle transoral in den Tumor platziert. Die erste Ablation erfolgte in der Tiefe des Zungengrundes, die beiden weiteren überlappend im anterioren Bereich (Abb. 26). Die Operationszeit betrug 53 Minuten.

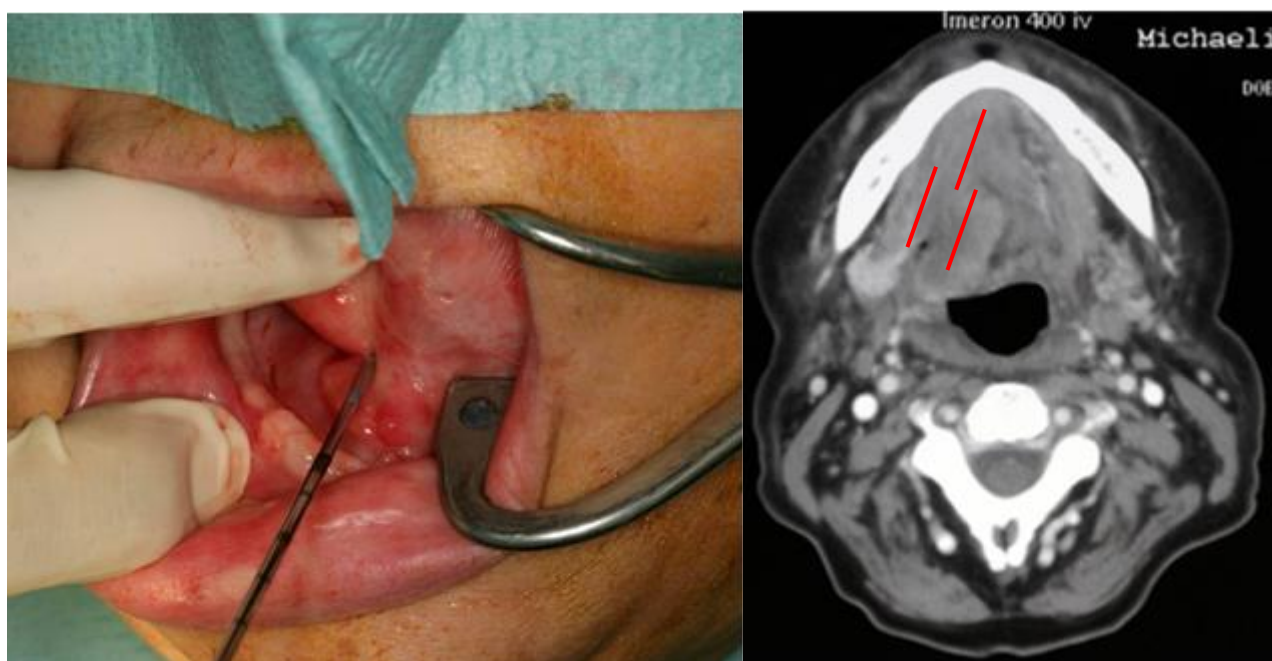


Abbildung 26: Darstellung des intraoperativen Situs mit Einführung der Sonde vom anterioren Mundboden bis in den Zungengrund unter digitaler Kontrolle (li.) und die schematische Darstellung der Lokalisation der aktiven Spitzen (re.)

Postoperativ wurde die Patientin prophylaktisch für 12 Stunden nachbeatmet, woraufhin sie dann problemlos extubiert werden konnte. Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Eine Woche nach RFITT zeigte sich klinisch eine beginnende Demarkierung der sichtbaren Tumoranteile im Bereich des Zungengrundes (Abb. 27). In der korrespondierenden bildgebenden Verlaufskontrolle zeigte sich eine Woche nach RFITT in der CT der Tumor zentral nekrotisch, von einem hyperdensen, Kontrastmittel aufnehmenden Saum umgeben.



Abbildung 27: Am 7. postinterventionellen Tag zeigt sich klinisch eine Demarkierung des abladierten Bereichs des Zungengrundes (li.) mit der korrespondierenden Bildgebung (re.).

Vier Wochen nach der RFITT waren die nekrotischen Areale komplett abgestoßen. Der Defekt im Bereich des Zungengrundes zeigte sich beginnend epithelisiert (Abb. 28). Die Patientin berichtete zu diesem Zeitpunkt über ein deutlich verbessertes Befinden und eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik (VAS 8 auf 4). Eine orale Nahrungsaufnahme in flüssiger Form war möglich. Auch die Mundöffnung zeigte sich deutlich gebessert (von 25 auf 35 mm). In der Computertomographie wurden 4 Wochen posttherapeutisch die fortlaufenden Umbauprozesse dargestellt. Im Bereich der ehemaligen zentralen Nekrose fand keine Kontrastmittelaufnahme mehr statt.

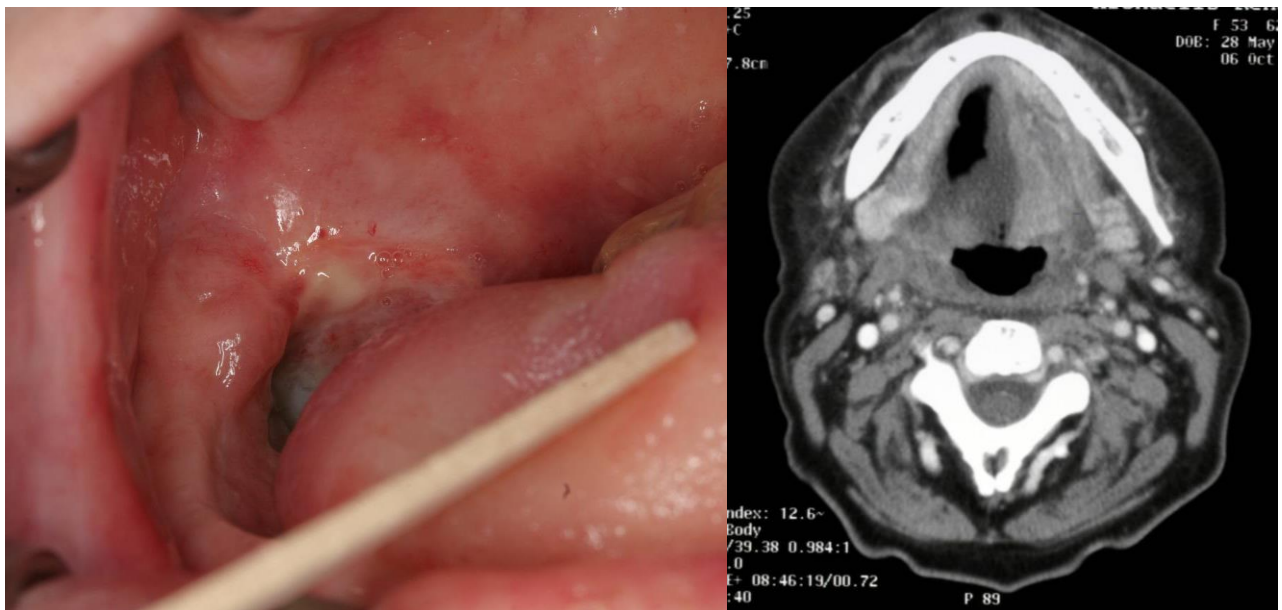


Abbildung 28: Am 28. postinterventionellen Tag zeigt sich der Bereich der Demarkation reizlos und epithelisiert (li.). In der Verlaufsbildung zeigt sich eine komplette Nekrose des Tumors (re.).

Bei weiterhin stabilem Lokalbefund entwickelte die Patientin 5 Monate nach der RFITT eine disseminierte Metastasierung im Bereich der Leber und Lunge, an deren Folgen sie verstarb.

3.7.2 Fallbeschreibung 2

Es handelt sich um einen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 49jährigen Patienten mit einem PECA des Mundbodens. Die initiale Tumorformel lautete cT4b cN2c M0 (Stadium IVb). Die primäre Behandlung bestand in einer perkutan normfraktionierten Monoradiatio bis 72 Gy mit integriertem Tumorboost. Auf eine konkomitante Chemotherapie wurde auf Wunsch des Patienten und der Angehörigen verzichtet. Nach 7 Monaten zeigte der Patient ein Rezidiv im Bereich des Mundbodens mit einer Ausdehnung von 42 x 32 mm (Abb. 29, 30).

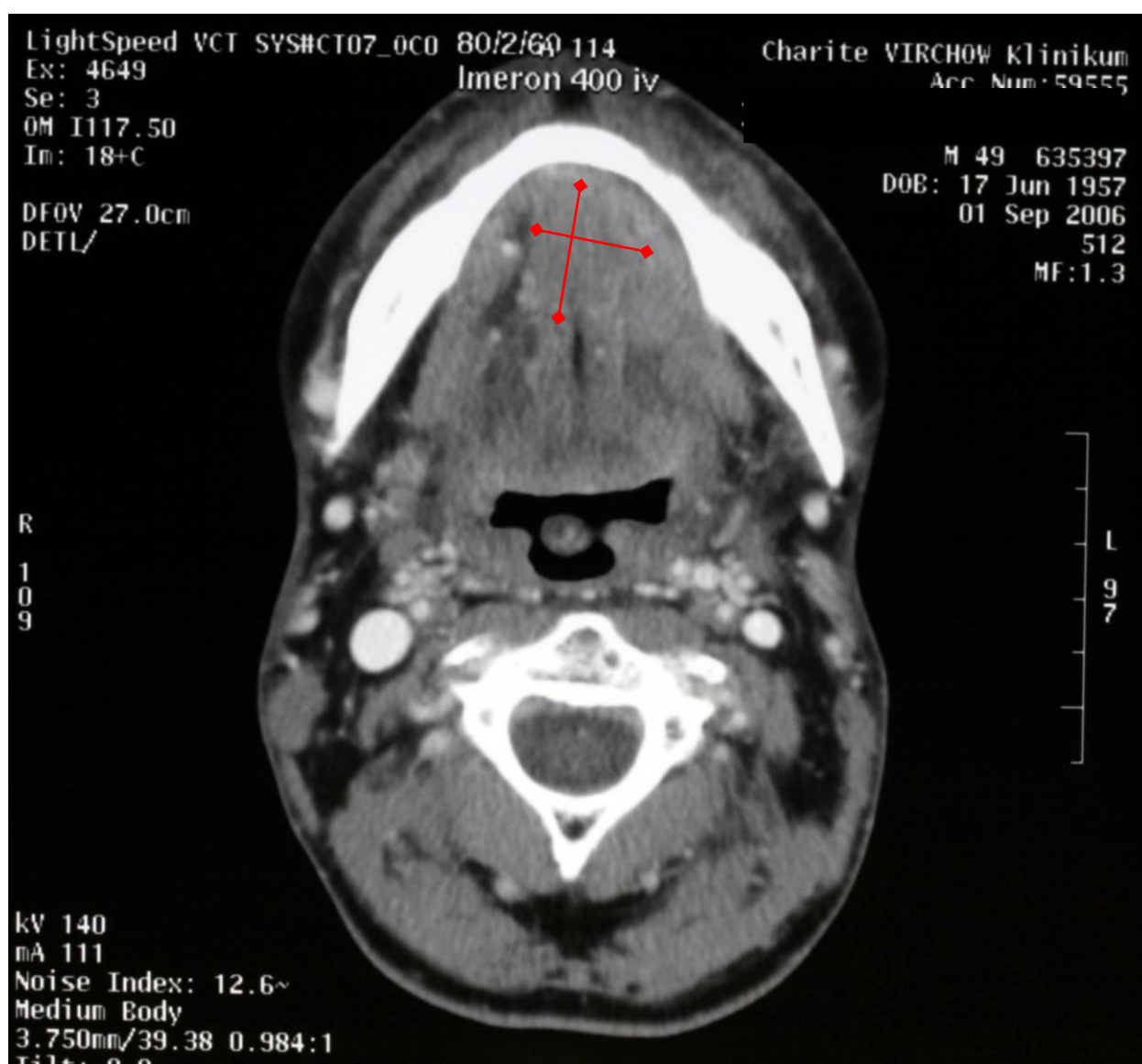


Abbildung 29: CT vor der RFITT mit Rezidiv eines PECA im anterioren Mundboden mit einer Größe von 42 x 32 mm.



Abbildung 30: Klinische Darstellung des submukös wachsenden Rezidivs eines PECA im anterioren Mundboden.

Eine dringend angeratene systemische Chemotherapie als auch eine Aufsättigung der Strahlendosis wurde von dem Patienten erneut abgelehnt. Nach ausführlicher Aufklärung entschied sich der Patient für den Einsatz der RFITT.

Bei einer Tumorgröße von 42 x 32 mm wurde die zweimalige transorale Behandlung mit dem Applikator 150-T30 über 6 Minuten bei 40 Watt vorgenommen. Die Operationszeit in nasaler Intubationsnarkose betrug 36 Minuten. Der Patient konnte postoperativ problemlos extubiert und auf der Normalstation betreut werden.

