

## II. Grundlagen

### II.1 Epidemiologie und Ätiologie

In Deutschland lag nach Angaben des Robert-Koch-Instituts die geschätzte Zahl der jährlichen malignen Neuerkrankungen der Mundhöhle und des Rachens im Jahr 2002 bei über 10.000 Fällen und somit an siebter Stelle aller Krebsneuerkrankungen [4].

Die Anzahl der erkrankten Männer mit fast 7.800 Fällen lag etwa dreimal so hoch wie die Anzahl der erkrankten Frauen mit knapp 2.600 Fällen. Die Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung nimmt jedoch aufgrund des steigenden Tabakkonsums bei Frauen stetig zu. Vergleichend dazu konnte bei der Inzidenz der männlichen Bevölkerung, nach erheblicher Zunahme in früheren Jahren, ab den 90er Jahren ein Rückgang verzeichnet werden. Im Vergleich mit den Erkrankungsraten anderer EU-Länder liegt die Inzidenz in Deutschland im mittleren Bereich.

Wie bei Krebs insgesamt fällt die mittlere relative 5-Jahres-Überlebensrate für die zusammen betrachteten Lokalisationen der Mundhöhle und des Rachens für Männer mit 46 % deutlich schlechter aus als für Frauen mit 60 %. Für die verschiedenen Lokalisationen liegen die Überlebensraten bei sehr unterschiedlichen Werten von zum Beispiel über 90 % bei Lippen- und zwischen 20 und 30 % für Rachentumore [4].

Leider wurden in den letzten Jahren kaum Verbesserungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten erzielt. So berichtet der DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) über eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 52,4% bei allen insgesamt beobachteten Patienten und nur über eine geringe Verbesserung im Vergleich zu früheren Veröffentlichungen [2]. Auch das Robert-Koch-Institut konnte keine Steigerung der Überlebensraten bei Patienten mit Tumorerkrankungen der Mundhöhle und des Rachens im Vergleich zu den 80er Jahren verzeichnen [4].

Die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms in der Kopf-Hals-Region ist ein multifaktorielles Geschehen. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören Nikotin- und Alkoholabusus, deren regelmäßiger, insbesondere kombinierter Missbrauch schädlich ist und der zu einem bis zu 200fach erhöhtem Erkrankungsrisiko führt [38-41]. Daneben gehen auch schlechte Zahn- und Mundhygiene, chronische Traumen, ein geschwächtes Immunsys-

tem sowie Mangelernährung mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einher. Eine genetische Disposition und die Beteiligung von Viren, zu nennen sind insbesondere das Epstein-Barr- und das Humane Papillomavirus, werden diskutiert [2, 4].

Die überwiegende Mehrzahl der Tumore der Kopf-Hals-Region sind Plattenepithelkarzinome. Häufig entstehen diese Karzinome im Kopf-Halsbereich über prämaligne Vorstufen wie Leukoplakie, Erythroplakie, Hyperplasie und Dysplasie [42, 43].

### **II.2 Klinische Symptomatik**

Klinische Symptome in frühen Erkrankungsstadien sind eher untypisch. Bei manifesten Krankheitsanzeichen liegen in der Regel fortgeschrittene Tumorstadien vor. Allgemeine tumorbedingte Symptome sind Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Leistungsknick, neben denen lokale Symptome auftreten. Typisch hierfür sind intraorale Blutungen, Schleimhautulzerationen, ein durch nekrotischen Tumorzerfall bedingter starker Foetor ex ore sowie eine ausgeprägte Dysphagie durch infiltratives Tumorwachstum.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigen sich klinisch bei etwa 50% der Patienten bereits Anzeichen einer Metastasierung in die regionären Halslymphknoten [44], die sich dann als derbe, häufig kaum gegen die Umgebung abgrenzbare zervikale Raumforderungen palpieren lassen. In der Sonografie der submandibulären und lateralen Halsregion lassen sich die Metastasen gut darstellen, deren Vorhandensein und deren Größe erfahrungsgemäß wichtige Prognoseindikatoren sind [44-46].

### **II.3 Diagnostik und Stadieneinteilung**

Diagnostik und Staging umfassen sowohl die Beurteilung des Primärtumors, die Kontrolle der regionären Metastasierungswege, den Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer Fernmetastasierung als auch das Erkennen weiterer Erkrankungen, die für die Therapieplanung wichtig sind.

Die Untersuchung des Primärtumors und des regionären Lymphknotenstatus beinhaltet zunächst die klinische Untersuchung durch Inspektion und Palpation des Kopf-Hals-Bereiches sowie eine vollständige Spiegeluntersuchung. Eine Panendoskopie dient dem Ausschluss von gehäuft auftretenden Zweitkarzinomen im oberen Aerodigestivtrakt. Schließlich wird die Diagnose durch eine Probebiopsie verifiziert, die auch eine Aussage zur Differenzierung enthalten sollte.

Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT). Die perkutane Sonographie eignet sich nur eingeschränkt zur Beurteilung der Halslymphknoten, da unter anderem die retropharyngealen Lymphknoten nicht erfasst werden.

Zum Ausschluss von Fernmetastasen dienen Röntgen- oder CT-Thorax, Oberbauchsonografie, sowie bei fortgeschrittenen Stadien die Skelettszintigraphie und gegebenenfalls die Positronenemissionstomographie (PET).

Die aktuelle Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumore erfolgt nach dem TNM-System der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) in der sechsten Auflage von 2002 [47].