Im Verlauf der nächsten Tage kam es zu einer Demarkierung des behandelten Areals. Nach einer Woche zeigte sich in der Computertomographie eine zentrale Nekrose. In der weiteren Verlaufskontrolle nach einem Monat war sowohl klinisch als auch bildgebend kein Tumor mehr nachweisbar (Abb. 31, S. 66), was im Sinne einer kompletten Remission gewertet wurde. Die Schmerzen wurden subjektiv von VAS 4 auf 2 reduziert, der Patient nahm keine Schmerzmedikation mehr zu sich.

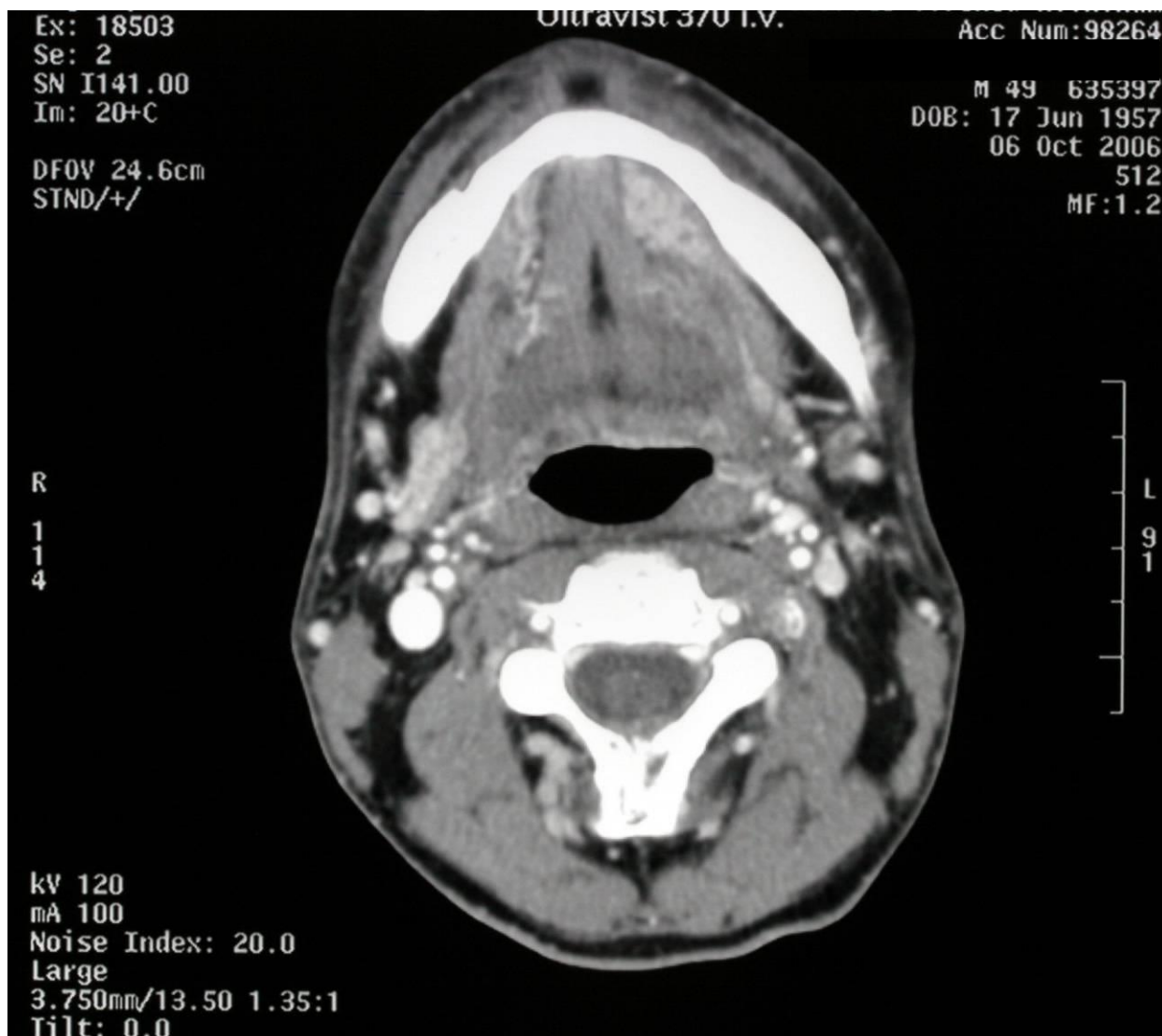


Abbildung 31: Darstellung des Mundbodens 4 Wochen nach der RFITT ohne Tumornachweis.

Neun Monate nach der RFITT stellte sich der Patient mit einem erneuten Rezidiv im Bereich des Mundbodens vor. Da der Patient nun eine weitere Vollnarkose ablehnte, wurde eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit 5-FU und Folinsäure eingeleitet. Nach 3 Zyklen zeigte der Patient einen weiteren Progress. Er verstarb 18 Monate nach der RFITT in einer palliativen Einrichtung.

3.7.3 Fallbeschreibung 3

Es handelt sich um einen 53jährigen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Mundbodens mit der initialen Tumorformel T4b N2c M0 (Stadium IVb). Nach neoadjuvanter Chemotherapie erfolgte die perkutane kombinierte Radiochemotherapie bis 72 Gy mit der Gabe von 30 mg/m² KOF Cisplatin einmal wöchentlich. Nach initialem Ansprechen wies der Patient bereits 8 Wochen nach Ende der Radiochemotherapie einen massiven Tumorprogress mit Infiltration der gesamten Zunge und rezidivierenden Blutungen (Abb. 32). Eine orale Nahrungsaufnahme war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Schmerzen wurden nach VAS mit 8 angegeben.

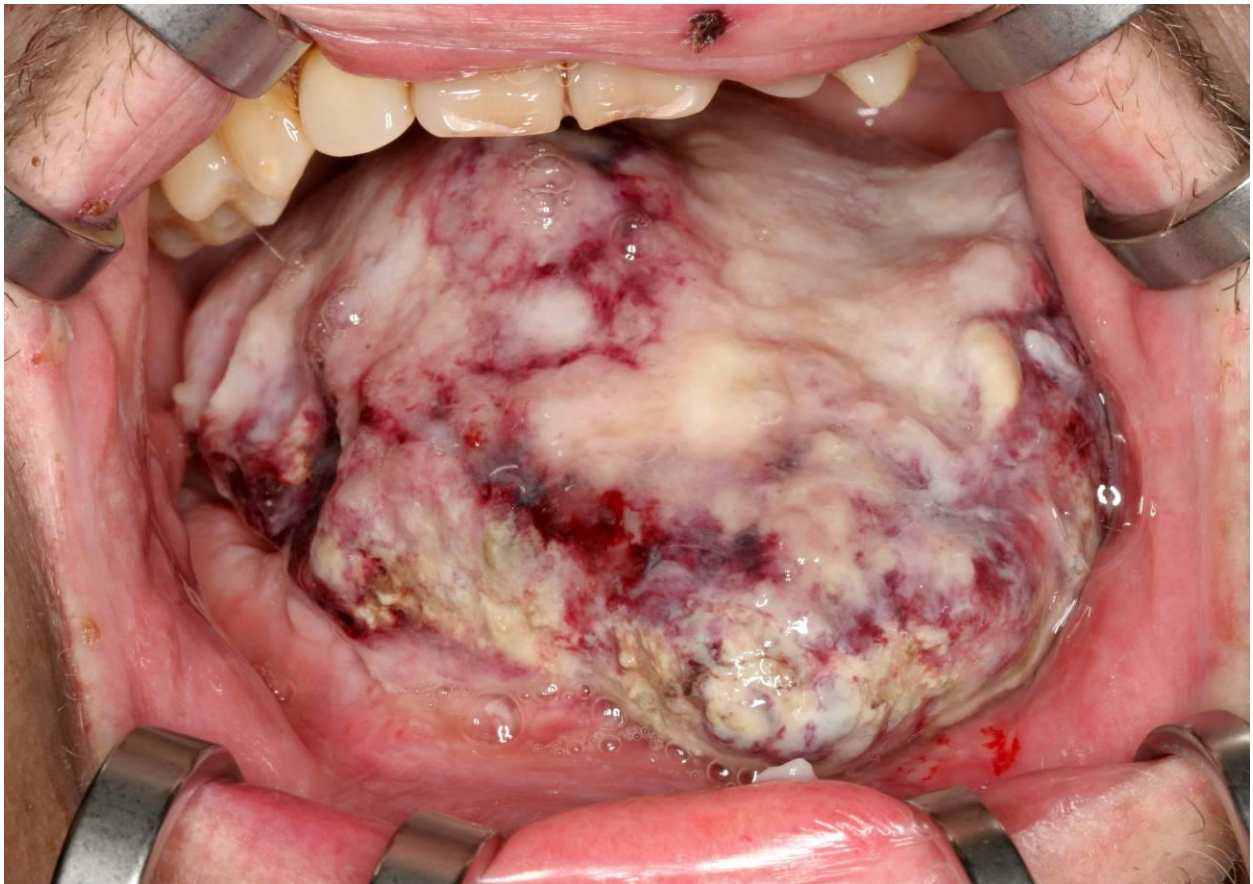


Abbildung 32: Klinischer Aspekt des massiven Tumorprogresses im Bereich der Zunge und des Mundbodens nach Radiochemotherapie.

Der Tumor hatte bildgebend eine Ausdehnung von 54 x 33 mm (Abb. 33).

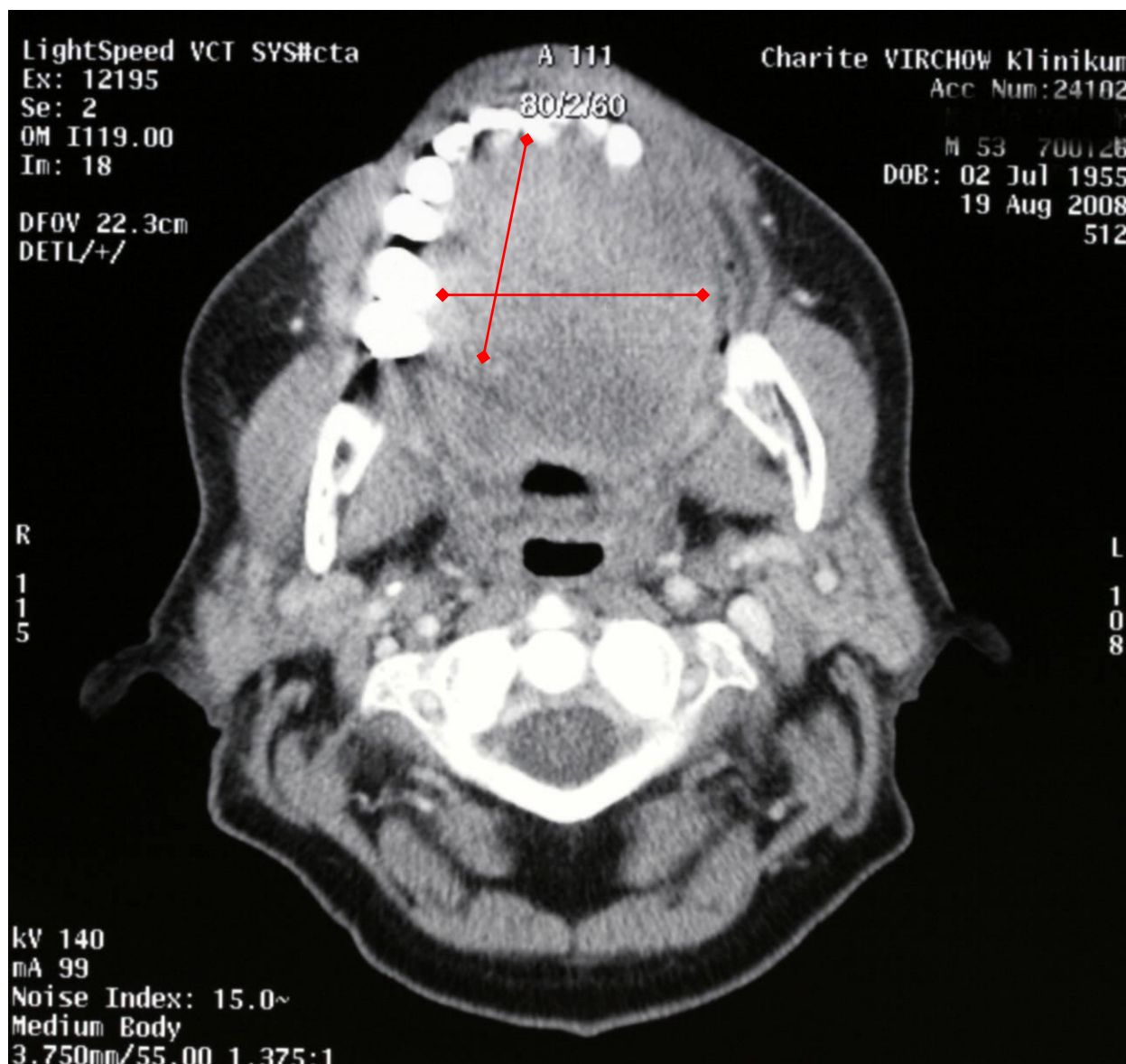


Abbildung 33: Darstellung des Tumors im Bereich der Zunge und des Mundbodens mit einer Ausdehnung von 54 x 33 mm.

Nach ausführlicher Aufklärung entschied sich der Patient für den Einsatz der RFITT. Bei einer Tumorgöße von 54 x 33 mm wurde eine dreimalige transorale Anwendung des Applikatortyp 150-T30 über je 6 Minuten bei 40 Watt vorgenommen (Abb. 34, S. 69). Die Ablation wurde aufgrund der rezidivierenden Blutungen bewusst im Bereich der versorgenden Gefäße beidseits durchgeführt. Der Patient wurde in gleicher Sitzung prophylaktisch chirurgisch tracheotomiert. Die Operationszeit in Intubationsnarkose betrug 106 Minuten. Der Patient konnte postoperativ problemlos auf die Normalstation verlegt werden.

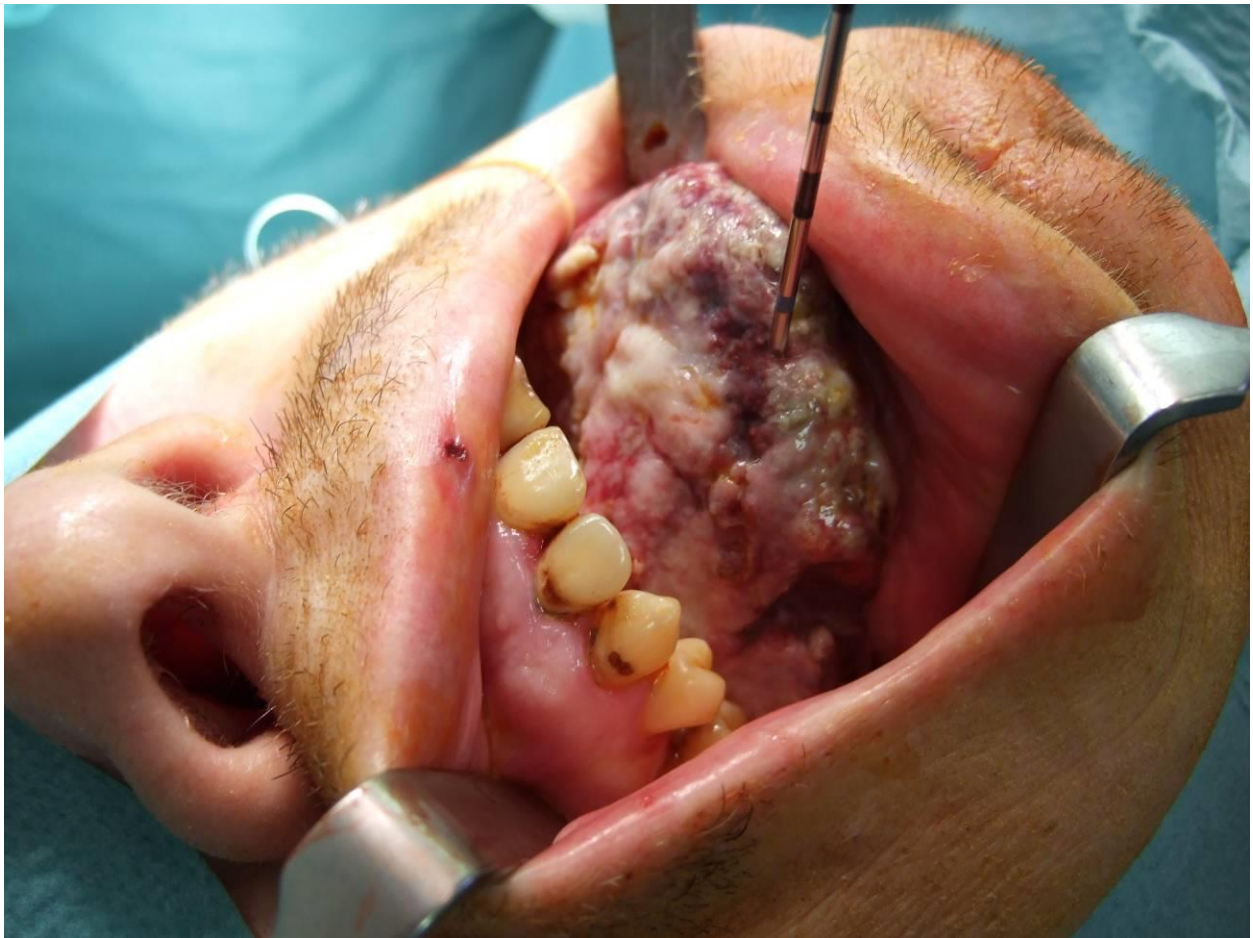


Abbildung 34: Intraoperativer Situs mit eingebrachtem Applikator Typ 150-T30.

Postoperative Komplikationen waren nicht zu verzeichnen. Die bildgebende Verlaufskontrolle wies am 7. postoperativen Tag eine zentrale Einschmelzung des Tumors auf (Abb. 35, S. 70). Der Patient berichtete über eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik und die Schmerzmedikation konnte reduziert werden (VAS von 8 auf 6). Nach 4 Wochen war die orale Aufnahme kleiner Mengen flüssiger Kost möglich. Eine geplante Bildgebung nach 1 Monat wurde durch den Patienten abgelehnt. Der Patient wurde ambulant onkologisch betreut und verstarb 2 Monate nach RFITT zu Hause. Die genaue Todesursache ist nicht bekannt.

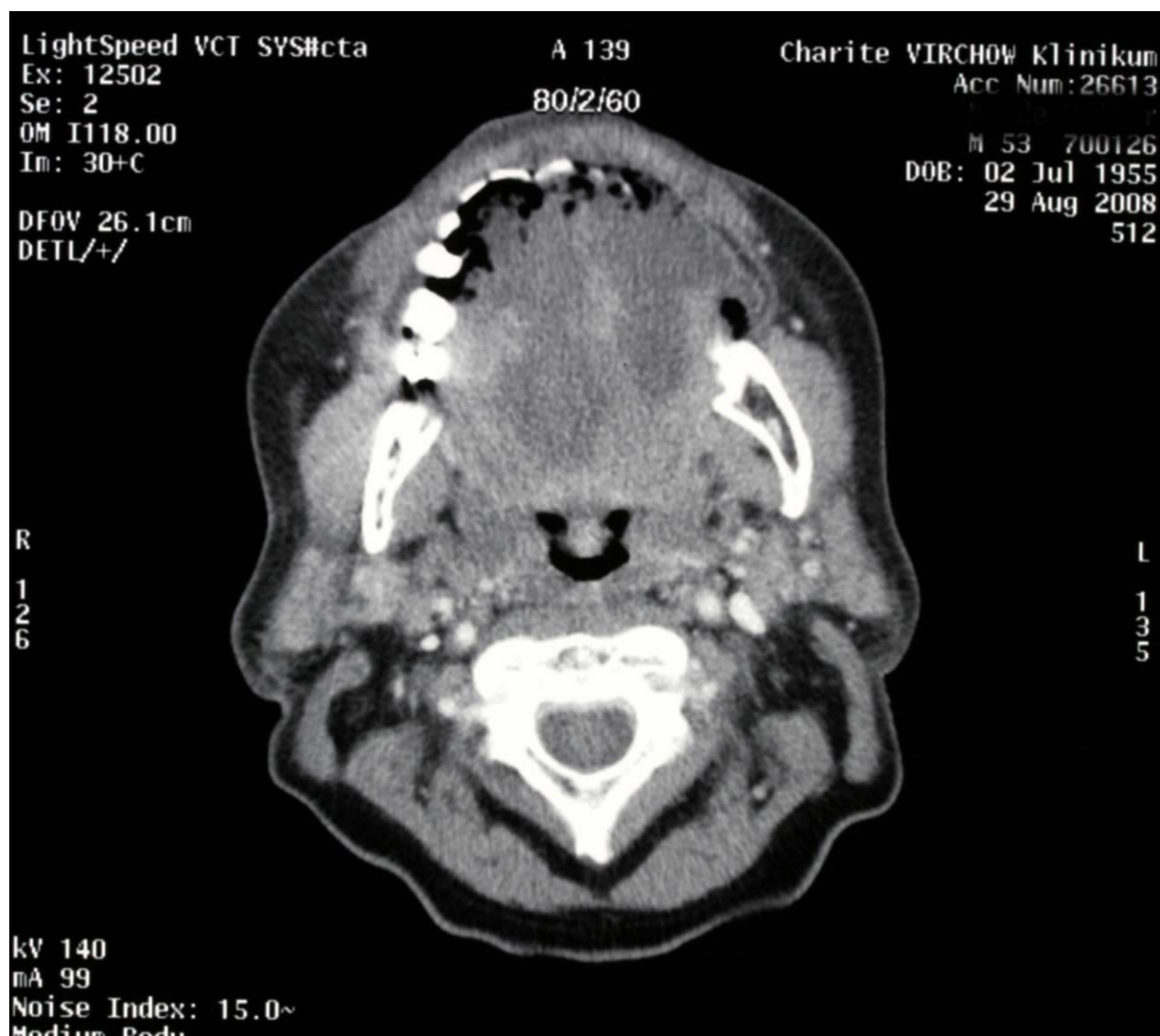


Abbildung 35: Verlaufskontrolle 7 Tage nach beidseitiger Ablation im Bereich der Zunge. Es zeigt sich die beginnende Nekrose im Bereich des Tumors.

In Tabelle 13 (S. 71) sind die Daten der drei behandelten Patienten zusammengestellt.

Tabelle 13: Darstellung der Patientencharakteristik, der Therapieparameter und der Therapieergebnisse

Pat./ Alter/ Sex	Lokalisation	Vorthherapie	TM-Größe [mm]	Anzahl d. Applikationen (Applikator)	Parameter Dauer [min]/ Leistung [Watt]	BOR	TTP [Monate]	OS [Monate]
1/ 52/ w	MuBo-Zunge	RCT, Ch, C, C	62 x 40	3 x 150-T30	6/ 40	PR	-	5
2/ 49/ m	MuBo	RT	42 x 32	2 x 150-T20	6/ 40	CR	9	18
3/ 53/ m	MuBo-Zunge	C, RCT	54 x 33	3 x 150-T30	6/ 40	PR	-	2

BOR: Best overall response, TTP: Time to progression, OS: Overall survival, MuBo: Mundboden, RT: Radiotherapie, RCT: Radiochemotherapie, Ch: Chirurgie, C: Chemotherapie, SD: stable disease, CR: complete response, PR: partiell response

4. Diskussion

Für Patienten mit fortgeschrittenen rezidivierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wird ohne Behandlung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 3-6 Monaten angegeben, wobei die 1-Jahres-Überlebensrate bei unter 20 % liegt (Kowalski et al. 2000, Al-Sarraf M. 1988). Bisherige Therapieansätze in dieser Situation haben einen palliativen Charakter und reichen von der Salvage-Chirurgie, der Aufsättigung der Bestrahlungsdosis, über interstitielle Therapieverfahren im Sinne der Brachytherapie bis zur Chemotherapie. Tatsache ist, dass durch die Ausreizung der bestehenden Möglichkeiten die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten im Durchschnitt nur auf 6-12 Monate erhöht werden kann (Pignon et al. 2000, Langer et al. 2007, Vermorken et al. 2008, Bourhis et al. 2010).

Das Ziel dieser Arbeit lag in der Evaluation des Einsatzes der Radiofrequenzablation bei Patienten mit lokalem Rezidiv oder Progress eines Plattenepithelkarzioms des Kopf-Hals-Bereichs unter besonderer Berücksichtigung der Mundhöhle nach Ausreizung der klassischen Therapieoptionen (Chirurgie und/oder Strahlentherapie und/oder Chemotherapie).

In den letzten Jahrzehnten erfolgte die systematische Auseinandersetzung mit dem Verfahren der interstitiellen Radiofrequenztherapie, die bei einer Reihe von Tumorentitäten heute einen festen Bestandteil der Therapie darstellt. Neben dem Einsatz bei malignen Tumoren der Niere, der Lunge, der Brust und des Skeletts hat sich insbesondere der Einsatz bei Metastasen der Leber als Standard durchgesetzt (Ruers et al. 2002, Abdalla et al. 2004, Posteraro et al. 2004, Adam et al. 2006, Grundmann et al. 2008, Berber et al. 2008, Thanos et al. 2008, Raman et al. 2009, Rocha et al. 2010, Illing et al. 2010, Kashima et al. 2010, Kurup et al. 2010, Flanders et al. 2010, Hess et al. 2011).