Primärtumor (T)		Regionäre Lymphknoten (N)	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	Nx	Lk können nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	N0	Keine regionären Lk-Metastasen
Tis	Carcinoma in situ	N1	Solitäre ipsilaterale Lk-Metastase < 3 cm
T1	Tumor ≤ 2 cm	N2	Lk-Metastasen > 3 cm aber ≤ 6 cm
T2	Tumor > 2 cm aber ≤ 4 cm	N2a	Solitäre ipsilaterale Lk-Metastasen
T3	Tumor > 4 cm	N2b	Multiple ipsilaterale Lk-Metastasen
T4	Tumorinvasion in benachbarte Strukturen	N2c	Bi- oder kontralaterale Lk-Metastasen
Fernmetastasen (M)		N3	Lk-Metastasen ≥ 6 cm
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar	Residualtumor (R)	
M0	Keine Fernmetastasen	Rx	Vorhandensein nicht beurteilbar
M1	Fernmetastase(n) nachweisbar	R0	Kein Residualtumor
		R1	Mikroskopischer Residualtumor
		R2	Makroskopischer Residualtumor

**Tabelle 1: TNM-System**

Tumorstadien				Grading (G)	
Stadium I	T1	N0	M0	Gx	Grad der Differenzierung nicht bestimmbar
Stadium II	T2	N0	M0	G1	hohe Differenzierung
Stadium III	T1/2	N1	M0	G2	mittlere Differenzierung
	T3	N0/1	M0	G3	niedrige Differenzierung
Stadium IV	T4	N0/1	M0	G4	undifferenziert
	alle T	N2/3	M0		
	alle T	alle N	M1		

**Tabelle 2: Stadieneinteilung, Grading**

### **II.4 Therapeutische Optionen**

Als allgemein anerkannte Therapiemodalitäten gelten operative Therapie, Radiotherapie und Chemotherapie sowie deren Kombinationen.

Die Therapieauswahl und das weitere Vorgehen werden wesentlich von der Lokalisation, der Ausbreitung und der Biologie des Tumors beeinflusst und erfordern eine interdisziplinäre Betrachtung unter Einschluss der bildgebenden Diagnostik, Anästhesie, Chirurgie, Bestrahlungstherapie und internistischen Onkologie.

#### Operative Therapie

Wie erwähnt stellt die Operabilität einen entscheidenden prognostischen Faktor bei der Behandlung von malignen Kopf-Hals-Tumoren dar. Die Möglichkeit hierzu wird sowohl durch die Größe und Lokalisation des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen als auch durch den Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. Angestrebt wird die umfassende und komplette Tumorresektion einschließlich vorhandener Lymphknotenmetastasen (R0-Resektion). Diese werden in der Regel durch Neck-dissection entfernt. Nach ausgedehnter Tumorresektion können funktionell beeinträchtigende Defekte entstehen, die mit Hilfe rekonstruktiver Methoden verschlossen werden.

Eine große Anzahl von Patienten kommt mit bereits fortgeschrittenen Tumorstadien zur Aufnahme, bei denen die Ausdehnung häufig die Entfernung aller Tumorzellen unmöglich macht. Hier können operative Eingriffe zur Tumorreduktion unter Verzicht auf onkologische Radikalität zur Beseitigung von Symptomen durchgeführt werden. Diese Eingriffe haben insbesondere auch die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung wichtiger Funktionen wie z.B. Atmung, Schluckakt und Stimme zum Ziel.

#### Strahlentherapie

Prinzipiell ist der Einsatz der Radiotherapie entweder als alleinige Behandlungsmethode oder in Kombination mit operativer Therapie und/oder Chemotherapie möglich. Ist der Tumor operabel, kann die Bestrahlung prä- oder postoperativ erfolgen. Die präoperative Radiotherapie dient der Reduktion der Tumormasse. Eine postoperative Bestrahlung sollte bei fortgeschrittenen Tumorstadien in Abhängigkeit von der Lokalisation erwogen werden. Dieses Vorgehen wird vor allem bei R1- und R2-Resektionen, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist, bei Lymphknotenmetastasen (pN2, pN3) und bei Infiltration von Nachbarstrukturen durch den Tumor empfohlen [43].

In der Regel wird bei der konventionellen Strahlentherapie von Kopf-Halstumoren der Primärtumor mit einer Gesamtreferenzdosis von 66 bis 72 Gy bestrahlt.

Die strahlentherapeutische Behandlung von Tumoren der Kopf-Halsregion ist mit vielfachen und im Allgemeinen äußerst unangenehmen Nebenwirkungen und Spättoxizitäten verbunden, z.B. chronische Xerostomie, Geschmacksstörungen, Hyperpigmentierungen und Fibrosen der Haut. Deshalb gehört neben der möglichst optimierten Strahlenwirkung in der Tumorregion selbst und der Schonung des umliegenden gesunden Gewebes auch die Minimierung von Akut- und Spättoxizitäten zu den wichtigsten Punkten einer radioonkologischen Therapieplanung.

### Chemotherapie

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse, die mit der Standardbehandlung aus Chirurgie und/oder Strahlentherapie erzielt werden konnten, wurde in den 1960er Jahren die Chemotherapie als dritte Behandlungsmodalität zur Therapie der Kopf-Hals-Karzinome eingeführt [44]. Zu den üblich eingesetzten Zytostatika bei Kopf-Hals-Karzinomen zählen insbesondere 5-FU, Cisplatin, Carboplatin, Methotrexat, Bleomycin und Ifosphamid. Von den neueren Substanzen werden Taxane und Gemcitabine in diversen Studien untersucht.

Im Bestreben sowohl die lokalen Kontrollraten bei Kopf-Hals-Tumoren als auch die Relation zwischen erwünschten therapeutischen Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen zu verbessern, kommt insbesondere der kombinierten Radiochemotherapie im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte eine wachsende Bedeutung zu.