Dahingegen liegen zum Einsatz der Radiofrequenztherapie zur Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und insbesondere des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle nur wenige Veröffentlichungen vor (Owen et al. 2002, Owen et al. 2004, Liukko et al. 2006, Brook et al. 2008, Owen et al. 2011, Bäck et al. 2014, Owen et al. 2014). Zusammengefasst scheint es sich hierbei zunächst um die Erfahrung bei der Behandlung von 45 Patienten zu handeln. Es ist anzunehmen, dass es sich bei den

Publikationen der Arbeitsgruppe um Owen und Brook aus den Jahren 2002, 2004, 2008 und 2011 um das gleiche wiederholt beschriebene Patientengut handelt. Damit reduziert sich die Anzahl der in der Literatur beschriebenen Einsätze der RFA im Kopf-Hals-Bereich weltweit auf 33 Patienten. Dies wird in der neuesten Publikation von Owen und Mitarbeitern bestätigt (Owen et al. 2014).

In diesen Publikationen zum Einsatz der RFA im Kopf-Hals-Bereich wird ein äußerst heterogenes Patientengut beschrieben. Neben der auch von uns untersuchten Problematik des Rezidives von Plattenepithelkarzinomen der Zunge und des Mundbodens werden sowohl andere Lokalisationen (Tonsille, Kieferhöhle, Larynx, zervikale Lymphknotenmetastasen) als auch gänzlich differente Tumorentitäten (Basalzellkarzinom mit Infiltration der Schädelbasis, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Weichgewebssarkom, angiomatoides fibröses Histiozytom, Parotistumore und Melanome) behandelt. Eine differenzierte Darstellung der Therapie und der Ergebnisse entsprechend der Lokalisation als auch Entität findet nicht statt. Insgesamt scheinen aber in 11 Fällen die Zunge und in 2 Fällen der Mundboden therapiert worden zu sein.

Bei der Arbeitsgruppe um Owen und Brooks kam das monopolare RFA-System der Firma RITA Medical Systems Inc, Mountain View, Calif zum Einsatz. In ihrer ersten Publikation 2002 wurde als Zielparameter das Erreichen einer Temperatur im Tumor von mind. 50 °C über 10 Minuten definiert, wobei eine Energie zwischen 100 und 110 Watt eingesetzt wurde (Owen et al. 2002).

In ihrer zweiten Publikation aus dem Jahr 2004 beschreiben sie als Zielparameter das Erreichen einer intratumoralen Temperatur von 80-110°C, wozu Energieleistungen von 90-150 Watt genutzt wurden (Owen et al. 2004). Die Zieltemperatur wurde ohne Angaben von Gründen gegenüber der ersten Beschreibung verdoppelt.

In der dritten Arbeit, veröffentlicht von Brook 2008, wurde als Zielparameter zunächst die Temperatur im Tumor – analog zum zweiten Bericht der Arbeitsgruppe - von 110 °C angestrebt. Da in der peritherapeutischen CT-Kontrolle bei den ersten 5 Patienten jedoch eine Gas- bzw. Blasenbildung aufgrund von „Kochen und Verdampfen“ auftrat, wurde die Zieltemperatur wiederum auf 80-90°C gesenkt (Brook et al. 2008).

In ihrer Veröffentlichung 2011 beschreiben sie schließlich das Erreichen einer intratumoralen Temperatur von 60-100°C über mind. 10 Minuten ohne wissenschaftliche Erklärung der Werte als Ziel (Owen et al. 2011).

Liukko und Mitarbeitern beschreiben 2006 als zweite Arbeitsgruppe ihre Erfahrungen zum Einsatz der RFA im Kopf-Hals-Bereich (Liukko et al. 2006). Es handelt sich hierbei um die einzige Publikation zu dem auch von uns verwendeten bipolaren System der Firma Celon (Celon AG Medical Instruments, Teltow/Berlin, Deutschland). Die eingesetzten Therapieparameter rangieren hier zwischen 10 und 20 Watt bei einer Applikationszeit von 3 bis 20 Minuten, wobei auch hier Angaben zum Hintergrund der gewählten bzw. stattgehabten Parameter fehlen.

Die wenigen bisher publizierten Daten zum Einsatz dieser an sich auch im Kopf-Hals-Bereich vielversprechenden Technologie zeigen jedoch, dass grundsätzliche Untersuchungen hierzu fehlen, welches durch die benannten Autoren selbst bestätigt wird. Bereits 2004 wiesen Owen und Mitarbeiter nach ihren ersten positiven Ergebnissen in Hinsicht auf die Palliation, auf die Notwendigkeit der Evaluation der Methode im Tierversuch hin (Owen et al. 2004). Diese Forderung nach Erarbeitung grundlegender Therapieparameter wurde 2006 von Liukko und Mitarbeitern wiederholt, insbesondere nachdem mehrere Komplikationen beim Einsatz der RFA in der Nähe der A. carotis zu verzeichnen waren (Liukko et al. 2006). Insgesamt werden als Komplikationen ein blutungsbedingtes Versterben (Dissection der Karotis) und zwei Schlaganfälle (Verschluss der Karotis) angegeben.

In der aktuellsten Publikation zum Einsatz der RFA beim PECA im Kopf-Hals-Bereich aus dem Jahr 2014 mahnen die Autoren, dass eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Methode vor dem Einsatz an diffizilen Strukturen dringend angeraten ist, und erneut, dass grundlegende Untersuchungen fehlen und zeitnah zu erheben sind (Bäck et al. 2014, Owen et al. 2014).

Die Beobachtungen von Brooks und seiner Arbeitsgruppe, dass bei der Behandlung von Patienten bei einer Zieltemperatur von 110° C im Gewebe Gas- bzw. Blasenbildung aufgrund des „Kochen und Verdampfen“ auftreten, wurden bereits 1997 von Roggan und erneut 1999 von Zenev beschrieben (Roggan 1997, Zenev 1999). Sie stellten im

experimentellen Ansatz fest, dass es bei Temperaturen über 100°C zur Verdampfung intra- und extrazellulärer Flüssigkeit kommt und beschrieben dies als unerwünschte Nebenwirkung.

Sommer stellte schon 2004 dar, dass um einen Tumor (im Bereich der Leber) mit Hilfe der RF-Technologie vollständig zu zerstören, die entsprechende Läsion über einen definierten Zeitraum einer entsprechenden Temperatur ausgesetzt sein muss (Sommer 2004). Gefordert wird dabei - analog dem in der Chirurgie etablierten Sicherheitsabstand und der Ausdehnung des Planungsbereiches bei der Strahlentherapie - zusätzlich die Ablation einer Sicherheitszone über den Tumor hinaus. Sommer stellt in seiner Publikation weiter dar, dass das Therapieziel nur mit entsprechend definierten Zielparametern Rechnung getragen werden kann, die nach der Ausdehnung der zu behandelnden Raumforderung bestimmt werden.

Die hierzu notwendigen Kenntnisse in Bezug auf das zu behandelnde Gewebe und die einzusetzenden Therapieparameter sind im Bereich der Leber grundlegend erforscht (Posteraro et al. 2004, Adam et al. 2006, Grundmann et al. 2008, Thanos et al. 2008, Raman et al. 2009, Rocha et al. 2010, Kashima et al. 2010, Kurup et al. 2010, Hess et al. 2011).

Zu den Grundlagen des Einsatzes der RFA im Kopf-Hals-Bereich sind aber bisher nur zwei Publikationen verfügbar (Ge et al. 2009, Bucher et al. 2010).

Ge und Mitarbeiter befassten sich mit der Fragestellung der Behandlung der Schlafapnoe durch den Einsatz der RFA-Technologie (System ReFlex Ultra 55 Wand, ArthroCare Coro, Austin Texas, USA) im Bereich der Zunge (Ge et al. 2009). Dies ist gleichzeitig die einzige uns bekannte Publikation zum Einsatz der RFA im in-vivo-Modell, bei der die Tiere nicht direkt sondern erst drei Tage nach Ablation getötet wurden. Es wurden am Zungengrund von 5 Minischweinen mittels Nadelapplikator mehrfache RF-Ablationen mit niedriger Energie und kurzer Zeit (15-60 sec) vorgenommen, um durch narbige Umwandlung eine Schrumpfung zu generieren. Die Tiere wurden am dritten postinterventionellen Tag geopfert und sowohl makroskopische als auch mikroskopische Analysen vorgenommen. Auch wenn die Fragestellung eine andere war konnte gezeigt werden, dass kleine (zwischen 0,57 und 0,60 cm³),

homogene und reproduzierbare Läsionen erzeugt werden konnten. Histologisch zeigte sich am dritten Tag eine Nekrose, umgeben von normaler Muskulatur, welche in unseren Untersuchungen am Minischwein am 7. postinterventionellen Tag gezeigt werden konnte.

Eine weitere Publikation beschäftigt sich mit dem Einsatz der RFA ex-vivo (Schweinezunge) und in-vivo (Minischwein) zur Simulation von Tumorbehandlungen im Bereich der Zunge und der Gefäß-Nerven-Scheide (Bucher et al. 2010). Verwendet wurde der Hochfrequenzgenerator HiTT 106, Fa. Berchtold, Tuttlingen, Deutschland. Es wurden 60 Watt über 15, 30, 60, 120 und 300 s appliziert. Ex-vivo als auch in-vivo wurden bei höchster Leistung des Systems radiäre Ausdehnungen von maximal 30 mm erreicht.

Im in-vivo-Modell am Minischwein erfolgte der Zugang bei Bucher transkutan zum Zungengrund, wobei die Tiere direkt (wenige Stunden) nach der Behandlung geopfert wurden (Bucher et al. 2010). Die Autoren stellten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen im ex-vivo-Modell fest, dass mit zunehmender Applikationsdauer (bei festgelegter Leistung) im Bereich der Zunge zunehmende Areale reproduzierbar ablatiert werden können. Die Werte reichten von 9 x 15 mm (15 sec) bis 30 x 30 mm (300 sec). Ihre Ergebnisse im in-vivo-Modell deckten sich mit denen im ex-vivo-Modell.

Das von uns mit einer einzelnen Applikation maximal zu behandelnde Areal war ex-vivo deutlich kleiner (20 x 20 mm), was durch den Einsatz unterschiedlicher Systeme, anderer Energieleistungen und Einwirkzeiten zu erklären ist. Zusätzlich konnten wir im in-vivo-Modell bei einer längeren Beobachtungszeit eine deutliche Ausdehnung der Nekrosezone registrieren, die die langfristige biologische Reaktion auf die thermale Einwirkung widerspiegelt, aber immer noch unter den Ergebnissen von Bucher liegt (24x 24 mm).

In ihrer Untersuchung beschreiben Bucher et al. eine unkonstante Ausformung der Koagulation, insbesondere im Bereich von Gefäßen, die zu einer pilzförmigen Ablation führt (Bucher et al. 2010). Die Autoren erklären dies durch eine entsprechende Wärmeableitung. In unseren Versuchen zeigte sich dagegen sowohl am 7. als auch am 14. Tag ein fast gleichförmiges Ablationsgebiet. Bis zum 7. Tag konnten wir noch ein

erhaltenes, jedoch thrombosiertes Lumen der A. lingualis darstellen, was gegen eine therapierelevante Wärmekonvektion kleinerer Gefäße sprechen würde. Bis zum 14. Tag zeigte sich zudem in unseren Untersuchungen eine gleichförmige Ausformung der Narbe mit komplettem Verschluss des Gefäßes. Diese Ergebnisse werden von den Untersuchungen von Pereira und Mitarbeitern unterstützt, die am Lebermodell durch immunhistologische Assays zeigen konnten, dass kurz nach Ablation im Bereich der Leber DNA-Strangbrüche in Zellen in direkter Umgebung von Gefäßen zu verzeichnen sind (Pereira et al. 2004).

Auch die Arbeit von Lu und Mitarbeitern unterstützt unsere Ergebnisse (Lu et al. 2002). Diese beschreiben beim Einsatz an der Leber, dass der gewebeschädigende Effekt der Thermoablation durch den Wärmeabtransport von Blutgefäßen limitiert sein kann. Dies hätte zur Folge, dass in der Umgebung größerer Gefäße Tumorzellen keiner ausreichenden Temperatur ausgesetzt und somit nicht effektiv geschädigt würden. Er stellt aber fest, dass dieser von ihm als „heat sink effect“ bezeichnete Vorgang erst bei Gefäßen von über 3 mm Durchmesser auftritt.

Es scheinen andere Erklärungen für die ungleichförmige Ausformung der Nekrose möglich (Bucher et al. 2010). Zum einen wurde in dem Versuch von Bucher im Gegensatz zu unseren intern gekühlten Sonden ein System mit externer Wasserkühlung benutzt. Die Autoren beschreiben eine „...Ausbreitung der Kühlflüssigkeit entlang der interstitiellen Räume...“, was eine unkontrollierte Ableitung der Wärme erklären würde. Zum anderen wurden in unserer Versuchsreihe Ergebnisse nicht sofort nach der thermischen Applikation sondern im Verlauf von 7 und 14 Tagen erhoben, so dass sich die auf zellulärer Ebene gesetzten Schädigungen etablieren konnten.

Sowohl unsere Ergebnisse als auch die von Bucher zeigen jedoch übereinstimmend, dass reproduzierbare Areale der Zunge therapiert werden können, auch wenn die Ausdehnung der Bereiche aufgrund der unterschiedlichen Systeme, der eingesetzten Energieleistung und Einwirkungszeit unterschiedlich ausfallen. Dies deckt sich mit der in-vivo Untersuchung von Pereira und Mitarbeitern, die 4 verschiedene RFA-Systeme in Hinsicht auf die zu erreichende Ablationszone in der Leber am Minischwein verglichen. (Pereira et al. 2004). Vergleichbar mit der Untersuchung von Bucher und Mitarbeitern

wurden die Tiere kurz (2 Stunden) nach der Behandlung geopfert. Die erzielten radiären Ablationswerte lagen zwischen 2,3 und 3,44 cm.

Pereira und Mitarbeiter beschreiben in ihren Versuchen eine zentrale weiße Zone der kompletten Nekrose und eine sich anschließende rote Zone der Hyperämie (Pereira et al. 2004). Sie postulierten, dass nur die Zone der kompletten Nekrose als sichere Ablation zu gelten hat, obwohl sie auch schon bei Opferung der Tiere kurz nach Einsatz der RFA im Bereich der Hyperämie Schäden auf zellulärer Ebene beobachteten.

In unserer Untersuchung wurden, um die biologische Auswirkung der RF-Ablation über die Zeit zu evaluieren, die Tiere erst nach 7 bzw. 14 Tagen geopfert und das Zielorgan der Zunge entsprechend makroskopisch und mikroskopisch untersucht. Vergleichbare Untersuchungen liegen in der Literatur bisher nicht vor.

Es zeigten sich nach 7 und 14 Tagen im porcinen Modell deutlich größere abladierte Bereiche gegenüber dem ex-vivo-Modell. Im in-vivo-Modell fanden wir mit den identischen Therapieparametern von 40 Watt über 6 Minuten bei der Benutzung der Sonde 150-T20 Werte, die um 9 % (Länge), 20 % (radiäre Ausdehnung) bzw. sogar 47 % (Volumen) über dem ex-vivo-Modell lagen.

Zu erklären ist dies am ehesten damit, dass im ex-vivo-Modell, die über die direkte Nekrose hinausgehenden Schäden im Gewebe naturgemäß nicht detektiert werden können. Eine entsprechende biologische Reaktion auf die thermische Behandlung war nicht möglich. Diese sich der direkten Nekrose anschließende rote Zone der Hyperämie konnte von Pereira und Mitarbeitern an der Leber und Bucher und Mitarbeitern an der Zunge im in-vivo-Modell bei Opferung der Tiere wenige Stunden nach Ablation beschrieben werden (Pereira et al. 2004, Bucher et al 2010). Beide interpretierten sie als nicht sicher behandelten Bereich, da in der mikroskopischen Untersuchung nach Opferung der Tiere in der weißen Zone eine komplette zelluläre Destruktion, in der roten Zone zu diesem frühen Zeitpunkt der biologischen Reaktion aber nur Schäden auf zellulärer Ebene zu beobachten waren.

In unseren Versuchen konnten wir nach 7 Tagen hingegen eine fortschreitende Reaktion auf den thermischen Schaden im Bereich der roten Zone beobachten, die

analog zu der von Pereira und Mitarbeitern als sicher abladiert beschriebenen weißen Zone eine komplette Nekrose ergab. Bis zum 14. Tag sahen wir einen entsprechenden narbig-fibrotischen Umbau in gleicher Ausdehnung.

In der postablativen Bildgebung beim Menschen mittels CT nach 7 Tagen zeigte sich in den Fällen, in denen der Tumor von gesundem Gewebe umgeben war, ein Kontrastmittel anreichernder Saum. Dieser wird auch von anderen Autoren bei interstitiellen hyperthermalen Therapieverfahren wie der RFA und der LITT, aber nicht nach Einsatz der Brachytherapie beschrieben (Raman et al. 2000, Sercarz et al. 2010, Owen et al. 2011). Bei dem Patienten mit der kompletten tumorösen Infiltration der Zunge (Fall Nr. 3), konnte dieser anreichernde Randsaum nicht dargestellt werden. Dieser kontrastreiche Randbereich hatte bei den von uns durchgeführten Untersuchungen eine Breite von 3-4 mm und scheint damit der makroskopisch und mikroskopisch beschriebenen roten Zone der Hyperämie nach 7 Tagen im in-vivo-Modell zu entsprechen. Da sich diese Reaktion - Hyperämie in vivo, Anreicherung im Randbereich bei Patienten - in nicht tumorösem Gewebe zeigte, könnte dieses Phänomen vielleicht als bildgebender Parameter zur Beurteilung der „Ablation im Gesunden“ dienen.

Laut Dodd und Mitarbeitern ist die Sicherheit der RFITT bei Tumoren der Leber über 5 cm unter Berücksichtigung einer ausreichenden Sicherheitszone nicht sicher zu gewährleisten, da derzeit die maximale zu erzielenden Therapiezone auf 7 cm beschränkt ist (Dodd et al. 2001). Diese Angaben liegen deutlich über denen von Bucher et al. als auch unseren bei einer einzelnen Ablation, was am ehesten auf die dichtere Struktur der Zungenmuskulatur gegenüber dem Leberparenchym zurückzuführen ist.

Dodd und Mitarbeiter beschreiben im Weiteren, dass bei größeren Tumoren das wiederholte Einbringen der Sonden und die mehrmalige Durchführung der einzelnen Ablationen einen erhöhten Unsicherheitsfaktor mit sich bringt. Er schlussfolgert, dass die Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Ablation in kurativer Intention bei Lebertumoren größer 5 cm derzeit nur begrenzt erfolversprechend ist. Hier muss aber berücksichtigt werden, dass heute mit modernen bipolaren TFA-Generatoren die gleichzeitige Nutzung mehrerer Applikatoren im Zusammenspiel möglich ist.

So beschreiben Parikh und seine Koautoren die erfolgreiche Ablation von Herden im Bereich der Leber von bis zu 15 cm Durchmesser (Parikh et al. 2002). Auch für den Kopf-Hals-Bereich werden größere Areale beschrieben. Brooks et al. behandelten Tumoren bis 5 cm mit einer, bis 7,3 cm mit zwei und Tumore größer 8,5 cm mit 4 Ablationen. Auch wir konnten zeigen, dass durch den mehrfachen kontrollierten Einsatz der RFA durchaus Tumore größer als 5 cm zu behandeln sind. Wir konnten Tumoren bis zu einer Ausdehnung von 62 x 40 mm mittels dreifacher Ablationen in einer Sitzung suffizient therapieren.

Gleichzeitig muss aber festgehalten werden, dass für interstitielle Therapieverfahren die kurative Erfolgsaussicht der Behandlung „großer Tumormasse“ generell deutlich sinkt (Dodd et al. 2001, Parikh et al. 2002).

Typischerweise erfolgt der Einsatz der interstitiellen thermalen Therapieverfahren unter bildgebender Kontrolle, wobei gerade für die Ablation im Bereich der Leber insbesondere die Sonographie oder die MRT zur Kontrolle der erzielten Ablationsvolumina genutzt wird (Leyendecker et al. 2002, Stroszczyński et al. 2004). Bei den meisten Publikationen zur RFA im Kopf-Hals-Bereich wurde intraoperativ mittels CT die korrekte Lage der Sonde dann kontrolliert, wenn es sich um nicht-visuell oder nicht-digital zugängliche Bereiche wie zum Beispiel den Bereich der Schädelbasis handelt (Bockmühl et al. 1996, Brook et al. 2008).

Nach unseren Erfahrungen, die sich mit denen der anderen Arbeitsgruppen decken, lässt sich aber im Bereich der gut zugänglichen Strukturen der Mundhöhle und insbesondere der Zunge die korrekte Lage gut visuell und digital erfassen, was eine deutliche Vereinfachung der Abläufe gegenüber der intraoperativen Lagekontrolle durch die CT oder MRT bedeutet (Brook et al. 2007, Owen et al. 2011, Owen et al. 2014).

Die Sonographie war unserer Erfahrung nach bei der komplexen deutlich durch Tumor und Vorbehandlung alterierten Anatomie nicht zielgerichtet nutzbar, was von Owen und Mitarbeitern in ihrer letzten Publikation bestätigt wurde (Owen et al. 2014). Dies deckt sich mit der Arbeit von Richards und Mitarbeitern, die schon zur Beurteilung des

Primarius im Bereich der Mundhöhle vor Therapie die diagnostische Sicherheit der transkutanen oder enoralen Sonographie als gering einstufen (Richards et al. 2007).

Es wird kontrovers diskutiert, welches bildgebende Verfahren die höchste Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung des Therapieerfolges nach interstitieller Thermotherapie besitzt. Während der MRT die beste radiologisch-pathologische Übereinstimmung zugesprochen wird, erlaubt unserer Meinung nach auch die CT - insbesondere nach intravenöser Kontrastmittelgabe - eine verlässliche Abschätzung des abladierten Areals (Raman et al. 2000, Owen et al. 2014). Bockmühl et al. beschreiben in Ihrer Untersuchung zur LITT in den Verlaufskontrollen mittels MRT im zentralen Bezirk der Ablation im Gegensatz zur Voruntersuchung eine fehlende Kontrastmittelaufnahme, während im Randbereich ein verstärktes Kontrastsignal zu verzeichnen war (Bockmühl et al. 1996). Dies deckt sich mit unseren Erfahrungen mit der kontrastmittelunterstützten CT bei den frühen Kontrollen nach 7 Tagen.

Bockmühl und Mitarbeiter stellten zusätzlich eine konstante Nekrosezone nach Ablation im Bereich der Schädelbasis bis zu 3 Monate nach Therapie fest (Bockmühl et al. 1996). Diese Erfahrungen machten auch Owen und Mitarbeiter, die keine von der Chemo- oder Strahlentherapie bekannte Schrumpfung der Tumore sahen (Owen et al. 2011, Owen et al. 2014). Sie beschrieben ebenfalls eine konstante Größe der behandelten Areale mit einer zunehmenden zentralen Verflüssigung oder Fibrose. Da sie sogar eine anfängliche Zunahme der behandelten Areale verzeichneten, verzichteten sie auf das Anwenden der klassischen RECIST-Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges und forderten eine neue Klassifikation zur Beurteilung interstitieller Therapieverfahren.

Auch von uns konnte in den bildgebenden Verlaufskontrollen beim Menschen, entgegen der makroskopischen Ergebnisse im in-vivo-Modell an der „gesunden“ Schweinezunge, kein narbiger Umbau oder Schrumpfung nach RFA-Therapie von Tumoren dargestellt werden. Entgegen dem Einsatz der Strahlentherapie respektive der Brachytherapie haben wir es beim Einsatz der RFA aber auch mit einer direkten hitzebedingten und nicht erst konsekutiv einsetzendem Zellsterben zu tun, was eine zentrale Verflüssigung der Tumormassen erklärt.

Wie oben bereits dargestellt könnte aber der von allen Arbeitsgruppen beschriebene Kontrastmittel aufnehmende Randsaum in der frühen bildgebenden Verlaufskontrolle zukünftig eventuell als Erfolgskriterium gewertet werden (Bockmühl et al. 1996, Brook et al. 2008).

Die Arbeitsgruppen von Brook und Liukko beschreiben beim Einsatz der RFA für den extraoralen (transkutanen) Zugang wiederholt das Auftreten schwer behandelbarer Fisteln (Liukko et al. 2006, Brook et al. 2008). Auch für die Salvage-Chirurgie, die LITT und die Brachytherapie sind diese Nebenwirkungen bekannt (Bockmühl et al. 1996, Agra et al. 2003, Dequanter et al. 2011, Bartochowska et al. 2012).

Während solche Fisteln bei den Untersuchungen von Bucher et al. zum Einsatz der RFA nach früher Tötung der Tiere wie zu erwarten nicht beschrieben wurden, konnten wir entsprechende Komplikationen im längerdauerndem Tierversuch beobachten (Bucher et al. 2010). Beim Einsatz über einen transkutanen Zugang der Sonde entwickelte ein Tier bis zum 7. Tag ein ausgeprägtes Ödem, das bis nach subkutan reichte. Bei dem zweiten Tier hatte sich bis zum 14. Tag eine einschmelzende Nekrose mit Fistelbildung submental im Bereich der Eintrittsstelle der Sonde gebildet. Da ein entsprechender Sicherheitsabstand zur Haut gewählt wurde, halten wir eine direkte Nekrose der Haut für unwahrscheinlich. Wir interpretieren das Geschehen eher, wie aus der klinischen Routine bekannt, als fortschreitendes Abszessgeschehen mit folgender Nekrose der Haut und spontaner Entlastung. Bei den transoralen Zugängen im Tierversuch waren solche Komplikationen nicht zu verzeichnen, was einen spontanen Abfluss des nekrotischen Materials vermuten lässt. Auch bei der Behandlung der Patienten, bei denen aufgrund der Ergebnisse rein transorale Zugänge gewählt wurden, zeigten sich keine entsprechenden Komplikationen. Eine Drainage über die exulzierenden Tumoren könnte hier ebenso die Erklärung sein. In der aktuellen Publikation der Arbeitsgruppe um Owen wird diese Theorie unterstützt: eine Penetration intakter Haut mit den RFA-Sonden sollte vermieden werden, da hierdurch Fisteln und Nekrosen im Bereich des Stichkanals auftreten können (Owen et al. 2014).

Die Arbeitsgruppe um Owen als auch Liukko beschreiben Komplikationen beim Einsatz der RFA in der Nähe der A. carotis, sowohl in Form von Verschlüssen die zu Schlaganfällen führen als auch von akuten, nicht beherrschbaren Blutungen (Owen et

al. 2004, Likko et al. 2006, Owen et al. 2014). Obwohl angenommen wird, dass durch den hohen Fluss in größeren Gefäßen eine hohe Wärmekonvektion erfolgt, konnte die Arbeitsgruppe von Pereira schon nach Opferung der Tiere zwei Stunden nach Ablation Schäden auf zellulärer Ebene in direkter Nachbarschaft zu Gefäßen darstellen.

Lu et al. beschreiben dass der gewebeschädigende Effekt der Thermoablation prinzipiell durch den Wärmeabtransport größerer Gefäße limitiert ist, dass es bei andauernder Energiezufuhr aber dennoch zu einer Schädigung der Gefäßwand mit der Folge unkontrollierbarer Blutungen kommen kann (Lu et al 2002).

In unseren in-vivo-Untersuchungen zeigte sich auch im äußersten Randbereich nach Ablation im Bereich der der A. lingualis bis zum 7. Tag makroskopisch eine Thrombosierung. Mikroskopisch war das Gefäß im Aufbau zwar noch intakt, stand aber inmitten einer kompletten Nekrose. Bis zum 14. Tag war eine komplette Okklusion des Gefäßes zu verzeichnen. Dies wird durch die Feststellung bestätigt, dass sich beim beidseitigen Einsatz der Ablation bis zum 7. Tag eine komplette Nekrose der anterioren Zunge entwickelte, was auf den beidseitigen Verschluss der A. lingualis schließen lässt.

Übertragen auf die A. carotis lässt sich somit, trotz höherer Wärmekonvektion aufgrund höheren Blutflusses, die akute Blutung bzw. der Verschluss mit nachfolgendem Apoplex durchaus als die von uns an kleineren Gefäßen dargestellte thermische Schädigung der Gefäßwand oder des direkt umgebenden Gewebes verstehen. Dies insbesondere, wenn durch vorherige Ausreizung der Strahlendosis eine entsprechende Schädigung der Gefäßwand und des umliegenden Gewebes mit in Betracht gezogen wird. Die beschriebenen Komplikationen - ein Versterben nach Blutung aus der A. carotis sowie zwei Schlaganfälle im Mediastromgebiet - scheinen daher erklärbar.

Dies deckt sich mit der letzten Publikation von Bäck und Mitarbeitern, die bis zum Vorliegen näherer Untersuchungen zum Einfluss der RFA auf Gefäße von einem Einsatz in ihrer direkter Nähe abraten (Bäck et al. 2014).

Gerade in der Situation nach vorheriger Chirurgie und Strahlentherapie besteht im Bereich des Unterkiefers bei jeglicher Intervention die Gefahr der Entwicklung einer infizierten Osteoradionekrose (ORN), die in der Literatur mit bis zu 40% angegeben wird

(Reuther et al. 2003, Chrcanovic et al 2010). In unseren eigenen Daten von 540 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich konnten wir zeigen, dass nach stattgehabter Radio(chemo)therapie selbst kleinere dentoalveoläre Eingriffe (Zahnextaktionen) durch ein dramatisch erhöhtes diesbezügliches Risiko (20 %) belastet sind (Hossamo 2014). Zusätzlich fanden wir, dass sich bei zwei von vier Patienten (50 %) eine infizierte Osteoradionekrose entwickelte, bei denen in der Rezidivsituation eine Brachytherapie durchgeführt wurde.

Auch andere Autoren berichten über das Auftreten der infizierten ORN beim Einsatz der Brachytherapie (Klein et al. 1998, Glatzel et al. 2002, Rudzianskas et al. 2012). Weder für die LITT oder die RFA wurden entsprechende Komplikationen bisher beschrieben.

In unserem porcinen in-vivo-Modell zeigte sich jedoch nach beidseitiger Ablation der Zunge an Tag 14 eine weitflächige Nekrose der den Unterkiefer lingual bedeckenden Schleimhaut. Diese Freilegung hätte bei bestrahltem Knochen im längeren Verlauf sicher zu einer schwer therapierbaren infizierten ORN geführt.

Übereinstimmend wird in den vorhandenen Publikationen zur interstitiellen hyperthermen Therapie von einer schnellen Verbesserung der Symptome berichtet (Bockmühl et al. 1996, Paiva et al. 2000, Owen et al. 2002, Owen et al. 2004). Eine genauere Definition fehlt allerdings ebenso wie standardisierte Erhebungen zur Lebensqualität.

Bei zwei der drei in dieser Arbeit therapierten Patienten konnte eine Reduktion der Schmerzen nach VAS um mindestens 2 Punkte erreicht werden. Gleichzeitig sahen wir, dass durch die Reduktion der Tumorlast bei den zwei Patienten, die anfänglich keinerlei Nahrung zu sich nehmen konnten, posttherapeutisch die Fähigkeit zumindest flüssige Kost zu schlucken, bestand. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von den Arbeitsgruppen um Owen und Liukko, die über eine erfolgreiche Palliation bei allen Patienten durch Tumormassenreduktion mit entsprechender Schmerzlinderung und Verbesserung der Schluckfunktion berichten (Owen et al. 2002, Owen et al. 2004, Liukko et al. 2006, Brooks et al. 2008, Owen et al. 2014).

Die Aussagen zum Therapieerfolg der RFA sind aufgrund der oben beschriebenen Heterogenität in Bezug auf die Lokalisation, Ausdehnung und Tumorentität im bisher behandelten Patientengut schwer zu interpretieren und noch schwerer mit anderen Therapiemodalitäten zu vergleichen.

In der Situation des Rezidivs nach Chirurgie und/oder Strahlentherapie eignen sich aufgrund der Ausdehnung, der Vorschädigung des Gewebes oder des schlechten Allgemeinzustandes nur die wenigsten Patienten für den therapeutischen Ansatz der Rettungschirurgie (Johansen et al. 2000, Chung et al. 2014, White et al. 2013). In einem Kollektiv von 99 Patienten mit Rezidiv eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle sahen Schwartz und Mitarbeiter weniger als ein Drittel (27 Patienten) für eine Salvage-Chirurgie geeignet (Schwartz et al. 2000). Ähnliche Ergebnisse werden von Dequanter et al. berichtet, wobei sie gleichzeitig eine Komplikationsrate bei zum Teil aufwendigen Rekonstruktionen von 37,5 % angeben (Dequanter et al. 2011). Übereinstimmend berichten beide Autoren über eine geringe Verbesserung der Prognose - ein erneuter Krankheitsprogress war bei Dequanter bei 42 % der Patienten schon innerhalb von 4 Monaten zu verzeichnen, bei Schwartz lag die Heilungsrate bei 21 %.

In ausgesuchten Fällen kann eine Re-Bestrahlung evaluiert werden. Im Rahmen der RTOG 9610- und 9911-Studie konnte für Patienten mit Rezidiv im vorherigen Bestrahlungsfeld (nach vorheriger Gabe von mind. 45 Gy) durch Aufsättigung der Strahlendosis um 60 Gy bei gleichzeitiger Gabe von 5-FU und Hydroxiura bzw. Cisplatin und Paclitaxel ein medianes Überleben von 8,5 bzw. 12,1 Monaten erreicht werden. Die Früh- als auch Spättoxizität Grad 4 war dabei nach Meinung der Autoren mit rund 20 % bzw. 8 % tolerabel. Die Mortalität lag bei 5 % und 8 %. (Spencer et al. 2008, Langer et al. 2007)

Lokale und lokoregionäre Rezidive nach Ausreizen der chirurgischen und strahlentherapeutischen Möglichkeiten sind ebenso wie die disseminierte Metastasierung das klassische Einsatzgebiet der systemischen Chemotherapie. Typische Medikamente beim PECA im Kopf-Hals-Bereich sind Methotrexate, Cisplatin, 5-FU und Docetaxel (Dreyfuss et al. 1996, Al-Sarraf et al. 1988, Jacobs et al. 1992, Catimel et al. 1994, Couteau et al. 1999).

Durch Kombination der verschiedenen Zytostatika können höhere Ansprechraten erzielt werden, für den jahrzehntelangen Goldstandard Cisplatin und 5-FU wurde in mehreren Phase III-Studien über Remissionen von durchschnittlich 30 % berichtet (Clavel et al. 1994). Trotz der Verbesserung im Ansprechverhalten konnte jedoch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben erzielt werden. Das mediane Überleben wurde mit 8,7 und 8,1 Monaten angegeben. Erst durch das Hinzufügen eines dritten Medikamentes (Cetuximab) zum Standard Cisplatin und 5-FU konnte 2008 im Rahmen der EXTREME-Studie mit 442 Patienten erstmals eine signifikante Verbesserung im Überleben von 7,4 auf 10,1 Monate gezeigt werden, ohne dass das Nebenwirkungsprofil verschlechtert, gegenüber dem Standard aber auch nicht verbessert wurde. (Vermorken et al. 2008).

Im Kopf-Hals-Bereich ist heute die interstitielle Strahlentherapie das meistevaluierte Verfahren. Technisch kann hier zwischen der high-dose-BT mit Strahlendosen von bis zu 12 Gy/Stunde, der low-dose-BT und der pulsed-dose BT mit stündlichen Energieabgaben von weniger als 1 Gy unterschieden werden (Wierzbicka et al. 2014).

Für die Brachytherapie werden 1- und 2-Jahresüberlebensraten zwischen 10 – 40 % und 17 – 20 % beschrieben. Gleichzeitig zeigte sich aber auch eine Komplikationsrate von bis zu 35 %, wobei immer wieder über das Auftreten von Fisteln und Osteoradionekrosen berichtet wird. Das mediane Überleben wird mit einer breiten Spanne zwischen 6 und 19 Monaten angegeben (Klein et al. 1998, Glatzel et al. 2002, Meyer et al. 2010, Bartochowska et al. 2012, Bartochowska et al. 2013).

Für die laser-induced thermal therapy (LITT) mittels Nd:Yag-Laser bei Rezidiven im Kopf-Hals-Bereich stehen ebenfalls einige wenige Arbeiten zur Verfügung. Hervorzuheben ist hier die Arbeit von Sercarz und Mitarbeitern, die durch Applikation von oberflächlichem und/oder interstitiellem Laserlicht mit einer Energie von 50 Watt eine Ansprechrate von 78 % und ein medianes Überleben von 19,61 Monaten erzielen konnten (Sercarz et al. 2010). Das Überleben nach 19,6 Monaten wird mit 37 % angegeben.

Diese Ergebnisse konnten jedoch selbst bei konkomitantem Einsatz einer Chemotherapie durch andere Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden (Paiva et al. 2000).

Das mediane Überleben lag in den weiteren Untersuchungen – soweit angegeben – unter 10 Monaten (Bockmühl et al. 1996).

Zusammenfassend bestätigen sich für alle dargestellten Therapieoptionen mediane Überlebensraten von unter einem Jahr, wobei die Daten für die RFA mit etwa 4 Monaten am niedrigsten liegen, sich aber mit unseren Daten decken. Das Überleben unserer drei behandelten Patienten lag bei zwei, 5 und 18 Monaten. Hierbei ist aber im Vergleich zu den anderen beschriebenen Modalitäten die geringe Anzahl der mit diesem System behandelten Patienten sowie die negative Auslese zu berücksichtigen. So handelt es sich in unserer Untersuchung bei den zwei Patienten mit frühzeitigem Versterben um Patienten mit Progress unter bzw. mit Rezidiv innerhalb von wenigen Monaten nach RCT. Für alle oben dargestellten Therapieoptionen zeigen sich für diese Patienten ebenfalls extrem schlechte Ergebnisse bzw. gelten von vornherein als Kontraindikation.

5. Zusammenfassung

Jährlich erkranken weltweit mehr als 600.000 Patienten an einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, über die Hälfte entwickelt nach primärer Therapie ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv. In dieser Situation sind durch zunehmende Tumormassen bedingte Symptome für den Patienten belastend: schwer beherrschbare Schmerzen, die Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme und der daraus resultierende Gewichtsverlust bis zur Kachexie als auch die Einengung der Atemwege bis zum drohenden Tod durch Ersticken.

Die bisher mögliche Verbesserung der Lebenserwartung von 3-6 Monaten ohne Therapie auf maximal 6-12 Monaten durch Ausnutzung aller zur Verfügung stehenden Optionen zeigt die dringende Notwendigkeit neuer Therapiestrategien, und sei es in palliativer Intention.

Die Radiofrequenztherapie stellt heute einen integralen Bestandteil in der Behandlung verschiedener Tumoren dar, mittlerweile sind über 5000 Artikel zum Einsatz dieser Technik publiziert. Zum zielgerichteten Einsatz bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich liegen 10 Veröffentlichungen bei insgesamt 33 Patienten vor. Aufgrund dramatischer, bis zum Tode führender Komplikationen, wurde die grundlegende Evaluation dieser Technik im Tiermodell angemahnt, die bislang aber noch nicht veröffentlicht sind.

In dieser Arbeit wurden erstmals aufeinander aufbauende Daten zum Einsatz der Radiofrequenztherapie für das PECA der Mundhöhle ex-vivo (porcine Zunge), in-vivo (Minischwein) und am Patienten untersucht. Während in den verfügbaren in-vivo-Versuchen die Tiere kurz nach Therapie geopfert wurden, wählten wir erstmalig einen Nachbeobachtungszeitraum von 7 und 14 Tagen, um die biologische Auswirkung der Therapie im Verlauf zu beurteilen.

Im ex-vivo-Modell konnten wir entsprechend der Literatur konstante Ablationszonen reproduzieren. In-vivo ergaben sich jedoch bisher noch nicht in diesem Ausmaß publizierte Abweichungen der Werte, die um bis zu 47 % höher lagen, da sich die über die direkte Nekrose hinausgehenden Schäden im Gewebe erst im Verlauf etablieren konnten. Diese sich der direkten Nekrose anschließende Zone der Hyperämie wurde

bisher als nicht sicher ablatiert angesehen. In unserem längeren Untersuchungszeitraum (porcines in-vivo-Modell) konnten wir jedoch auch für diesen Bereich eine Nekrose und anschließend einen narbigen Umbauprozess zeigen, was den um fast 50 % größeren therapeutischen Bereich ausmachte.

In der bildgebenden Verlaufskontrolle ergab sich ein auch schon von anderen Autoren beim Einsatz interstitiellen hyperthermalen Therapieverfahren beschriebener Kontrastmittel anreichernder Randsaum. In unserer Untersuchung war dieser aber nur bei Ablationen bis in das gesunde Gewebe zu verzeichnen und hatte eine Breite von 3-4 mm entsprechend der Zone der Hyperämie im porcinen in-vivo-Modell. Ob diesem Phänomen zukünftig als bildgebender Erfolgsparameter zur Beurteilung der „Ablation im Gesunden“ dienen kann, muss weiter evaluiert werden.

Übereinstimmend mit der Literatur sahen wir keine narbige Schrumpfung sondern eine zentrale Nekrose des behandelten Areales, was durch eine direkte hitzebedingte Nekrose und nicht erst konsekutiv einsetzendes Zellsterben zu erklären ist.

Nach transkutanem Einsatz der RFITT wurden schwer behandelbare Fisteln beschrieben. Im porcinen Modell etablierte sich eine einschmelzende Nekrose mit Fistelbildung im Bereich der Eintrittsstelle der Sonde. Diese Komplikation war beim transoralen Zugang weder im Tierversuch noch beim Menschen zu verzeichnen. Daher stimmen wir mit der aktuellen Literatur überein, dass im Kopf-Hals-Bereich die Penetration intakter Haut mit den RFA-Sonden vermieden werden sollte.

Beim Einsatz der RFA in der Nähe der A. carotis traten schwerste Komplikationen auf. Obwohl bisher eine Schädigung der Gefäßwand aufgrund der vermeintlich hohen Wärmekonvektion als unwahrscheinlich angesehen wird konnten wir zeigen, dass kleinere Arterien auch im Randbereich der Ablation bis zum 7. Tag thrombosiert und bis zum 14. Tag komplett okkludiert waren. Mikroskopisch zeigten sich diese Gefäße von einer kompletten Nekrose umgeben. Eine entsprechende Schädigung der Gefäßwand und des umliegenden Gewebes durch vorrangegangene Therapien berücksichtigt könnten schon kleinere Traumen zu einem Einriss mit fataler Blutung führen.

Wir beobachteten beim Einsatz der RFA erstmals eine Nekrose der den Unterkiefer bedeckenden Schleimhaut. Unter Berücksichtigung einer vorherigen Ausnutzung der

Strahlenreserven postulieren wir daher auch für diese Technik die Gefahr der Ausbildung einer Osteoradionekrose.

Dennoch konnten auch wir mit dem Einsatz der RFITT eine schnelle Reduktion der Tumorlast erzielen, was sich klinisch in einer Verbesserung des Schluckens und einer Reduktion der Schmerzen darstellt. Diese kurzfristig zu erzielende Verbesserung der Lebensqualität kann, insbesondere in Anbetracht der nur kurzen Lebenserwartung, nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Ergebnisse und Risikoprofile zeigt die RFITT bei konventionell austherapierten Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs somit nichtsdestotrotz einen vielversprechenden Therapieansatz:

1. Mit Hilfe der RFITT können reproduzierbare Areale abladiert werden, die zudem signifikant über den ex-vivo zu erzielenden Werten liegen.
2. Ein kontrastreicher Randbereich in der bildgebenden Verlaufskontrolle nach RFITT könnte zukünftig vielleicht als Erfolgskriterium gelten.
3. Der transorale Zugang zur Zunge ist aufgrund des komplikationsarmen Verlaufes zu bevorzugen.
4. Der Einsatz der RFITT in direkter Nähe von größeren Gefäßen sollte mit äußerster Vorsicht erwogen werden.
5. Zur Vermeidung einer infizierten Osteoradionekrose sollte beim Einsatz der RFITT auf einen ausreichenden Abstand zum Unterkiefer geachtet werden.
6. Durch den zielgerichteten Einsatz der RFITT ist eine kurzfristige Verringerungen der Tumorlast mit rascher Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen.
7. Es sollte auf eine zu erzielende Nekrosezone geachtet werden, die deutlich über das zu therapierende Tumolvolumen hinausgeht.

Ob sich auch ein positiver Langzeiteffekt im Hinblick auf die Überlebenszeit ergibt kann auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten noch nicht zuverlässig eingeschätzt werden. Um den Stellenwert als auch die Effektivität der RFITT in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich zuverlässig einordnen zu können, sind weitere, auf unseren Ergebnissen aufbauende, Studien notwendig.

6. Literaturangaben

Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818-25; discussion 825-7

Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244:897-907; discussion 907-8

Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, Kowalski LP. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:1317-21

Al-Sarraf M. Head and Neck Cancer: Chemotherapy Concepts. *Semin Oncol* 1988; 15:70-85

American Cancer Society 2010.

<http://www.cancer.org/Cancer/OralCavityandOropharyngealCancer/DetailedGuide/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer-survival-rates>

Ansari KM, Das M. Potentiation of tumour promotion by topical application of argemone oil/isolated sanguinarine alkaloid in a model of mouse skin carcinogenesis. *Chem Biol Interact* 2010; 188:591-7

Bartochowska A, Skowronek J, Wierzbicka M, Leszczyńska M, Szyfter W. The role of high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in the management of recurrent or residual stomal tumor after total laryngectomy. *Laryngoscope* 2013; 123: 657-61

Bartochowska A, Wierzbicka M, Skowronek J, Leszczyńska M, Szyfter W. High-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in palliative treatment of head and neck cancers. *Brachytherapy* 2012; 11:137-43

Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C, Brunin F, Bernier J, Pontvert D, Lave C. A multivariate primary tumour control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of the tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors. *Radiother Oncol* 1989; 14:265-77

Bäck LJ, Mäkitie AA, O'Malley BW Jr, Owen RP, Rinaldo A, Silver CE, Ferlito A. When is radiofrequency ablation not indicated in head and neck squamous cell carcinoma management? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; [Epub ahead of print]

Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1967-72

Berenblum I. The mechanism of carcinogenesis. A study of the significance of cocarcinogenic action and related phenomenon. *Cancer Res* 1941; 1:807-14

Bier J. Tumore im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. In: Horch HH (Hrsg) Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie II, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore 1991

Blot W, McLaughlin J, Winn D, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282-87

Bockmühl U, Knöbber D, Vogl T, Mack M. Use of MR-controlled laser-induced thermotherapy in recurrent squamous epithelial carcinoma of the head-neck area. *Laryngorhinootologie* 1996; 75:597-601

Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. *HNO* 2010; 58:762-9

Bössenrodt D. Radiofrequenz –induzierte Thermotherapie (RFITT) maligner Lebertumore – in vitro Evaluierung eines bipolaren/multipolaren Applikationskonzeptes. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Charité – Univeritätsmedizin Berlin, 2009

Bourhis J, Lefebvre JL, Vermorcken JB. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options? *Eur J Cancer* 2010; 46:1979-89

Bovie WT. Electrosurgical apparatus. U. S. Patent No. 1,813,902. Jul. 14, 1931

Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, Goodman SN, Sidransky D. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332:429-35

Brook AL, Gold MM, Miller TS, Gold T, Owen RP, Sanchez LS, Farinhas JM, Shifteh K, Bello JA. CT-guided radiofrequency ablation in the palliative treatment of recurrent advanced head and neck malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:725-35

Bucher S, Hornung J, Bonkowsky V, Iro H, Zenk J. Radiofrequency ablation as a palliative therapy option in ENT tumors: in vivo and in vitro testing. *HNO* 2010; 58:358-63.

Buck G, Huguenin P, Stoeckli SJ. Efficacy of neck treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 30: 50-7

Budach V, Budach W. Sequentielle und simultane Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologie* 2001; 7:533-49

Budach W, Belka C, Budach V. Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. *Onkologie* 2001; 7:550-5

Campisi G, Giovannelli L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head Neck Oncol* 2009; [Epub ahead of print]

Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, Hanauske A, Piccart M, Wanders J, Franklin H, Le Bail N, Clavel M, Kaye SB. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994; 5:533-7

Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws – a current overview – part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14: 81–95

Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009; 15:6758-62

Chung EJ, Lee SH, Baek SH, Bae WJ, Chang YJ, Rho YS. Clinical outcome and prognostic factors after salvage surgery for isolated regional squamous cell carcinoma recurrences. *Head Neck* 2014; [Epub ahead of print]

Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P, de Mulder PH, Schornagel JH, Tueni EA, Verweij J, Wildiers J, Clerico M, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994; 5:521-6

Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:2644-52

Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, Groult V, Bordessoule S, Janot F, De Forni M, Armand JP. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1999; 81:457-62

Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21:194-200

D'Arsonval MA. Production de courants de haute fréquence et de grande intensité; leurs effets physiologique. *CR Mem Soc Biol (Paris)* 1893; 5:122-24

Dequanter D, Vercruyse N, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Salvage surgery after failure of non surgical therapy for advanced head and neck cancer. *Open Journal of Stomatology* 2011; 1:189-194

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde:http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Orale_LeukoplakieErythroplakie.pdf

Dodd GD 3rd, Frank MS, Aribandi M, Chopra S, Chintapalli KN. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:777-82

Doyen E. Traitement local de cancers accesibles par l'action de la chaleur au-dessus de 55°. *Rev Thér Méd Chir* 1910; 77:551-57

Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, Rossi RM, Lucarini JW, Busse PM, Poulin MD, Thornhill L, Costello R, Posner MR. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1996; 14:1672-8

Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging, and treatment. *Semin Oncol* 1994; 21:382-97

Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 1: human papillomavirus-mediated carcinogenesis. *Head Face Med* 2010a; [Epub ahead of print]

Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med* 2010b; [Epub ahead of print]

Field JK. The role of oncogenes and tumour-suppressor genes in the aetiology of oral, head and neck squamous cell carcinoma. *J R Soc Med* 1995; 88:35-9

Gupta P, Murti P, Bhonsle R. Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA: critical review. *Toxicology* 1996; 26:183-98

Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8 Suppl):S214-22

Fu KK, Pajak TF, Marcial VA, Ortiz HG, Rotman M, Asbell SO, Coia LR, Vora NL, Byhardt R, Rubin P, et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:577-88

Ge NN, Schalch P, Senders CW. The macroscopic and microscopic effects of radiofrequency injury in the porcine tongue: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141:408-12

Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:3562-7

Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004; 31:744-54

Glatzel M, Büntzel J, Schröder D, Küttner K, Fröhlich D. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent and residual head and neck cancer. *Laryngoscope* 2002; 112:1366-71

Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link KH, Löhe F, Merkel S, Oldhafer KJ, Raab HR, Rau HG, Reinacher-Schick A, Ricke J, Roder J, Schäfer AO, Schlitt HJ, Schön MR, Stippel D,

Tannapfel A, Tatsch K, Vogl TJ. Arbeitsgruppe Workflow Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome – Workflow. Zentralbl Chir 2008; 133:267-84

Guinot JL, Santos M, Tortajada MI, Carrascosa M, Estellés E, Vendrell JB, Muelas R, Chust ML, Mengual JL, Arribas L. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. Brachytherapy 2010; 9:227-34

Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pindborg JJ. Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 users. Oral Dis 1995; 1:54-8.

Haage P, Tacke J. MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen. Radiologe 2001; 41:77-83

Hess A, Palussière J, Goyers JF, Guth A, Aupérin A, de Baère T. Pulmonary radiofrequency ablation in patients with a single lung: feasibility, efficacy, and tolerance. Radiology 2011; 258:635-42

Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992; 25:231-41

Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. Mund Kiefer GesichtsChir 2000; 4(Suppl 1):216-25

Hossamo J. Risikofaktoren der Entwicklung der Osteoradionekrose des Kiefers im Rahmen der Behandlung von Plattenepithelkarinomen im Kopf- und Halsbereich. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, eingereicht 2014

Hsu YB, Chu PY, Liu JC, Lan MC, Chang SY, Tsai TL, Huang JL, Wang YF, Tai SK. Role of chest computed tomography in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134:1050-4

Illing R, Gillams A. Radiofrequency ablation in the treatment of breast cancer liver metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010; 22:781-4

Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L, et al. Phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992; 10:257-63

Ji X, Neumann AS, Sturgis EM, Adler-Storthz K, Dahlstrom KR, Schiller JT, Wei Q, Li G. p53 codon 72 polymorphism associated with risk of human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx in never-smokers. Carcinogenesis 2008; 29:875

Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Squamous cell carcinoma of the oropharynx--an analysis of treatment results in 289 consecutive patients. Acta Oncol 2000; 39:985-94

Jones AS, Roland NJ, Field JK, Phillips DE. The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship with head and neck squamous carcinoma primary sites. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:63-9

Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kaminou T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takeda K. Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:536-41

Klein M, Menneking H, Langford A, Koch K, Stahl H. Treatment of squamous cell carcinomas of the floor of mouth and tongue by interstitial high-dose-rate irradiation using iridium-192. *Int J Maxillofac Surg* 1998; 27:48-8

Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:1032-7

Kowalski LP, Franco EL, Torloni H, Fava AS, de Andrade Sobrinho J, Ramos G, Oliveira BV, Curado MP. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B:167-73

Kunz HW, Tennekes HA, Port RE, Schwartz M, Lorke D, Schaudé G. Quantitative aspects of chemical carcinogenesis and tumor promotion in liver. *Environ Health Perspect* 1983; 50:113-22

Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of skeletal metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8 Suppl):S242-50

Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, Nicolaou N, Kies M, Curran W, Wong S, Ang K. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007; 25:4800-5

La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncology* 1997; 33: 302-312

León X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovács AF, Amellal N, Bessa EH, Bourhis J. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17:418-24

Leyendecker JR, Dodd GD 3rd, Halff GA, McCoy VA, Napier DH, Hubbard LG, Chintapalli KN, Chopra S, Washburn WK, Esterl RM, Cigarroa FG, Kohlmeier RE, Sharkey FE. Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers: pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1147-51

Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer* 2010; [Epub ahead of print]

Liukko T, Mäkitie AA, Markkola A, Ylikoski J, Bäck L. Radiofrequency induced thermotherapy: an alternative palliative treatment modality in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:532-6

Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions on pigs: assessment of the heat sink effect. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 47–51

Malone JP, Gerberi MA, Vasireddy S, Hughes LF, Rao K, Shevlin B, Kuhn M, Collette D, Tennenhouse J, Robbins KT. Early prediction of response to chemoradiotherapy for head and neck cancer: reliability of restaging with combined positron emission tomography and computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:1119-25

Meyer JE, Brocks C, Maune S, Strnad V, Werner JA, Wollenberg B, Kovács G. Brachytherapy for the treatment of head and neck cancer. *HNO* 2010; 58:947-58

Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 89:213-28

Murphy BA. To treat or not to treat: balancing therapeutic outcomes, toxicity and quality of life in patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *J Support Oncol* 2013; 11:149-59.

Oestreicher E, Bonkowsky V. Neck Dissection. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kopf-Hals-Malignome. 3. Auflage, München, W. Zuckschwerdt Verlag 2003: 34-40

Owen RP, Khan SA, Negassa A, Beitler JJ, Bello JA, Brook A, Farinhas J, Garg MK, Haigentz M Jr, Miller TS, Hsu MS, Ravikumar TS, Shifteh K, Smith RV, Silver CE. Radiofrequency ablation of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137:493-8

Owen RP, Lee JS, Silver CE, Bäck L, Beitler JJ, Rinaldo A, O'Malley BW Jr, Haigentz M Jr, Ferlito A. Radiofrequency ablation in advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271:207-10.

Owen RP, Ravikumar TS, Silver CE, Beitler J, Wadler S, Bello J. Radiofrequency ablation of head and neck tumors: dramatic results from application of a new technology. *Head Neck* 2002; 24:754-8

Owen RP, Silver CE, Ravikumar TS, Brook A, Bello J, Breining D. Techniques for radiofrequency ablation of head and neck tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:52-6

Paiva MB, Saxton RE, Blackwell KE, Buechler P, Cohen A, Liu CD, Calcaterra TC, Ward PH, Castro DJ. Combined cisplatin and laser thermal therapy for palliation of recurrent head and neck tumors. *Diagn Ther Endosc* 2000; 6:133-40

Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol* 2002; 29:168-82

Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Isaacs JH Jr, Million RR. Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:649-58

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355:949-55

Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol* 2004; 59:803-11

Raguse JD, Gath HJ, Bier J, Riess H, Oettle H. Cilengitide (EMD 121974) arrests the growth of a heavily pretreated highly vascularised head and neck tumour. *Oral Oncol* 2004; 40:228-30

Raguse JD, Gath HJ, Oettle H, Bier J. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) in patients with recurrent advanced head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Oral Oncol* 2006; 42:614-8

Raman JD, Hall DW, Cadeddu JA. Renal ablative therapy: radiofrequency ablation and cryoablation. *J Surg Oncol* 2009; 100:639-44

Raman SS, Lu DS, Vodopich DJ, Sayre J, Lassman C. Creation of radiofrequency lesions in a porcine model: correlation with sonography, CT, and histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1253-8

Reichart PA. Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2000; 4(Suppl 1):357-64

Reidenbach HD. Historischer Überblick und Begriffsbestimmung. In: Hans-Dieter Reidenbach (Hrsg.): *Hochfrequenztechnik und Laser in der Medizin*. Berlin, Springer-Verlag, 1983 : 9-12

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 289-95

Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9:1421-8

Richards PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging* 2007; 7:167-78

Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010; <http://www.rki.de>

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. *Standardizing neck dissection terminology*. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 601-5

Rocha FG, D'Angelica M. Treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation. *J Surg Oncol* 2010; 102:968-74

Roggan A. Dosimetrie thermischer Laseranwendung in der Medizin – Untersuchung der optischen Gewebeeigenschaften und physikalisch-mathematische Modellentwicklung (Dissertation). In: Müller G, Berlien H-P (Hrsg.): Fortschritte in der Lasermedizin Bd.16, Ecomed, Landsberg, 1997

Rudzianskas V, Inciura A, Juozaityte E, Rudzianskiene M, Kubilius R, Vaitkus S, Kasetas M, Adliene D. Reirradiation of recurrent head and neck cancer using high-dose-rate brachytherapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32:297-303

Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002; 38:1023-33

Sanabria A, Kowalski LP, Shaha AR, Silver CE, Werner JA, Mandapathil M, Takes RP, Strojjan P, Rinaldo A, Ferlito A. Salvage surgery for head and neck cancer: a plea for better definitions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 27:1347-50

Sasahira T, Kirita T, Kuniyasu H. Update of molecular pathobiology in oral cancer: a review. *Int J Clin Oncol* 2014; 19:431-6

Schlemmer M, Lindner LH, Abdel-Rahman S, Issels RD. Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia. *Radiologe* 2004; 44:301-9

Schulte-Hermann R. Tumor promotion in the liver. *Arch Toxicol* 1985; 57:147-58

Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2000; 22:34-41

Seiwert TY, Cohen EE. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:1341-48

Sercarz JA, Bublik M, Joo J, Paiva PB, Areco KN, Brandalise MH, Loh C, Masterman-Smith M, Paiva MB. Outcomes of laser thermal therapy for recurrent head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142:344-50

Shillitoe EJ, May M, Patel V, Lethanakul C, Ensley JF, Strausberg RL, Gutkind JS. Genome-wide analysis of oral cancer--early results from the Cancer Genome Anatomy Project. *Oral Oncol* 2000; 36:8-16

Slaughter DP, Southwick HW, Smejka W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953; 6: 963-968

Sommer OJ. Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2:29-34

Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R, Ang KK. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation

and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008; 30:281-8

Steidler NE, Reade PC. Initiation and promotion of experimental oral mucosal carcinogenesis in mice. *J Oral Pathol* 1986; 15:43-7

Steinke K, King J, Glenn D, Morris DL. Radiofrequency ablation (RFA) of lung metastases from colorectal cancer (CRC) - one-year follow-up. *Radiologe* 2004; 44:687-92

Stromberger C, Jann D, Becker ET, Raguse JD, Tinhofer I, Marnitz S, Budach V. Adjuvant simultaneous integrated boost IMRT for patients with intermediate- and high-risk head and neck cancer: Outcome, toxicities and patterns of failure. *Oral Oncol*. 2014; [Epub ahead of print]

Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Puls R, Hosten N, Speck U, Ricke J, Oettle H, Hohenberger P, Felix R. Laser ablation of tumors: current concepts and recent developments. *Radiologe* 2004; 44: 320–9

Thanos L, Mylona S, Galani P, Tzavoulis D, Kalioras V, Tanteles S, Pomoni M. Radiofrequency ablation of osseous metastases for the palliation of pain. *Skeletal Radiol* 2008; 37:189-94

van der Waal I. Tobacco and oral cancer and precancer. Meeting report: EU Working Group on Tobacco and Oral Health. *Oral Dis* 1998; 4:52-3

van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997; 33:291-301

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27

Vogl TJ, Naguib NN, Lehnert T, Nour-Eldin NE. Radiofrequency, microwave and laser ablation of pulmonary neoplasms: Clinical studies and technical considerations-Review article *Eur J Radiol* 2011; 77:346-57

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1318-24

White H, Ford S, Bush B, Holsinger FC, Moore E, Ghanem T, Carroll W, Rosenthal E, Sweeny L, Magnuson JS. Salvage surgery for recurrent cancers of the oropharynx: comparing TORS with standard open surgical approaches. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139:773-8

Wierzbička M, Bartochowska A, Strnad V, Strojan P, Mendenhall WM, Harrison LB, Rinaldo A, Sahai P, Wiegand S, Ferlito A. The role of brachytherapy in the treatment of

squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; [Epub ahead of print]

Wittekind C, Bertolini J. TNM-System 2010. Änderungen in der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Der Onkologe 2010; 16:175-180

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM-Atlas – Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumore. 5. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 2004: 5-72

Wolff KD, Follmann M, Nast A. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 829-35

Wu RQ, Zhao XF, Wang ZY, Zhou M, Chen QM. Novel Molecular Events in Oral Carcinogenesis via Integrative Approaches. J Dent Res 2010; 90:561-72

Zafereo M. Surgical salvage of recurrent cancer of the head and neck Curr Oncol Rep 2014; 16:386

Zenev E. Die bipolare Thermotheapie der Nasenmuschel-Hyperplasie: Applikationserprobung an In-vitro-Gewebe – eine experimentelle Studie. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, 1999

Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jian PJ, Ma DQ, Shui LP, Niu SR, Scully C, MacMahon B. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. Cancer Causes Control 1990; 1:235-41

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in einem länger währenden Fluss meines privaten Werdeganges als Sohn, Bruder, Freund, Ehemann, Vater, und meinem beruflichen Werdegang bis zu meiner aktuellen Position als leitender Oberarzt.

Mein Dank gilt in besonderem Maße Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Bodo Hoffmeister, in dessen Klinik die Grundlagen für diese Arbeit gelegt wurden, für seine Unterstützung, für sein großes Interesse und für seine fachliche Begleitung.

Besonders möchte ich Frau Prof. Nelson für ihre ständige Ermunterung zu der Fertigstellung dieser Arbeit sowie für die kritische Durchsicht danken.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Frau PD Dr. Korinna Jöhrens, für die gute Zusammenarbeit, die aufmunternden Worte und die gemeinsame Befundung der Präparate.

Auch möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik unter besonderer Erwähnung von Herrn Dr. Camerer und Frau Dr. Kim bedanken.

Meiner Mutter danke ich dafür das Ganze, meinem Vater für das Wesentliche - und umgekehrt.

Zuletzt und ganz besonders möchte ich mich für die Unterstützung durch meine Frau Saskia und meiner Kinder Stella Maria und Anton Julian bedanken, die viel Rücksicht auf mich nahmen und „des Öfteren“ auf mich verzichten mussten. Ohne sie an meiner Seite wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Schwester:

Britta Raguse

*01.09.1969 †04.12.2013

Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder eröffnet wurde,
- die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift